

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cordarex® Injektionslösung

Wirkstoff: Amiodaronhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält 150 mg Amiodaronhydrochlorid.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

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.

Schwerwiegend symptomatisch tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Hierbei ist zu beachten, dass auf eine Therapie mit Betarezeptorenblockern nicht zu Gunsten einer Therapie mit Amiodaron verzichtet werden sollte.

Die Injektionslösung darf nur zur Therapieeinleitung eingesetzt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Dosierung mit Einzel- und Tagesangaben**

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

- Direkte intravenöse Injektion:
5 mg Amiodaronhydrochlorid/kg Körpergewicht in mindestens 3 Minuten injizieren. Keine zweite Injektion früher als 15 Minuten nach der ersten Injektion geben, auch wenn bei der ersten Injektion nicht die maximale Dosis gegeben wurde.
- Einmalige Infusion:
Im Allgemeinen 2 Ampullen (300 mg Amiodaronhydrochlorid) in 250 ml 5%iger Glukoselösung innerhalb 20 Minuten bis 2 Stunden infundieren.
- Therapeutische Wirkungen sind innerhalb weniger Minuten zu beobachten und lassen dann zunehmend nach. Deshalb sollte die Therapie mit einer Dauerinfusion fortgeführt werden.
- Dauerinfusion:
10–20 mg Amiodaronhydrochlorid/kg Körpergewicht in 250–500 ml 5%iger Glukoselösung während 24 Stunden infundieren.

Art und Dauer der Anwendung

Zur Infusion darf nur 5%ige Glukoselösung verwendet werden (siehe Abschnitte 6.2 und 6.6). Zur Vermeidung von Venenentzündungen soll bei der Dauerinfusion ein Zentralvenenkatheter angelegt werden.

Bei der Dauerinfusion ist Lichtschutz erforderlich.

Cordarex Injektionslösung wird normalerweise nur zur Therapieeinleitung, nicht länger als eine Woche, verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Cordarex Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei:

- Sinusbradykardie (weniger als 55 Pulschläge 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,
- Iodallergien und Überempfindlichkeit gegen Amiodaron oder einen der Hilfsstoffe,
- gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern,
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die Torsade de pointes auslösen können (siehe Abschnitt 4.5),
- Kreislaufkollaps,
- Hypotonie,
- schwerer Ateminsuffizienz,
- Kardiomyopathie,
- Herzinsuffizienz,
- Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

Cordarex Injektionslösung darf nicht angewendet werden in

- der Schwangerschaft, außer in Ausnahmefällen (siehe Abschnitt 4.6),
- der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

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

Als Folge der pharmakologischen Wirkung von Cordarex 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 werden für Amiodaron seltener als für die meisten anderen Antiarrhythmika beschrieben und treten generell im Zusammenhang mit Arzneimittelwechselwirkungen und/oder Elektrolytverschiebungen auf (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Hyperthyreose (siehe Abschnitte „Vorsichtsmaßnahmen“ und 4.8):

Während der Therapie oder einige Monate 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 Cordarex Injektionslösung 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 Cordarex Injektionslösung 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, 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 ggf. häufiger zu kontrollieren, da diese Patienten bei Auftreten lungentoxischer Wirkungen eine schlechtere Prognose haben.

Bei Nachweis einer Hypersensitivitäts-Pneumonitis ist Cordarex Injektionslösung 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 – Cordarex Injektionslösung abgesetzt werden.

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

Leber (siehe Abschnitt 4.8):

Insbesondere unter höherer Dosierung sollten regelmäßige Kontrollen der Leberwerte erfolgen.

Bei andauernden klinisch relevant erhöhten Leberenzymen (1,5- bis 5fach erhöhte Transaminasewerte), cholestatischem Ikterus oder Hepatomegalie sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Cordarex Injektionslösung in Betracht gezogen werden, da akute Lebererkrankungen (einschließlich Leberversagen, in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang) und chronische Lebererkrankungen auftreten können.

Die Leberfunktionsstörungen normalisieren sich gewöhnlich nach Absetzen der Behandlung.

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:

Während der Behandlung mit Cordarex Injektionslösung sind regelmäßige augenärztliche Untersuchungen, einschließlich Funduskopie und Untersuchungen mittels Spaltlampe, angezeigt (siehe Abschnitt 4.8).

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

Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5):

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

Intravenöse Injektion (siehe Abschnitt 4.3):

Auf Grund möglicher hämodynamischer Komplikationen (schwere Hypotonie, Kreislaufkollaps) wird die intravenöse Injektion im Allgemeinen nicht empfohlen. Die intravenöse Infusion sollte, falls möglich, bevorzugt werden.

Die direkte intravenöse Injektion sollte nur in Notfällen und nachdem andere Maßnahmen versagt haben vorgenommen werden.

Die Injektion darf nur unter intensivmedizinischen Bedingungen und unter einem kontinuierlichen Monitoring (EKG, Blutdruck) vorgenommen werden.

