

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cordarone I.V. 150 mg/3 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul bevat 3 ml à 50 mg amiodaron hydrochloride per ml.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Benzylalcohol 60 mg in elke ampul van 3 ml (zie rubriek 4.4).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cordarone I.V. 150 mg/3 ml is bestemd voor de profylaxe en behandeling van ernstige hartritmestoornissen, wanneer andere therapieën niet effectief of gecontra-indiceerd zijn:

- atriale ritmestoornissen, waaronder boezemfibrilleren of -flutter;
- AV-nodale ritmestoornissen en AV-re-entry tachycardie, o.a. als uiting van het syndroom van Wolff-Parkinson-White;
- levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen, waaronder al of niet aanhoudende ventriculaire tachycardie of episodes van kamerfibrilleren;

Cordarone I.V. 150 mg/3 ml wordt gebruikt bij patiënten waarbij een snelle respons gewenst is of orale toediening niet mogelijk is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Per infuus

Oplaaddosis

5 mg per kg lichaamsgewicht in 250 ml fysiologische glucose-oplossing in 20 minuten tot 2 uur toe te dienen en per 24 uur 2 tot 3 maal te herhalen. De infusiesnelheid dient te worden ingesteld op geleide van het effect.

Het effect kan binnen enkele minuten optreden en neemt geleidelijk af. Een onderhoudsdosering moet worden gegeven.

Onderhoudsdosis/preventieve behandeling

10 tot 20 mg per kg lichaamsgewicht per 24 uur (gemiddeld 600 tot 800 mg / 24 uur en hoogstens 1200 mg / 24 uur) in fysiologische glucose-oplossing gedurende enkele dagen. In verband met stabiliteit van de oplossing geen concentraties lager dan 300 mg per 500 ml gebruiken en geen andere geneesmiddelen toevoegen aan de infuusvloeistof.

Ter voorkoming van lokale reacties (flebitis) geen concentratie gebruiken hoger dan 1500 mg in 500 ml (3 mg/ml).

Het is raadzaam met een orale onderhoudsdosering te beginnen op de eerste dag van het infuus. Herhaald of doorlopend infuus via perifere venen kan leiden tot lokale reacties (ontsteking). Wanneer een herhaald of doorlopend infuus wordt voorzien, wordt toediening via een centrale lijn aanbevolen.

Directe intraveneuze injectie (“bolus”)

5 mg per kg lichaamsgewicht in tenminste 3 minuten toedienen. In geen geval mag de duur van de injectie korter zijn dan 3 minuten. Een tweede bolusinjectie mag niet worden toegediend binnen 15 minuten na de eerste, zelfs niet als de eerste slechts bestond uit 1 ampul (kans op irreversibele shock).

Aldus behandelde patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd b.v. op een intensive care afdeling. Dien bolusinjecties alleen toe in noodgevallen en gebruik geen andere geneesmiddelen in dezelfde injectiespuit.

Raadpleeg ook rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”.

Cardiopulmonale resuscitatie van shock resistente ventrikelfibrillatie

De startdosering is 300 mg (of 5 mg/kg lichaamsgewicht) verdund in 20 ml 5% dextrose die snel geïnjecteerd dient te worden. Een toegevoegde dosering van 150 mg (of 2,5 mg/kg lichaamsgewicht) kan overwogen worden als ventrikelfibrillatie aanhoudt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van amiodaron bij kinderen zijn niet vastgesteld. De beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 5.1 en 5.2.

Vanwege de aanwezigheid van benzylalcohol moet intraveneuze toediening van amiodaron met voorzichtigheid gebruikt worden bij neonaten en kinderen jonger dan 3 jaar (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Sinusbradycardie, sino-auriculair block (kans op sinusarrest)
- Sick-sinus syndroom, zonder pacemaker
- Tweede of derde graads AV-blok, zonder pacemaker
- Stoornissen van de schildklierfunctie
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen (zie rubriek 4.5)
- Overgevoeligheid voor jood of amiodaron
- Overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

De bovengenoemde contra-indicaties hebben geen betrekking op het gebruik van amiodaron voor cardiopulmonale resuscitatie van shock resistente ventrikelfibrillatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In retrospectieve onderzoeken is het gebruik van amiodaron bij de transplantatieontvanger vóór harttransplantatie geassocieerd met een verhoogd risico op primair transplantaatdisfunctie (PGD).

PGD is een levensbedreigende complicatie van harttransplantatie die zich voordoet als linker-, rechter- of biventriculaire disfunctie die optreedt binnen de eerste 24 uur van transplantatie waarvoor geen identificeerbare secundaire oorzaak is (zie rubriek 4.8). Ernstige PGD kan onomkeerbaar zijn.

Voor patiënten die op de wachtlijst voor harttransplantatie staan, moet er rekening worden gehouden met het gebruik van een alternatief anti-aritmicum, zo vroeg mogelijk vóór de transplantatie.

Amiodaron mag uitsluitend worden voorgeschreven door ter zake deskundige specialisten, onder zorgvuldige en regelmatige controle van de leverfuncties, de schildklierfunctie, het electrocardiogram (ECG) en röntgenonderzoek van de thorax.
--

Het toepassen van de directe i.v. injectie (bolusinjectie) wordt afgeraden i.v.m. de kans op effecten van hemodynamische aard, zoals ernstige hypotensie en cardiovasculaire collaps. Dit dient uitsluitend te
--

worden toegepast in noodgevallen op de cardiologische intensive care afdeling onder bewaking met ECG-monitoring wanneer therapeutische alternatieven hebben gefaald.

Cordarone I.V. 150 mg/3 ml dient uitsluitend onder permanente monitoring van het ECG en de arteriële bloeddruk in de kliniek te worden toegepast.

Gebruik bij patiënten met een ernstige longinsufficiëntie, arteriële hypotensie of met stabiele decompensatio cordis, in het bijzonder bij patiënten met cardiomyopathie dient met de grootste voorzichtigheid onder hemodynamische bewaking te geschieden. Deze patiënten dienen geen bolusinjectie te krijgen (kans op verslechtering).

De voorgestelde dosis van 5 mg per kg in rechtstreekse inspuiting mag niet worden overschreden. De duur van de intraveneuze injectie dient minstens 3 minuten te bedragen behalve bij cardiopulmonale resuscitatie van shock resistente ventrikelfibrillatie. Een tweede bolusinjectie mag niet worden toegediend binnen 15 minuten na de eerste, zelfs niet als de eerste slechts bestond uit 1 ampul (kans op irreversibele shock).

Bij een te sterke werking van het product (b.v. ernstige bradycardie) dient men de geëigende maatregelen, namelijk het aanwenden van een pacemaker of het toedienen van bèta-stimulatie, aan te wenden.

Het gebruik van Cordarone I.V. 150 mg/3 ml is geen contra-indicatie voor het later appliceren van een externe elektroshock.

Hartaandoeningen (zie rubriek 4.8)

Amiodaron kan het ontstaan van nieuwe of een verergering van bestaande ritmestoornissen veroorzaken, soms met fatale afloop. In vergelijking met sommige andere anti-arrhythmica lijkt dit effect echter minder frequent op te treden. Met name bij patiënten met hartfalen dient voorzichtigheid in acht te worden genomen. Daarnaast is torsade de pointes beschreven, een polymorfe ventriculaire tachycardie geassocieerd met QT-verlenging. Deze laatst genoemde ritmestoornis treedt met name op in aanwezigheid van een sterk verlengde QT-tijd en/of combinatie met geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken, bepaalde anti-arrhythmica en bepaalde andere middelen met een effect op de repolarisatie (zie ook rubriek 4.5). Ondanks de verlenging van het QT-interval heeft amiodaron een beperkt torsadogene effect (zie rubriek 4.8).

De modificatie van de T-top in het ECG en het eventueel verschijnen van een U-top zijn het gevolg van de verlenging van de repolarisatiefase door amiodaron.

Evenals bij sommige andere anti-arrhythmica kan dit verschijnsel bij uitzondering leiden tot atypische ventriculaire tachycardiën ("torsade de pointes").

Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn levensbedreigende gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron. Bradycardie trad doorgaans op binnen een aantal uren of dagen, maar gevallen met een langere tijd tot aanvang ervan werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van de HCV-behandeling.

Amiodaron mag uitsluitend gebruikt worden bij patiënten die regimes met sofosbuvir gebruiken, wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen dat patiënten de eerste 48 uur van de behandeling in een intramurale omgeving hartbewaking ondergaan. Daarna vindt dagelijkse controle van de hartslag plaats door de patient zelf of in een poliklinische setting gedurende minstens de eerste 2 weken van de behandeling.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient hartmonitoring, zoals hierboven beschreven, ook plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met sofosbuvir bevattende regimes.

Alle patiënten die amiodaron krijgen in combinatie met sofosbuvir bevattende regimes dienen gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en hartblok en dienen het advies te krijgen dringend een arts te raadplegen als zij deze symptomen waarnemen.

Pulmonale aandoeningen (zie rubriek 4.8)

Gevallen van pulmonale toxiciteit (interstitiële pneumonitis), soms met fatale afloop, zijn gemeld bij gebruik van intraveneus amiodaron. Bij het optreden van dyspnoe (bij inspanning) of niet-productieve hoest, al dan niet gepaard gaande met een verandering van de algemene toestand van de patiënt (vermoeidheid, gewichtsverlies, koorts), dient een thoraxfoto te worden gemaakt.

De pulmonale bijwerkingen zijn in het algemeen reversibel en verdwijnen snel na het staken van de behandeling. Eventueel kan behandeling met corticosteroiden worden overwogen. Klinische symptomen verdwijnen veelal binnen 3 tot 4 weken, gevolgd door een langzamere normalisatie van de radiologische en longfunctietesten (enige maanden).

Leverstoornissen (zie rubriek 4.8)

Nauwkeurige controle van de leverfuncties (transaminases) is noodzakelijk bij de start van de behandeling met amiodaron en op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling.

Aan het begin van de behandeling kan een lichte tot matige verhoging (1,5 tot 3 maal normaal) van de transaminasen optreden. Deze verhoging is vaak van voorbijgaande aard of verdwijnt na het verlagen van de dosering.

Acute leverfunctiestoornissen (waaronder ernstige hepatocellulaire insufficiëntie of leverfalen, soms met fatale afloop) en chronische leverstoornissen kunnen optreden zowel bij orale als intraveneuze toediening van amiodaron en binnen de eerste 24 uur na intraveneuze toediening. De amiodaron dosering dient daarom te worden verminderd of de behandeling met amiodaron gestaakt als de waarde van de transaminasen drie maal hoger wordt dan de normale waarde. Klinische en biologische symptomen van chronische leverstoornissen bij orale toediening van amiodaron kunnen minimaal zijn (hepatomegalie, transaminase stijging tot 5 maal de normale waarde) en reversibel na het stoppen van de behandeling. Echter, gevallen met dodelijke afloop zijn beschreven.

Oogafwijkingen

Gevallen van wazig zien, vermindering van het gezichtsvermogen en/of optische neuropathie zijn gerapporteerd, vooral na langdurig oraal gebruik van amiodarone. Dit kan leiden tot blindheid. Wanneer deze symptomen optreden, dient een volledige oogheelkundige controle, inclusief fundoscopie, te worden uitgevoerd en moet het stoppen van de behandeling overwogen worden.

Ernstige blaarvormige reacties

Levensbedreigende of zelfs dodelijke huidreacties zoals Stevens-Johnson syndroom (SJS), Toxisch Epidermale Necrolyse (TEN). Wanneer symptomen van SJS of TEN voorkomen (waaronder verergerende huiduitslag vaak met blaren of wonden), moet het toedienen van Cordarone onmiddellijk gestopt worden.

Geneesmiddelinteracties (zie rubriek 4.5)

Het gebruik van amiodaron in combinatie met de volgende geneesmiddelen wordt afgeraden: beta-blokkers, hartslag verlagende calciumantagonisten (verapamil, diltiazem), contactflaxantia welke hypokaliëmie kunnen veroorzaken.

Bijwerkingen zijn meestal een gevolg van een te hoge dosering. Het is derhalve aan te raden de laagst mogelijke dosering te gebruiken om de mate en ernst van de bijwerkingen te minimaliseren.

Benzylalcohol

Dit middel bevat 60 mg benzylalcohol in elke ampul, overeenkomend met 20 mg/ml.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend, met een verhoogd risico in jonge kinderen door stapeling.

Grote hoeveelheden benzylalcohol moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie en gedurende de zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Voor de effecten bij zwangerschap en borstvoeding, zie rubriek 4.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die torsade de pointes induceren of de QT-tijd verlengen

- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de kans op mogelijk fatale torsade de pointes vergroten, is gecontra-indiceerd:
 - ◇ Bepaalde anti-arrhythmica, zoals klasse Ia anti-arrhythmica (bijvoorbeeld quinidine, procaïnamide en disopyramide) en sotalol.
 - ◇ Overige geneesmiddelen zoals vincamine, bepaalde neuroleptica (sultopride, sulpiride), cisapride, erythromycine i.v., parenteraal toegediend pentamidine, vanwege de verhoogde kans op potentieel letaal torsade de pointes.
 - ◇ Tricyclische antidepressiva en andere geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen, zoals sommige antipsychotica (pimozide, thioridazine, sommige fenothiazines), sommige tetracyclische antidepressiva (b.v. maprotiline), sommige antihistaminica (b.v. terfenadine) en halofantrine.
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen, wordt niet aanbevolen:
 - ◇ Fluorchinolonen moeten vermeden worden bij patiënten die amiodaron gebruiken. Bij het gelijktijdig gebruik van fluorochinolonen is melding gemaakt van cardiale bijwerkingen, vooral van QT-verlenging, met soms fatale afloop.

Geneesmiddelen die het hartritme vertragen of de automatie of geleiding verstoren

- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het hartritme vertragen of de automatie of geleiding verstoren wordt niet aanbevolen:
 - ◇ Bèta-blokkers of hartslagverlagende calciumantagonisten (verapamil, diltiazem). Bij gelijktijdig gebruik kunnen stoornissen van het automatisme (ernstige bradycardie) optreden.

Geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken

- Bij gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen dient voorzichtigheid in acht te worden genomen:
 - ◇ Contactlaxantia: deze kunnen hypokaliëmie veroorzaken, waardoor de kans op torsade de pointes toeneemt; een ander type laxeermiddel dient te worden toegepast.
 - ◇ Overige geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken, zoals
 - diuretica, alleen of combinaties;
 - systemisch werkende gluco- en mineralocorticoïden, tetracosactide;
 - amphotericine B (i.v.).

Het is noodzakelijk hypokaliëmie te voorkomen en zo nodig te corrigeren.

Het QT-interval dient te worden gemonitord. In geval van torsades de pointes, dienen geen anti-arrhythmica te worden gegeven (ventriculaire pacing dient te worden uitgevoerd, i.v. magnesium kan worden toegediend).

Algemene anesthesie / zuurstoftherapie

Bij patiënten die amiodaron gebruiken en algemene anesthesie ondergaan, zijn o.a. de volgende complicaties beschreven: bradycardie (niet omkeerbaar met atropine), hypotensie, geleidingsstoornissen en afname van de cardiac output.

Er zijn enkele gevallen van respiratoire complicaties na chirurgie beschreven, soms met dodelijke afloop. Mogelijk berust dit op een interactie met een hoge zuurstofconcentratie in het bloed.

Bij chirurgische ingrepen is het belangrijk de anesthesist op de hoogte te stellen van het feit dat de patiënt amiodaron gebruikt.

Effect van amiodaron op andere geneesmiddelen

Amiodaron en/of de metaboliet ervan, desethylamiodaron, remmen CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 en P-glycoproteïne en kunnen de blootstelling aan de substraten hiervan verlengen.

Door de lange halfwaardetijd van amiodaron kunnen gedurende meerdere maanden na het staken van amiodaron interacties worden waargenomen.

- Pgp-substraten

Amiodaron is een Pgp-remmer. Gelijktijdige toediening met Pgp-substraten zal naar verwachting leiden tot een verhoogde blootstelling hieraan.

- ◇ Digitalis. Stoornissen van het automatisme (ernstige bradycardie) en de atrio-ventriculaire geleiding (synergistische werking) kunnen optreden.

Ten gevolge van de verlaging van de digoxine-klaring is het mogelijk dat de digoxineserumspiegel verhoogd wordt. Controles (inclusief digoxineplasma-spiegel en ECG-bewaking) dienen te worden uitgevoerd, en patiënten moeten worden gecontroleerd op klinische tekens van digitalis intoxicatie. Het kan noodzakelijk zijn de digoxinedosering te verlagen.

- ◇ Dabigatran. Vanwege het risico op bloedingen is voorzichtigheid geboden indien amiodaron gelijktijdig wordt gebruikt met dabigatran. Het kan nodig zijn om de dosering van dabigatran aan te passen zoals op het etiket aangegeven.

- CYP 2C9 substraten

Amiodaron verhoogt de concentratie van CYP 2C9 substraten zoals warfarine of fenytoïne door remming van het cytochrome P450 2C9.

- ◇ Coumarines. Amiodaron verhoogt de concentratie van warfarine middels remming van het cytochrome p450 2C9. Amiodaron kan dus de werking van coumarinederivaten versterken, waardoor een verhoogde kans op bloeding ontstaat. Bij patiënten op antistollingstherapie moet daarom de prothrombinetijd frequent worden gecontroleerd en de dosering van het anticoagulans worden aangepast tijdens de behandeling met amiodaron en na het staken ervan.

- ◇ Fenytoïne. Amiodaron verhoogt de plasmaspiegels van fenytoïne door remming van het cytochrom p450 2C9. Bij gelijktijdig gebruik van amiodaron en fenytoïne bestaat daarom de mogelijkheid dat de fenytoïneplasma-spiegel wordt verhoogd (optreden van neurologische afwijkingen). Controles zijn noodzakelijk; indien verschijnselen van overdosering door fenytoïne worden waargenomen dient de dosering van fenytoïne te worden verlaagd; fenytoïneplasma-spiegels dienen te worden bepaald.

- CYP 2D6 substraten

- ◇ Flecaïnide. Amiodaron verhoogt de plasmaspiegel van flecaïnide door remming van CYP 2D6. Zo nodig dient de dosis van flecaïnide te worden aangepast.

- CYP 3A4 substraten

Amiodaron is een remmer van CYP3A4. Wanneer geneesmiddelen die voor hun metabolisme afhankelijk zijn van dit enzymstelsel tegelijkertijd met amiodaron worden toegediend, kan dit tot een verhoogde plasmaconcentratie van die middelen leiden en daarmee de potentiële toxiciteit verhogen:

- ◇ Cyclosporine: in combinatie met amiodaron bestaat de kans op stijging van de plasmaspiegel van ciclosporine. Zo nodig dient de dosis van ciclosporine te worden aangepast.

- ◇ Fentanyl: in combinatie met amiodaron kan de werking van fentanyl worden versterkt en neemt het risico op toxiciteit toe.

- ◇ Statines, zoals simvastatine, atorvastatine en lovastatine: in combinatie met amiodaron is het risico op musculaire toxiciteit verhoogd (bijvoorbeeld rhabdomyolysis). Het wordt aanbevolen om een statine te gebruiken die niet door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd bij gelijktijdige toediening met amiodaron.

- ◇ Andere geneesmiddelen die door P450 3A4 worden gemetaboliseerd zijn onder andere: tacrolimus, lidocaïne, sirolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine en van de eerder genoemde geneesmiddelen cisapride, calciumantagonisten, ciclosporine, quinidine, terfenadine, pimozide en erythromycine.

Effect van andere geneesmiddelen op amiodaron

CYP 3A4- en CYP 2C8-remmers kunnen de metabolisering van amiodaron remmen en de blootstelling hieraan verhogen (bijvoorbeeld claritromycine).

Het wordt aanbevolen om CYP 3A4-remmers (bijvoorbeeld grapefruitsap en bepaalde medicinale producten zoals bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir en sommige HIV

protease-remmers, telithromycine, nefazodon) te vermijden tijdens de behandeling met amiodaron (zie ook de sectie betreffende torsade des pointes in rubriek 4.5).

Andere geneesmiddelinteracties met amiodaron (zie rubriek 4.4)

Gelijktijdige toediening van amiodaron met een regime dat sofosbuvir bevat, kan resulteren in ernstige symptomatische bradycardie.

Als gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, wordt hartbewaking aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende ervaring met betrekking tot de veiligheid van toediening tijdens de zwangerschap. Amiodaron en N-desmethylamiodaron passeren de placentale barrière en bereiken in het kind 10-25% van de maternale plasmaconcentraties. De meest voorkomende complicaties zijn o.a. vertraagde groei, premature geboorte en verminderde werking van de schildklier in pasgeborenen. Hypothyreoïdie, bradycardie en verlengde QT-intervallen zijn bij pasgeborenen waargenomen. In enkele gevallen werd een vergrote schildklier of hartruis gerapporteerd. De mate van misvormingen lijkt niet te zijn toegenomen. Er moet echter wel rekening worden gehouden met de kans op hartdefecten. Vanwege de hoeveelheid jood in amiodaron zijn effecten op de foetale schildklier mogelijk. Dieronderzoeken naar de reproductietoxiciteit hebben schadelijke effecten op het embryo aangetoond.

Cordarone I.V. 150 mg/3 ml mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij dit strikt noodzakelijk wordt geacht, bijv. tijdens het optreden van levensbedreigende aritmieën.

Vruchtbare vrouwen

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenminste 6 maanden na het beëindigen van de behandeling te wachten met het plannen van een zwangerschap om te vermijden dat het kind aan het begin van de zwangerschap aan het geneesmiddel wordt blootgesteld.

Borstvoeding

Het is aangetoond dat het actieve bestanddeel en de actieve metaboliet overgaan in de moedermelk. Als een behandeling noodzakelijk is tijdens de borstvoedingsperiode, of als amiodaron tijdens de zwangerschap is gebruikt, moet het geven van borstvoeding worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

De behandeling met amiodaron is in verband gebracht met epididymitis bij mannen. In vruchtbaarheidsstudies bij dieren was een verlaging van de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid geobserveerd.

Grote hoeveelheden benzylalcohol moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, gedurende de zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Hierover zijn geen gegevens bekend. In verband met het mogelijk optreden van wazig zien en een vermindering van het gezichtsvermogen dient rekening te worden gehouden met een invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden:

- anaphylactische shock.

Niet bekend:

- angioneurotisch oedeem (Quincke's oedeem).

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden:

- syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Niet bekend:

- hyperthyreoïdie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend:

- verlies van eetlust.

Psychische stoornissen

Vaak:

- verminderd libido

Niet bekend:

- delirium (inclusief verwarring).
- hallucinatie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden:

- benigne intracraniale hypertensie (pseudo-tumor cerebri).
- hoofdpijn.

Niet bekend:

- parkinsonisme.

Oogaandoeningen

Niet bekend:

- neuropathie/neuritis van de nervus opticus, die kan leiden tot blindheid (zie rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

Vaak:

- dosisafhankelijke bradycardie.

Zeer zelden:

- ernstige bradycardie (bij sinusknoepdysfunctie en bij ouderen) of, zeldzamer, sinusarrest kan tot het staken van de behandeling nopen.
- ontstaan van nieuwe en verergering van bestaande ritmestoornissen, waaronder atypische ventriculaire aritmieën (torsades de pointes), wat soms kan leiden tot een hartstilstand (zie ook de rubrieken 4.4 en 4.5).
- geleidingsstoornissen (sino-auriculair block, AV-blok) (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Vaak:

- bloeddrukdaling en toename van de hartfrequentie onmiddellijk na de injectie. Deze zijn in het algemeen matig en van voorbijgaande aard. Gevallen van ernstige hypotensie of shock zijn gemeld na overdosering of buitengewoon snelle toediening (bolusinjectie).

Zeer zelden:

- flushes.

Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden:

- interstitiële pneumonitis of fibrose, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.4).
- acute ARDS (adult respiratory distress syndrome), soms met fatale afloop.

- bronchospasmen bij patiënten met ernstige ademhalingsproblemen en vooral bij patiënten met astma.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer zelden:

- misselijkheid.

Niet bekend:

- (acute) pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:

- een lichte tot matige verhoging van de transaminases (1,5 tot 3 maal normaal) aan het begin van de behandeling, deze verhoging is vaak van voorbijgaande aard of verdwijnt na het verlagen van de dosering.
- acute leverfunctiestoornissen, met verhoogde serum transaminase en/of geelzucht, waaronder ook leverfalen, soms met dodelijke afloop (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak:

- eczeem.

Zeer zelden:

- zweten.

Niet bekend:

- urticaria, ernstige huidreacties als toxische epidermale necrolyse (TEN), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dermatitis bullosa en Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:

- rugpijn.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend:

- neutropenie
- aganulocytose

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak:

- ter plaatse van de injectie of infusie: pijn, erytheem, oedeem, necrose, extravasatie, infiltratie, ontsteking, verharding, tromboflebitis, flebitis, cellulitis, infectie, veranderingen in de pigmentatie.

Enkele zeldzame gevallen van diverse klinische symptomen welke wijzen op een overgevoeligheidsreactie zijn gemeld: vasculitis, afname van de nierfunctie met verhoging van de creatinine spiegels, trombocytopenie, anafylaxie.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Frequentie niet bekend:

- Primair transplantaatdisfunctie na harttransplantatie (zie rubriek 4.4)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij acute overdosering of te snelle intraveneuze toediening kunnen misselijkheid, braken, obstipatie, zweten, bradycardie en verlengde QT-tijd worden waargenomen. Effecten kunnen 1 tot 3 dagen vertraagd zijn na ingestie. Bij grote hoeveelheden dient tevens rekening te worden gehouden met het optreden van hypotensie, hartblokkade en torsade de pointes. In bijzondere gevallen kan hyperthyreoïdie optreden.

De behandeling bestaat in eerste instantie uit het voorkomen van absorptie door te laten braken, maagspoelen bij grote hoeveelheden, en vervolgens toediening van actieve kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans). Bij grote hoeveelheden dient het ECG gedurende langere tijd te worden gevolgd. Opname op een intensive care unit dient overwogen te worden. Hypotensie kan worden behandeld met infusievloeistoffen of vasopressoren. Het gebruik van alfa- of bètamimetica, of een tijdelijke pacemaker kan aangewezen zijn. Klasse Ia en III anti-arrhythmica dienen te worden vermeden in verband met de verlenging van het QT-interval en de inductie van torsade de pointes.

Verdere behandeling is ondersteunend en symptomatisch.

Amiodaron en zijn metabolieten kunnen niet worden gedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-arrhythmica, klasse III.

ATC code: C01B D01.

Anti-aritmische eigenschappen

Onderzoek in het geïsoleerde preparaat en in het intacte mensenhart heeft duidelijk gemaakt dat de anti-aritmische werking van amiodaron na orale toediening berust op bepaalde elektrofysiologische eigenschappen, waarin het zich van alle andere anti-arrhythmica onderscheidt.

Amiodaron verlengt de repolarisatiefase (fase 3) van de actiepotential van de hartspiervezel, met als gevolg een afname van de kaliumstroom (klasse III volgens de Vaughan Williams-indeling); deze verlenging is niet gerelateerd aan de hartfrequentie.

Deze eigenschappen resulteren in de volgende effecten:

- amiodaron verlengt de refractaire periode van het atrium (ca. 10%), de AV-knoop, de ventrikel (ca. 10%) en accessoire verbindingen tussen atrium en ventrikel (10-100%).
- amiodaron vertraagt de geleidingstijd in het atrium, de AV-knoop, het His-Purkinje-systeem, de ventrikel en in accessoire verbindingen tussen atrium en ventrikel.
- amiodaron verhoogt de prikkel drempel van het atrium en de ventrikel.

De elektrofysiologische eigenschappen van amiodaron na acute intraveneuze toediening verschillen ten dele van de orale vorm:

- Cordarone I.V. 150 mg/3 ml vertraagt de geleidingstijd wel in het atrium en de AV-knoop, maar niet in het His-Purkinje systeem en de ventrikel.
- Cordarone I.V. 150 mg/3 ml verlengt de effectieve refractaire periode wel van de AV-knoop, maar meestal niet van atrium en ventrikel.
- Cordarone I.V. 150 mg/3 ml kan wel de geleiding en refractaire periode van de accessoire verbindingen tussen atrium en ventrikel beïnvloeden, maar dit is minder dan na orale toediening.

De werking van Cordarone I.V. 150 mg/3 ml kan snel optreden na toediening. Het maximale effect echter kan soms pas na enkele dagen worden verwacht.

Naast deze anti-aritmische eigenschappen bezit amiodaron nog een aantal andere farmacologische en hemodynamische eigenschappen die voor een deel berusten op de niet-competitieve alfa- en bètasympatholytische werking van amiodaron:

- Afname van de impulsfrequentie in de sinusknoop, hetgeen aanleiding geeft tot bradycardie.
- Matige afname van de perifere weerstand, resulterend in een lichte daling van de bloeddruk.

Amiodaron heeft geen significant negatief inotropo effect.

De veiligheid en werkzaamheid van amiodaron I.V. in patiënten met hartstilstand buiten het ziekenhuis als gevolg van shock resistente ventrikelfibrillatie zijn geëvalueerd in twee dubbelblind studies: de ARREST studie, een vergelijking van amiodaron met een placebo, en de ALIVE studie, een vergelijking van amiodaron met lidocaïne. Het primaire eindpunt van beide studies was de overleving op weg naar het ziekenhuis.

In de ARREST studie kregen 504 patiënten met een hartaanval buiten het ziekenhuis als gevolg van ventrikelfibrillatie of pulsloze ventriculaire tachycardie resistent voor 3 of meer defibrillatie shocks en epinefrine, 300 mg amiodaron verdund in 20 ml 5% dextrose snel geïnjecteerd in een perifere ader (246 patiënten) of een placebo (258 patiënten). Van de 197 patiënten (39%) die de weg naar het ziekenhuis overleefden, verhoogde amiodaron significant de kans op resuscitatie en opname in het ziekenhuis: respectievelijk 44% in de groep die amiodaron kreeg en 34% in de groep die een placebo kreeg, $p = 0,03$. Na aanpassing van andere onafhankelijke voorspellers, was de aangepaste ratio voor de overleving op weg naar het ziekenhuis in de groep die amiodaron kreeg 1,6 (95% confidentie interval, 1,1 tot 2,4; $p = 0,02$), in vergelijking met de placebo groep. Hypotensie (59% versus 25%, $p = 0,04$) of bradycardie (41% versus 25%, $p = 0,004$) kwam vaker voor bij patiënten die amiodaron kregen dan bij patiënten die een placebo kregen.