Zur Dosierung siehe Abschnitt „Dosierung“, zur Handhabung der Injektionslösung siehe Abschnitte 6.2 und 6.6.

Benzylalkohol/Neugeborene:

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern im Alter bis zu 3 Jahren toxische Reaktionen hervorrufen. Cordarex Injektionslösung darf wegen des Gehalts an Benzylalkohol nicht bei Neugeborenen, insbesondere bei unreifen Frühgeborenen, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsichtsmaßnahmen

Voruntersuchungen und Überwachung der Patienten (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise“ und Abschnitt 4.8).

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 Abschnitt „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 Abschnitt „Warnhinweise“ und Abschnitt 4.8):

Auf Grund des Risikos, unter der Behandlung mit Cordarex Injektionslösung 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.

Cordarex Injektionslösung 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 Hinweis auf eine Hypothyreose sein:

Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, Abgeschlagenheit, eine über den unter Cordarex Injektionslösung zu erwartenden Effekt hinausgehende extreme Bradykardie.

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

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

Wegen seines Iodgehaltes verfälscht Cordarex Injektionslösung klassische Schilddrüsentests (Iodbindungstests).

Haut:

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

Anwendung bei Kindern:

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

Anästhesie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8):

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

Die intravenöse Gabe von Amiodaron sollte unter kardiologischer Überwachung (EKG, Blutdruck) und Monitorkontrolle erfolgen. Zur Vermeidung von Venenentzündungen sollte Amiodaron nach Möglichkeit über einen Zentralvenenkatheter verabreicht werden.

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, Bepridil) sowie anderen die QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln (z. B. Vincamin, einigen Neuroleptika (z. B. Sulpirid), Cisaprid, 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.

Die gleichzeitige Behandlung mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

Betarezeptorenblocker und Calciumkanalblocker
Bei gleichzeitiger Anwendung von Cordarex Injektionslösung 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.

Laxanzien, die Hypokaliämien auslösen können

Laxanzien, die Hypokaliämien verursachen können, erhöhen das Risiko, Torsade de pointes auszulösen. In Kombination mit Cordarex Injektionslösung 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 Cordarex Injektionslösung besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten hypokaliämischer induzierter Herzrhythmusstörungen (einschließlich Torsade de pointes). Um Hypokaliämien vorzubeugen, sollte das QT-Intervall beobachtet werden. Im Falle von Torsade de pointes sollen keine Antiarrhythmika gegeben werden.

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

Orale Antikoagulanzen

Cordarex Injektionslösung 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 Cytochrom P450 2C9 durch Amiodaron.

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

Digitalis:

Bei gleichzeitiger Gabe von Cordarex Injektionslösung und herzwirksamen Glykosiden kann es zu Störungen der Automatie (exzessive Bradykardie) und der atrioventrikulären Überleitung auf Grund der synergistischen Wirkung beider Präparate kommen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Cordarex Injektionslösung und Digoxin kann es zu einer Erhöhung des Digoxin-Serumspiegels (auf Grund 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.

Antiarrhythmika:

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

Phenytoin:

Cordarex Injektionslösung kann durch Hemmung von Cytochrom P450 2C9 bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin den Serum-

spiegel 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 Hemmer des Cytochrom P450 3A4, kann zu höheren Plasmaspiegelkonzentrationen und damit verbunden zu einer erhöhten Toxizität dieser Arzneimittel führen.

- Ciclosporin: Cordarex Injektionslösung 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: Cordarex Injektionslösung kann die pharmakologischen Effekte von Fentanyl verstärken und so das Risiko toxischer Wirkungen erhöhen.
- Andere von Cytochrom P450 3A4 metabolisierte Arzneimittel: Lidocain, Tacrolimus, Sildenafil, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin, Ergotamin, Simvastatin und andere Statine, die durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (erhöhtes Risiko von muskulärer Toxizität).

Allgemeinnarkose

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

Vereinzelte schwere respiratorische Komplikationen (Schocklunge, ARDS), in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang, zumeist direkt nach chirurgischen Eingriffen, auf. Es wurde eine mögliche Verstärkung des toxischen Effektes der Sauerstoffkonzentration vermutet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

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. Hypothyreoidismus, Bradykardie und verlängerte QT-Intervalle wurden bei etwa 10 % der Neugeborenen festgestellt. Vereinzelte 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 ist aus diesen Gründen während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, der Nutzen einer Anwendung überwiegt die potenziellen Risiken. Frauen mit Kinderwunsch sollten wegen der langen Halbwertszeit von Amiodaronhydrochlorid den Beginn einer Schwangerschaft frühes-

tens ein halbes Jahr nach dem Ende der Therapie planen, um eine Exposition des Kindes in der Frühschwangerschaft zu vermeiden.