In de ALIVE studie kregen 347 patiënten met ventrikelfibrillatie resistent voor 3 of meer defibrillatie shocks, epinefrine en een verdere defibrillatie shock of met een terugkerende ventrikelfibrillatie na een initiële succesvolle defibrillatie, amiodaron (5 mg/kg) of lidocaïne (1,5 mg/kg). Amiodaron verhoogde significant de kans op resuscitatie en opname in het ziekenhuis: respectievelijk 22,8% in de groep die amiodaron kreeg (41 patiënten van de 180) en 12% in de groep die lidocaïne kreeg (20 patiënten van de 167), $p = 0,009$. Na aanpassing van andere factoren die de overleving beïnvloeden, was de aangepaste ratio voor de overleving op weg naar het ziekenhuis in de groep die amiodaron kreeg 2,49 (95% confidentie interval, 1,28 tot 4,85; $p = 0,007$), in vergelijking met de groep die lidocaïne kreeg. De verhouding patiënten die een hartstilstand kregen na toediening van het initiële onderzoeksmedicijn, na defibrillatie shock was significant hoger in de groep die lidocaïne kreeg (28,9%) dan in de groep die amiodaron kreeg (18,4%), $p = 0,04$.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gecontroleerde studies in kinderen uitgevoerd.

In gepubliceerde studies is de veiligheid van amiodaron beoordeeld in 1118 pediatrische patiënten met verschillende aritmieën. De volgende doseringen werden gebruikt in pediatrische klinische studies:

Intraveneus

- Oplaaddosis: 5 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 20 minuten tot 2 uur.
- Onderhoudsdosis: 10 tot 15 mg/kg/dag gedurende een paar uur tot enkele dagen.
Indien nodig mag gelijktijdig gestart worden met orale therapie startend bij de gebruikelijke oplaaddosis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Amiodaron heeft een trage eliminatie en een uitgesproken weefselaffiniteit.

Intraveneuze toediening

Na injectie daalt de plasmaconcentratie snel als gevolg van de verdeling over de weefsels. Het effect is maximaal na 15 minuten na toediening en neemt af gedurende de volgende 4 uur. Verzadiging van de weefsels treedt op bij herhaalde intraveneuze toediening of bij voortgezette orale toediening.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gecontroleerde studies in kinderen uitgevoerd. Uit de beperkte beschikbare gepubliceerde gegevens over pediatrische patiënten zijn geen verschillen gevonden vergeleken met volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een carcinogeniciteitsstudie van twee jaar in ratten veroorzaakte amiodaron bij klinisch relevante doses een verhoogde incidentie van folliculaire tumoren van de schildklier (adenomen en/of carcinomen) in beide sexen. Doordat er geen mutageniciteit werd gezien, wordt verondersteld dat er eerder een epigenisch dan een genotoxisch mechanisme ten grondslag ligt aan dit type tumor inductie. In muizen werden geen carcinomen gezien, maar werd een dosis-afhankelijke folliculaire hyperplasie van de schildklier waargenomen. Deze effecten op de schildklier in ratten en muizen worden hoogst waarschijnlijk veroorzaakt door de effecten van amiodaron op de synthese en/of afgifte van schildklierhormonen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is klein.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol, Tween 80, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Voeg geen andere geneesmiddelen toe in dezelfde injectiespuit of in de infuusvloeistof. Het gebruik van medische hulpmiddelen die weekmakers zoals DEHP (di-2-ethylhexyl phtalate) bevatten, in aanwezigheid van amiodaron, kan resulteren in het lekken van DEHP. Om de blootstelling van de patiënt aan DEHP te minimaliseren, dient er de voorkeur te worden gegeven aan toediening van de uiteindelijke amiodaron verdunning via DEHP-vrije systemen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 6 of 24 glazen (type I) ampullen à 150 mg/3 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 10937

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 augustus 1987

Datum van laatste hernieuwing: 12 augustus 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.5 en 4.8: 1 december 2021.