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, sollte nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

sehr häufig (> 1/10); häufig (> 1/100, < 1/10); gelegentlich (> 1/1000, < 1/100); selten (> 1/10 000, < 1/1000); sehr selten (< 1/10 000).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten:

Thrombozytopenie, hämolytische oder aplastische Anämie.

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 Herzaktivität 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).

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

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

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.)

Augenerkrankungen:Sehr häufig:

Mikroablagerungen an der Vorderfläche der Hornhaut des Auges, 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 Cordarex Injektionslösung zurück.

Sehr selten:

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:Häufig:

Infolge der Lungentoxizität von Cordarex Injektionslösung 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.

Sehr selten:

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

Nach i.v. Gabe Bronchospasmen bis zur Apnoe bei atmungsinsuffizienten Patienten und besonders bei Asthmatikern.

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

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:Sehr häufig:

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

Häufig:

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

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

Sehr selten:

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

(Zu vorbeugenden Maßnahmen siehe Abschnitt 4.4.)

Erkrankungen der Leber und Gallenblase:Sehr häufig:

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

Häufig:

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

Sehr selten:

Chronische Leberkrankheiten (in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf), Leberzirrhose.

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

Erkrankungen des Immunsystems:Sehr selten:

Nach i.v. Gabe anaphylaktoide Reaktionen bis zum Schock (siehe auch „Maßnahmen bei Nebenwirkungen“).

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.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:Sehr selten:

Epididymitis, Impotenz.

Gefäßkrankungen:Häufig:

Erhöhung des Blutdrucks, gewöhnlich mäßig und flüchtig. Fälle von schwerer Hypotension oder Kollaps, infolge von Überdosierung oder zu schneller Injektion.

Selten:

Vaskulitis.

Sehr selten:

Flush.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen:Häufig:

Muskelschwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:Selten:

Vorübergehend eingeschränkte Nierenfunktion.

Laborwerte:Sehr selten:

Erhöhter Kreatiningehalt des Blutes.

Sonstige:Gelegentlich:

Müdigkeit, verminderte Libido.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:Häufig:

Reaktionen an der Einspritzstelle, wie z. B. Schmerzen, Erythem, Ödem, Nekrose, Extravasation, Infiltration, Entzündung, Verhärtung, Thrombophlebitis, Phlebitis, Cellulitis, Infektion, Änderungen in der Pigmentierung.

Maßnahmen bei Nebenwirkungen:

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxis): Die Behandlung mit Cordarex Injektionslösung muss sofort abgebrochen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

4.9 Überdosierung

Über akute Überdosierungen mit Cordarex Injektionslösung 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 Cordarex Injektionslösung 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 auf Grund 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.

Amiodaronhydrochlorid zeigt eine dosisabhängige, nicht kompetitive Hemmung der alpha- und betaadrenergen Aktivitäten. Hämodynamisch äußert sich dies in einer koronar- und gefäßdilatorischen Wirkung und ebenso in einer Verbesserung der Sauerstoffbilanz.

Amiodaronhydrochlorid weist bei oraler Gabe keinen signifikant negativ inotropen Effekt auf.

Bei i.v. Gabe kann es hauptsächlich nach Injektion zu einer Verminderung der Kontraktilität kommen.

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.

Auf Grund 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.

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

Nach Absetzen wird Amiodaronhydrochlorid noch über mehrere Monate ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

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

Mutagenes und Tumor erzeugendes Potenzial

Amiodaronhydrochlorid ist eine stark phototoxische Substanz. Es gibt Hinweise, dass in Gegenwart von Amiodaronhydrochlorid durch UV-Bestrahlung zytotoxisch wirkende freie Radikale gebildet werden. Dies kann nicht nur zu akuten phototoxischen Reaktionen führen, sondern auch zu Schädigungen von DNS (Photomutagenität) und nachfolgenden photokanzerogenen Wirkungen. Bisher wurden diese potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen von Amiodaronhydrochlorid nicht experimentell untersucht. Daher ist das photomutagene und photokanzerogene Potenzial von Amiodaron nicht bekannt.

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

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 Hilfsstoffe

60 mg Benzylalkohol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Zur Vermeidung von chemischen Reaktionen darf Cordarex Injektionslösung grund-

sätzlich nicht mit anderen Medikamenten zusammen in die Injektionslösung gegeben oder in dieselbe Spritze aufgezogen werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über +25 °C und vor Licht geschützt lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit
6 Ampullen N2
KP mit
60 Ampullen (10 x 6)

6.6 Hinweise für die Handhabung

Auf Grund der pharmazeutischen Eigenschaften von Amiodaron sollten Konzentrationen von weniger als 600 mg/l nicht verwendet werden.

Zur Infusion darf nur 5%ige Glucoselösung verwendet werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Sanofi-Synthelabo GmbH
10898 Berlin
Telefon: 0 30/25 75-20 00
Telefax: 0 30/25 75-20 01

8. ZULASSUNGSNUMMER

41452.00.01

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13. November 2000

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2003

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf