


<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 1 van 16

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg amiodaronhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 115 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte ronde biconvexe ongecoate tabletten, met de inscriptie '8' en '4' gescheiden door een breukstreep aan één zijde en 'A' aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling dient alleen in het ziekenhuis of onder toezicht van een specialist begonnen en gecontroleerd te worden. Oraal Amiodaron Aurobindo is alleen geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hartritmestoornissen die niet reageren op andere behandelingen, of als andere behandelingen niet kunnen worden gebruikt.

Tachyaritmieën samenhangend met het syndroom van Wolff-Parkinson-White, wanneer andere geneesmiddelen niet kunnen worden gebruikt.

Boezemfladderen en -fibrillatie wanneer andere geneesmiddelen niet kunnen worden gebruikt.

Alle soorten tachyaritmieën van paroxysmale aard waaronder: supraventriculaire, nodale en ventriculaire tachycardieën, ventriculaire fibrillatie: wanneer andere geneesmiddelen niet kunnen worden gebruikt.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening


#### Dosering

##### *Dosering*

De gebruikelijke dosering is 600 mg per dag in drie afzonderlijke giften, gedurende 8 tot 10 dagen.

##### *Onderhoudsdosering*

Wanneer het gewenste effect bereikt is, dient de laagst mogelijke dosering te worden gebruikt. Deze ligt in de range van 100-400 mg per dag, soms is 600 mg per dag noodzakelijk. Het risico op het ontstaan van bijwerkingen neemt dan echter toe. Amiodaron 200 mg kan eventueel 1 maal per 2 dagen worden gegeven (200 mg per 2 dagen komt overeen met 100 mg per dag).

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 2 van 16

### *Pediatrische patiënten*

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

### *Wijze van toediening*

Amiodaron 200 mg tabletten dienen tijdens of gelijk na de maaltijd te worden ingenomen.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor jodium of amiodaron of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Sinusbradycardie en sino-atriaal hartblok. Bij patiënten met ernstige geleidingsstoornissen (hoge-graad AV-blok, bifasciculair of trifasciculair blok) of sinusknop ziekte, mag Amiodaron Aurobindo alleen in combinatie met een pacemaker worden gebruikt.
- Aanwezigheid of een voorgeschiedenis van een schildklierfunctiestoornis. De schildklierfunctie moet voorafgaand aan de behandeling worden getest bij alle patiënten.
- De combinatie van Amiodaron Aurobindo met middelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken is gecontra-indiceerd (*zie rubriek 4.5*).
- Borstvoeding (*zie rubriek 4.6*).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amiodaron kan ernstige bijwerkingen veroorzaken die ogen, hart, long, lever, schildklier, huid en perifeer zenuwstelsel beïnvloeden (*zie rubriek 4.8*). Omdat deze reacties vertraagd kunnen optreden, moeten patiënten bij langdurige behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Omdat bijwerkingen meestal dosisafhankelijk zijn, moet de minimale effectieve onderhoudsdosering worden gegeven.

Vóór een operatie moet de anesthesist worden geïnformeerd dat de patiënt amiodaron gebruikt (*zie rubrieken 4.5 en 4.8*).


### Primair transplantaatdisfunctie (PGD) na harttransplantatie

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-, rechterof 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.

### Hartaandoeningen (*zie rubriek 4.8*):

Een te hoge dosis kan leiden tot ernstige bradycardie en geleidingsstoornissen met een idioventriculair ritme, met name bij oudere patiënten of tijdens behandeling met digitalis. Onder deze omstandigheden moet de behandeling met Amiodaron Aurobindo gestaakt worden. Zo nodig kunnen bèta-adrenostimulantia of glucagon worden toegediend. Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient een pacemaker te worden overwogen als de bradycardie ernstig en symptomatisch is.

Oraal Amiodaron Aurobindo is niet gecontra-indiceerd bij patiënten met een latent of manifest hartfalen, maar voorzichtigheid is geboden aangezien bestaand hartfalen incidenteel kan verergeren. Amiodaron Aurobindo moet in dergelijke gevallen met andere geschikte therapieën worden gecombineerd.

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 3 van 16

De farmacologische werking van amiodaron induceert veranderingen van het ECG: QT-verlenging (als gevolg van verlengde repolarisatie) met het eventueel verschijnen van U-golven en gedeformeerde T-golven; deze veranderingen wijzen niet op toxiciteit.

Bij ouderen kan het hartritme aanzienlijk afnemen.

De behandeling dient gestaakt te worden in het geval 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> graad AV-blok, sino-atriaal blok of bifasculair blok optreedt. Amiodaron heeft een gering pro-aritmisch effect. Er zijn nieuwe aritmieën of een verergering van behandelde aritmieën gemeld, die soms fataal waren. Het is belangrijk, maar moeilijk, om een onvoldoende werking van amiodaron te onderscheiden van een pro-aritmisch effect, al dan niet gepaard gaande met een verergering van de hartziekte. Pro-aritmische effecten treden doorgaans op als factoren voor QT-verlenging zoals geneesmiddelinteracties en/of stoornissen in het elektrolytenevenwicht (*zie rubriek 4.5 en 4.8*). Ondanks verlenging van het QT-interval, vertoont amiodaron een lage torsadogene activiteit.

Vóór het begin van de behandeling met amiodaron, is het aanbevolen om een ECG en een serumkalium meting uit te voeren. Monitoring van de ECG wordt aanbevolen tijdens de behandeling.

Amiodaron kan de defibrillatiedrempel en/of stimulatiedrempel verhogen bij patiënten met een implanteerbare cardioverter defibrillator of pacemaker, hetgeen nadelig kan zijn voor de werkzaamheid van het apparaat. Regelmatige testen om de goede werking van het apparaat te verzekeren worden aanbevolen na de start van de behandeling of verandering in de dosering.

#### Ernstige bradycardie en hartblok

Levensbedreigende gevallen van bradycardie en hartblok zijn waargenomen wanneer sofosbuvir-bevattende regimes zijn gebruikt in combinatie met amiodaron. Sofosbuvir alleen of in combinatie met een ander hepatitis C virus (HCV) direct werkend antiviraal middel (DAA), zoals daclatasvir, simeprevir of ledipasvir. Derhalve wordt gelijktijdige toediening van deze middelen met amiodaron afgeraden. Bradycardie trad over het algemeen op binnen enkele uren tot dagen, maar latere gevallen werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van een HCV-behandeling.

Amiodaron mag alleen worden gebruikt bij patiënten die een sofosbuvirbevattend regime volgen als andere alternatieve antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.


Zou gelijktijdig gebruik van amiodaron noodzakelijk worden geacht, wordt aanbevolen dat patiënten de eerste 48 uur van gelijktijdige toediening in een klinische setting hartbewaking ondergaan, waarna poliklinische of zelfcontrole van de hartslag dagelijks moet plaatsvinden gedurende ten minste de eerste 2 weken van de behandeling.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron, dient ook hart controle zoals hierboven beschreven te worden uitgevoerd bij patiënten die de behandeling met amiodaron hebben beëindigd in de afgelopen paar maanden en gaan starten met sofosbuvir bevattende regime.

Alle patiënten die amiodaron in combinatie met een sofosbuvir-bevattend regime gebruiken moeten worden gewaarschuwd over de symptomen van bradycardie en hartblok én worden aangeraden om medisch advies dringend in te winnen als zij deze ervaren.

#### Endocriene aandoeningen (*zie rubriek 4.8*)

Amiodaron kan hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie induceren, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklieraandoeningen. Klinische en biologische [inclusief ultragevoelige TSH (usTSH)] controle dient te worden uitgevoerd voorafgaand aan de therapie bij alle patiënten. Tijdens de behandeling moeten om de zes maanden controles worden uitgevoerd, en gedurende een aantal maanden na de beëindiging. Dit is met name belangrijk bij ouderen. Bij patiënten waarvan de geschiedenis een verhoogd

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 4 van 16

riscio op schildklierdysfunctie aangeeft, wordt regelmatige evaluatie aangeraden. Serum-usTSH-spiegels moeten worden gemeten wanneer schildklier dysfunctie wordt vermoed.

Amiodaron bevat jodium en kan dus interfereren met radio-jodiumopname. Echter, schildklierfunctie testen (vrij-T3, vrij-T4, usTSH) blijven interpreteerbaar. Amiodaron remt de perifere omzetting van levothyroxine (T4) naar tri-iodothyronine (T3) en kan geïsoleerde biochemische veranderingen veroorzaken (toename in vrij-T4, vrij-T3 in serum wordt enigszins verminderd of zelfs normaal) in klinische euthyroïdpatiënten. Er is geen reden om in dergelijke gevallen amiodaronbehandeling te staken als er geen klinisch of andere biologisch (usTSH) bewijs is van een schildklieraandoening.

#### Hypothyreoïdie

De volgende klinische symptomen wijzen op mogelijke hypothyreoïdie: gewichtstoename, overgevoeligheid voor kou, verminderde activiteit, zeer ernstige bradycardie. De diagnose wordt ondersteund door een toename van serum usTSH en een versterkte TSH-respons op TRH. T3- en T4-spiegels kunnen laag zijn. Euthyreoïdie wordt meestal bereikt binnen 1 tot 3 maanden na het staken van de behandeling. In geval van levensbedreigende situaties, kan de behandeling met amiodaron echter worden voortgezet met aanvullende behandeling met levothyroxine. De dosis levothyroxine wordt aangepast op basis van de TSH-spiegels.

#### Hyperthyreoïdie

Hyperthyreoïdie kan optreden tijdens amiodaronbehandeling, of, tot enkele maanden na het staken. Klinische kenmerken, zoals gewichtsverlies, asthenie, rusteloosheid, verhoging van de hartslag, aanvang van aritmie, angina pectoris, congestief hartfalen dienen de arts te attenderen. De diagnose wordt ondersteund door een afname in serum usTSH en verhoogde T3- en een verlaagde TSH-respons op thyrotropine releasinghormoon. Verhoging van reverse T3 (rT3) kan ook worden waargenomen.

In het geval van hyperthyreoïdie, moet de behandeling worden gestaakt. Klinisch herstel treedt meestal binnen een paar maanden op, hoewel ernstige gevallen, soms met dodelijke afloop, zijn gemeld. Klinisch herstel gaat vooraf aan de normalisering van de schildklierfunctietesten.

Kuren met anti-schildkliermiddelen zijn gebruikt voor de behandeling van ernstige schildklierhyperactiviteit; hoge doseringen kunnen aanvankelijk noodzakelijk zijn. Deze zijn mogelijk niet altijd effectief en gelijktijdige hoge doses corticosteroiden (bijvoorbeeld 1 mg/kg prednisolon) kunnen zijn vereist gedurende enkele weken.

#### Oogaandoeningen (zie rubriek 4.8)


Als wazig of verminderd zicht optreedt, moet onmiddellijk volledig oogheelkundig onderzoek worden uitgevoerd, waaronder fundoscopie. Het optreden van optische neuropathie en/of optische neuritis vereist staken van amiodaron vanwege de mogelijke progressie tot blindheid. Tenzij wazig of verminderd zicht optreedt, wordt jaarlijks oogheelkundig onderzoek aanbevolen.

#### Lever- en galaandoeningen (zie rubriek 4.8):

Amiodaron kan gepaard gaan met verschillende hepatische effecten, waaronder cirrose, hepatitis, geelzucht en leverfalen. Het verdient aanbeveling om de leverfunctie te controleren, in het bijzonder transaminasen voorafgaand aan de behandeling en zes maanden daarna.

Aan het begin van de behandeling, kan verhoging van de afzonderlijke serumtransaminasen (1,5 tot 3 maal normaal) optreden. Deze kunnen terugkeren naar normaal bij verlaging van de dosis, of soms spontaan.

Geïsoleerde gevallen van acute leveraandoeningen met verhoogde serumtransaminasen en/of geelzucht kunnen optreden; in dergelijke gevallen moet de behandeling worden gestaakt.

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 5 van 16

Er zijn meldingen van chronische leverziekte geweest. Verandering in laboratoriumtesten die minimaal kunnen zijn (transaminasen verhoogd van 1,5 tot 5 keer normaal) of klinische symptomen (mogelijk hepatomegalie) tijdens behandeling die langer dan 6 maanden duren zou deze diagnose suggereren. Routinematige controle van de leverfunctietesten wordt daarom aangeraden. Abnormale klinische en laboratoriumtestresultaten keren meestal terug naar normaal na stopzetting van de behandeling, maar fatale gevallen zijn gemeld. Histologische bevindingen kunnen lijken op pseudo-alcoholische hepatitis, maar ze kunnen variabel zijn en cirrose omvatten.

Hoewel er geen literatuurrapporten over de versterking van de bijwerkingen van alcohol op de lever zijn, moeten patiënten worden geadviseerd hun alcoholgebruik tijdens het gebruik van amiodaron HCl Aurobindo te matigen.

Zenuwstelselaandoeningen (zie rubriek 4.8):

Amiodaron kan perifere sensomotorische neuropathie en/of myopathie induceren. Beide aandoeningen kunnen ernstig zijn, hoewel herstel meestal optreedt binnen enkele maanden na het staken van de behandeling met amiodaron; soms is het herstel niet volledig.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen (zie rubriek 4.8):

Begin van dyspneu of niet-productieve hoest kan worden gerelateerd aan pulmonale toxiciteit (allergische pneumonitis, alveolaire/interstitiële pneumonitis of fibrose, pleuritis, pneumonitis t.g.v. bronchiolitis obliterans. Kenmerken kunnen dyspneu omvatten (die ernstig kan zijn en onverklaarbaar bij de huidige hartfunctie), niet-productieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). De aanvang is meestal traag, maar kan snel progressief worden. Hoewel de meerderheid van de gevallen zijn gemeld bij langdurige behandeling, enkelen gevallen al snel na de start van de behandeling plaatsgevonden.

Patiënten moeten zorgvuldig klinisch worden geëvalueerd en een röntgenfoto van de borstkas moet worden overwogen voordat de therapie wordt gestart. Indien tijdens de behandeling longtoxiciteit wordt vermoed, moet dit worden herhaald en in verband worden gebracht met longfunctietesten waaronder, indien mogelijk, het meten van de transferfactor. Initiële radiologische veranderingen kunnen moeilijk worden onderscheiden van pulmonaire veneuze congestie. Longtoxiciteit is gewoonlijk reversibel na vroegtijdig staken van de amiodarontherapie, met of zonder behandeling met corticosteroiden. Klinische symptomen verdwijnen vaak binnen enkele weken gevolgd door een langzamere radiologische en longfunctieverbetering. Sommige patiënten kunnen verslechteren, ondanks het staken van Amiodaron Aurobindo.

Huid- en onderhuidaandoeningen (zie rubriek 4.8)


Patiënten moeten worden geïnstrueerd om blootstelling aan de zon te vermijden en om beschermende maatregelen te nemen tijdens de behandeling, aangezien patiënten die Amiodaron Aurobindo gebruiken buitengewoon gevoelig kunnen worden voor zonlicht, wat een aantal maanden na het staken van Amiodaron HCl Aurobindo kan aanhouden. In de meeste gevallen zijn de symptomen beperkt tot tintelingen, verbranding en roodheid van aan de zon blootgestelde huid, maar ernstige fototoxische reacties met blaarvorming kunnen optreden.

Ernstige bulleuze reacties

Levensbedreigende of zelfs fatale huidreacties Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.8). Indien symptomen of tekenen van SJS, TEN (bijv. progressieve huiduitslag vaak met blaren of slijmvliesletsels) aanwezig zijn moet behandeling met amiodaron onmiddellijk worden gestaakt.

Interacties met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5)

Gelijktijdig gebruik van amiodaron met de volgende actieve stoffen wordt niet aanbevolen: bètablokkers, hartslag verlagende calciumkanaalremmers (verapamil, diltiazem), stimulerende laxemiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken.

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 6 van 16

Er zijn verhoogde plasmaspiegels van flecaïnide gemeld bij gelijktijdige toediening van amiodaron. De dosis flecaïnide moet dienovereenkomstig worden verlaagd en de patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

Amiodaron Aurobindo 200 mg tabletten bevatten lactose:

Patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale-lactase-deficiëntie of glucosegalactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Amiodaron Aurobindo 200 mg tabletten bevatten natrium:

Dit geneesmiddel bevat natrium, dat minder is dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

##### Farmacodynamische interacties

- Geneesmiddelen die Torsade de Pointes induceren of het QT-interval verlengen

- *Geneesmiddelen die Torsade de Pointes induceren*

Combinatiebehandeling met de volgende actieve stoffen die het QT-interval verlengen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) vanwege de verhoogde kans op torsades de pointes; bijv.:

- Klasse Ia anti-aritmica, bijv. kinidine, procaïnamide, disopyramide
- Klasse III anti-aritmica, bijv. sotalol, bretylium
- Intraveneus erythromycine, co-trimoxazol of pentamidine injectie
- Sommige antipsychotica bijv. chloorpromazine, thioridazine, flufenazine, pimozide, haloperidol, amisulpiride en sertindol
- Lithium en tricyclische antidepressiva bijv. doxepine, maprotiline, amitriptyline
- Bepaalde antihistaminica bijv. terfenadine, astemizol, mizolastine
- Antimalariamiddelen, bijv. quinine, mefloquine, chloroquine, halofantrine.
- Moxifloxacin

##### *Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen*

Gelijktijdige toediening van amiodaron met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zoals claritromycine), moet voor elke patiënt worden gebaseerd op een zorgvuldige beoordeling van de mogelijke risico's en voordelen, omdat het risico op torsade de pointes verhoogd kan zijn en de patiënten moeten worden gecontroleerd op QT-verlenging.


Gelijktijdig gebruik van fluorochinolonen dient te worden vermeden (gelijktijdig gebruik met moxifloxacin is gecontra-indiceerd). Er zijn zeldzame meldingen van een verlengd QTc-interval, met of zonder torsades des pointes, bij patiënten die gelijktijdig amiodaron en fluorochinolonen gebruiken (zie rubriek 4.3).

- Geneesmiddelen die de hartslag verlagen of ritme- of geleidingsstoornissen veroorzaken

Combinatietherapie met de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen:

- Bètablokkers en hartslagverlagende calciumkanaalremmers (diltiazem, verapamil); er kan een versterking van de negatieve chronotrope eigenschappen optreden en een vertraging van de geleidingsnelheid.
- Middelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken:

Combinatietherapie met de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 7 van 16

- Stimulerende laxantia die hypokaliëmie kunnen veroorzaken, waardoor het risico op torsades de pointes toeneemt; er moeten andere soorten laxantia worden gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden omdat de volgende middelen in combinatie met amiodaron ook hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken, bijv. diuretica, systemische corticosteroiden, tetracosactide, intraveneus amfotericine.

In geval van hypokaliëmie dient dit hersteld te worden en moet het QT-interval worden gecontroleerd. Bij torsades de pointes mogen geen anti-aritmica gegeven worden; mogelijk moeten een pacemaker en i.v. magnesium worden gebruikt.

- Algehele anesthesie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een algehele anesthesie moeten ondergaan of behandeld worden met hoge doses zuurstof.

Er zijn potentieel ernstige complicaties gemeld bij patiënten die amiodaron gebruikten terwijl ze onder algehele narcose werden gebracht: bradycardie die niet reageert op atropine, hypotensie, geleidingsstoornissen, verminderde cardiale output.

Er zijn enkele gevallen van 'adult respiratory distress syndrome' gemeld, soms met fatale afloop, meestal in de periode vlak na een operatie. Er kan sprake zijn van interactie met een hoge zuurstofconcentratie.

#### Effect van Amiodaron op andere geneesmiddelen

Amiodaron en/of haar metaboliet, desethylamiodaron, remt CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 en P-glycoproteïne en kan blootstelling van hun substraten verhogen.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron, kunnen interacties worden waargenomen gedurende enkele maanden na stopzetting van amiodaron.

#### P-gP-substraten

Amiodaron is een P-gp-remmer. Gelijktijdige toediening met P-gp-substraten zal naar verwachting leiden tot een verhoging van hun blootstelling.

#### Digitalis

Toediening van Amiodaron Aurobindo aan een patiënt die digoxine gebruikt zal leiden tot een toename in de plasmaconcentratie van digoxine en dus symptomen en tekenen geassocieerd met een hoge digoxineniveaus vertonen. Klinische, ECG en biologische monitoring wordt aanbevolen en digoxinedosering moet worden gehalveerd. Een synergistisch effect op de hartfrequentie en de atrioventriculaire geleiding is ook mogelijk.


#### Dabigatran

Voorzichtigheid is geboden wanneer amiodaron gelijktijdig wordt toegediend met dabigatran vanwege het risico op bloeden. Het kan nodig zijn de dosering van dabigatran aan te passen volgens het label.

- CYP2C9-substraten

Amiodaron verhoogt de plasmaconcentraties van orale anticoagulantia (coumarines) en fenytoïne door remming van CYP2C9.

- *coumarines*

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 8 van 16

Een combinatie van warfarine met amiodaron kan het effect van orale anticoagulantia versterken, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. De dosering van coumarines moet dienovereenkomstig worden verlaagd. Frequentere controle van de protrombinetijd zowel tijdens als na amiodaronbehandeling wordt aanbevolen.

#### - Fenytoïne

De combinatie van fenytoïne met amiodaron kan daarom leiden tot overdosering van fenytoïne, wat kan leiden tot neurologische symptomen.

Klinische controle moet worden uitgevoerd en de dosering van fenytoïne moet worden verlaagd zodra tekenen van overdosering optreden; De plasmaspiegels van fenytoïne moeten worden bepaald.

#### CYP P450 3A4 substraten

Als deze geneesmiddelen tegelijk worden toegediend met amiodaron, een remmer van CYP3A4, kan dit resulteren in een toename in hun plasmaconcentratie, wat kan leiden tot een verhoogde toxiciteit:

- Ciclosporine: de plasmaspiegels van ciclosporine kunnen wel tweemaal zo hoog worden in combinatie met amiodaron. Een verlaging van de dosis ciclosporine kan nodig zijn om de plasmaconcentratie binnen het therapeutische bereik te houden.
- Statines: het risico op musculaire toxiciteit is verhoogd bij gelijktijdige toediening van amiodaron en statines die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals simvastatine, atorvastatine en lovastatine. Wanneer amiodaron wordt gegeven, wordt geadviseerd om een statine te gebruiken die niet door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd.
- Andere actieve stoffen die door cytochroom P450 3A4 worden gemetaboliseerd: voorbeelden zijn lidocaïne, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine en colchicine.
- CYP2D6 substraten

#### Flecaïnide

Aangezien flecaïnide voornamelijk via CYP2D6 wordt gemetaboliseerd, kan amiodaron, door remming van dit iso-enzym, de plasmaspiegels van flecaïnide verhogen; aangeraden wordt om de dosis flecaïnide met 50% te verlagen en de patiënt zorgvuldig te controleren op bijwerkingen. In deze omstandigheden wordt sterk aangeraden de plasmaspiegels van flecaïnide te controleren.

Andere geneesmiddelinteracties met amiodaron (zie rubriek 4.4) Gelijktijdige toediening van amiodaron met sofosbuvir met regimes of in combinatie met een ander HCV directwerkend antiviraalmiddel (zoals daclatasvir of ledipasvir) wordt afgeraden omdat het kan leiden tot ernstige symptomatische bradycardie. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, hart-controle wordt aanbevolen als dit geneesmiddel wordt toegediend met sofosbuvir alleen of in combinatie met daclatasvir of ledipasvir (zie rubriek 4.4 en 4.8).

#### Effect van andere producten op amiodaron


CYP3A4 remmers en CYP2C8 remmers kunnen mogelijk het amiodaronmetabolisme remmen en de blootstelling verhogen.

Het wordt aanbevolen om CYP3A4 remmers tijdens de behandeling met amiodaron te vermijden.

Ook grapefruitsap remt cytochroom P450 3A4 en kan de plasmaconcentratie van amiodaron verhogen. Tijdens de behandeling met amiodaron moet het drinken van grapefruitsap vermeden worden.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding



<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 9 van 16

### *Zwangerschap*

Er is weinig ervaring met betrekking tot de veiligheid over toediening tijdens de zwangerschap. Amiodaron en N-desmethylamiodaron passeren de placenta en bereiken bij het kind 10-25% van de maternale plasmaconcentraties. De meest frequente complicaties zijn verminderde groei, premature geboorte en een verminderde schildklierfunctie bij pasgeborenen. Bij de pasgeborenen werden hypothyreoïdie, bradycardie en een verlengd QT-interval waargenomen. In geïsoleerde gevallen werd een vergrote schildklier of hartruis gevonden. De mate van misvormingen lijkt niet toegenomen te zijn. Er moet echter wel rekening gehouden worden met de kans op hartdefecten. Vanwege de hoeveelheid jodium in amiodaron, zijn effecten op de foetale schildklier mogelijk. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond. Amiodaron 200 mg tabletten mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk wordt geacht, bijv. tijdens het optreden van levensbedreigende aritmieën.

### *Vrouwen in de vruchtbare leeftijd*

Gezien de lange halfwaardetijd van amiodaron moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd tot tenminste 6 maanden na het beëindigen van de behandeling wachten voordat ze een zwangerschap plannen, om blootstelling van het kind tijdens het begin van de zwangerschap te voorkomen.

### *Borstvoeding*

Het is aangetoond dat het actieve bestanddeel en de actieve metabooliet 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*

Behandeling met amiodaron in verband gebracht met epididymitis bij mannen. In studies bij ratten, werd verminderde vruchtbaarheid waargenomen.

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

Het vermogen om te rijden of machines te bedienen kan verminderd zijn bij patiënten met klinische symptomen van amiodaron geïnduceerde oogaandoeningen.

## **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklassen en gerangschikt naar frequentie: 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).

### *Bloed en lymfestelselaandoeningen:*

Zeer zelden:

- Hemolytische anemie
- Aplastische anemie
- Trombocytopenie


Niet bekend:

- Neutropenie
- Agranulocytose

### *Immuunsysteemaandoeningen:*

Niet bekend:

- Anafylactische reactie, anafylactische shock

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 10 van 16

Endocriene aandoeningen (zie rubriek 4.4):

Vaak:

- Hypothyreoïdie
- Hyperthyreoïdie, soms met fatale afloop

Zeer zelden:

- Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend:

- Verminderde eetlust.

Psychische stoornissen:

Vaak:

- Verminderd libido

Niet bekend:

- Delirium (inclusief verwardheid)
- Hallucinatie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak:

- Extrapiramidale tremor, waarvoor regressie meestal optreedt na verlaging van de dosis of staken
- Nachtmerries
- Slaapproblemen.

Soms:

- Perifere sensomotorische neuropathie en/of myopathie, gewoonlijk reversibel na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden:

- Cerebellaire ataxie, waarvoor regressie meestal optreedt na verlaging van de dosis of staken
- Benigne intracraniale hypertensie (pseudo- tumor cerebri)
- Hoofdpijn
- Vertigo

Niet bekend:


- Parkinsonisme
- Parosmie

Oogaandoeningen:

Zeer vaak:

- Microscopische cornea-neerslag, meestal beperkt tot het gebied onder de pupil, welke gewoonlijk alleen door oogheelkundig onderzoek met een spleetlamp aangetoond kunnen worden. Zij kunnen gepaard gaan met gekleurde ringen rond een lichtbron of wazig zien. Microscopische cornea-neerslag bestaat uit complexe lipide depositie's en zijn reversibel na het staken van de behandeling. De neerslag wordt in wezen als goedaardig beschouwd en staken van amiodaron is niet vereist.

Zeer zelden:

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 11 van 16

- Optische neuropathie/neuritis die kan leiden tot blindheid (*zie rubriek 4.4*).

Hartaandoeningen:

Vaak:

- Bradycardie, over het algemeen matig ernstig en dosisafhankelijk

Soms:

- Ontstaan van nieuwe of verergering van aritmie, soms gevolgd door een hartstilstand (*zie rubrieken 4.4 en 4.5*)
- Geleidingsstoornissen (sino-atriaal blok, AV-blok in verschillende graden) (*zie rubriek 4.4*)

Zeer zelden:

- Ernstige bradycardie of sinusarrest bij patiënten met sinusknoopdysfunctie en/of bij ouderen

Niet bekend:

- Torsade de pointes

Bloedvataandoeningen:

Zeer zelden:

- Vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak:

- Pulmonale toxiciteit (allergische pneumonitis, alveolaire/interstitiële pneumonitis of fibrosis, pleuritis, pneumonie t.g.v. bronchiolitis obliterans (BOOP)], soms met fatale afloop (*zie rubriek 4.4*)

Zeer zelden:

- Bronchospasmen bij patiënten met ernstige ademhalingsproblemen en vooral bij patiënten met astma, ARDS (adult respiratory distress syndrome), soms met fatale afloop, meestal direct na een chirurgische ingreep (mogelijke interactie met een hoge zuurstofconcentratie) (*zie rubrieken 4.4 en 4.5*)

Niet bekend:

- Longbloeding (er zijn meldingen van longbloeding, hoewel exacte frequenties niet bekend zijn)

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak:

- Benigne gastro-intestinale stoornissen (misselijkheid, braken, dysgeusie) die gewoonlijk optreden bij het opladen van de dosis en verdwijnen bij verlaging van de dosering

Vaak:

- Constipatie


Soms:

- Droge mond

Niet bekend:

- Acute pancreatitis

Lever- en galaandoeningen: (*zie rubriek 4.4*).

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 12 van 16

Zeer vaak:

- Geïsoleerde toename van serum transaminasen, die meestal matig ernstig is (1.5 tot 3 maal normaal), optredend aan het begin van de behandeling. Het kan verdwijnen na het verlagen van de dosering of zelfs spontaan.

Vaak:

- Acute leverfunctiestoornissen, met verhoogde serum transaminase en/of geelzucht, waaronder ook leverfalen, soms met dodelijke afloop

Zeer zelden:

- Chronische leverziekte (pseudo alcoholhepatitis, cirrose), soms met dodelijke afloop

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak:

- Fotosensibiliteit, (zie rubriek 4.4)

Vaak:

- Leigrijze of blauwachtige pigmentatie van aan licht blootgestelde huid, met name het gezicht, in het geval van langdurige behandeling met hoge dagelijkse doseringen; dergelijke pigmentaties verdwijnen langzaam na het staken van de behandeling
- Eczeem

Zeer zelden:

- Erytheem tijdens behandelingen met radiotherapie
- Huiduitslag, gewoonlijk niet-specifiek
- Exfoliatieve dermatitis
- Alopecia

Niet bekend:

- Urticaria.
- Ernstige huidreacties waaronder toxisch epidermale necrolyse (TEN), Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), blaarvormige dermatitis, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).

#### Spier- en bindweefselaandoeningen:

Niet bekend:

- Lupus-achtige syndroom

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:


Zeer zelden:

- Epididymitis
- Impotentie

#### Algemene aandoeningen:

Niet bekend:

- Granuloom, inclusief beenmerg granuloom

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 13 van 16

### Onderzoeken:

Zeer zelden:

- Verhoging van creatinine in het bloed.

### **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**

- Niet bekend: primaire transplantaatdisfunctie na harttransplantatie (zie rubriek 4.4)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Hartritimestoornissen

Gevallen van ernstige bradycardie en hartblok zijn waargenomen wanneer sofosbuvir alleen of in combinatie met ledipasvir of daclatasvir gelijktijdig wordt gebruikt met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag verlagen.

#### 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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

Er is weinig informatie beschikbaar over acute overdosering met oraal amiodaron. Er zijn enkele gevallen gemeld van sinus bradycardie, hartblok, aanvallen van ventriculaire tachycardie, torsades de pointes, circulatoir falen en leverbeschadiging.

Bij overdosering dient de behandeling symptomatisch te zijn, maagspoeling kan worden toegepast om absorptie te verminderen naast algemene ondersteunende maatregelen. De patiënt moet gecontroleerd worden, en als bradycardie ontstaat, kan bèta-adrenostimulantia of glucagon gegeven worden. Aanvallen van spontaan verdwijnende ventriculaire tachycardie kunnen ook optreden. Vanwege de farmacokinetiek van amiodaron wordt een goede, langdurige controle van de patiënt aanbevolen, vooral van de cardiale status. Amiodaron en zijn metabolieten kunnen niet gedialyseerd worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**


Farmacotherapeutische categorie: Anti-aritmica, klasse III. ATC code: C01BD01

Amiodaronhydrochloride is een anti-aritmicum.

Amiodaron vertraagt sino-atriale, atriale en nodale geleiding en verhoogt de refractaire periode op atriaal, nodaal en ventriculair niveau, maar verandert de intraventriculaire geleiding niet. Er is ook vertraging in de geleiding en verlenging van refractaire perioden in atrioventriculaire routes.

Amiodaron heeft anti-adrenerge (niet-competitieve alfa- en bèta-blokker) effecten. Het remt de metabole en biochemische effecten van catecholamines op het hart en remt Na<sup>+</sup> en K<sup>+</sup> geactiveerde ATP-ase.

Amiodaron heeft anti-ischemische en hemodynamische effecten. Het veroorzaakt een matige daling van perifere weerstand en afname in hartslag leidt tot een verlaging van zuurstofopname. Het veroorzaakt een toename van de coronaire capaciteit als gevolg van een direct effect op de gladde spieren van de myocardiale bloedvaten. Cardiale output wordt gehandhaafd als gevolg van een afname van aortadruk en perifere

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 14 van 16

weerstand.

Een univariate analyse (EMIAT) suggereerde dat alle oorzaken van sterfte zijn verminderd bij amiodaronbehandeling bij patiënten met een ejectionfracctie van minder dan 30%, met aritmie op de initiële Holter, op bètablokkerbehandeling, en met een verhoogde initiële hartslag.

#### *Pediatische patiënten*

Er zijn geen gecontroleerde studies in kinderen uitgevoerd.

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

#### Oraal

- Oplaaddosis: 10 tot 20 mg/kg/dag gedurende 7 tot 10 dagen (of uitgedrukt per vierkante meter: 500 mg/m<sup>2</sup>/dag)
- Onderhoudsdosis: de minimale effectieve dosering moet toegediend worden; afhankelijk van de individuele respons kan deze variëren tussen 5 tot 10 mg/kg/dag (of uitgedrukt per vierkante meter: 250 mg/m<sup>2</sup>/dag)

Indien nodig mag gelijktijdig met orale therapie gestart worden met de gebruikelijke oplaaddosis.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Amiodaron is sterk gebonden aan eiwitten en het plasmahalfwaardetijd is meestal in de orde van 50 dagen. Maar er kan een aanzienlijke variatie tussen patiënten zijn; bij individuele patiënten is een halfwaardetijd van minder dan 20 dagen en een halfwaardetijd van meer dan 100 dagen gerapporteerd. Hoge doseringen amiodaron, bijv. 600 mg/dag, dienen in eerste instantie te worden gegeven om effectieve weefselconcentraties zo snel mogelijk te bereiken. Vanwege de lange halfwaardetijd van het geneesmiddel, is meestal een onderhoudsdosering van slechts 200 mg/dag of minder noodzakelijk. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om een nieuw distributie-evenwicht te bereiken tussen de aanpassingen van de dosering.


De lange halfwaardetijd is een waardevolle bescherming voor patiënten met potentieel dodelijke hartritme stoornissen, aangezien weglaten van incidentele doses geen significante invloed heeft op de bescherming door amiodaron.

Er zijn geen gecontroleerde studies in kinderen uitgevoerd. Uit de beperkte beschikbare gepubliceerde gegevens over pediatische patiënten zijn geen verschillen gebleken vergeleken met volwassenpatiënten.

Amiodaron wordt gemetaboliseerd voornamelijk door CYP3A4, en ook door CYP2C8. Amiodaron en zijn metaboliet, desethylamiodaron, vertonen een potentieel *in vitro* CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 en 2C8 te remmen. Amiodaron en desethylamiodaron hebben ook een potentieel enkele transporteurs zoals P-gp- en organische kation -transporter (OCT2) te remmen (Uit onderzoek blijkt een toename met 1,1% in de concentratie van creatine (een OCT2 substraat). *In vivo*-gegevens beschrijven amiodaron interacties op CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 en P-gp-substraten.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een carcinogeniteitstudie van twee jaar in ratten veroorzaakte amiodaron bij klinisch relevante doses een toename van de folliculaire tumoren van de schildklier (adenomen en/of carcinomen) in beide sekses. Doordat er geen mutageniteit werd gezien, wordt verondersteld dat er eerder een epigenisch dan een genotoxisch

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2111	Pag. 15 van 16

mechanisme ten grondslag ligt aan dit type tumorinductie. Bij muizen werden geen carcinomen gezien, maar er werd een dosisafhankelijke folliculaire hyperplasie van de schildklier waargenomen. Deze effecten op de schildklier in ratten en muizen worden hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door de effecten van amiodaron op de synthese en/of afgifte van schildklierhormonen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is klein.

In reproductietoxiciteitsstudies bij ratten, is aangetoond dat amiodaron mogelijke nadelige effecten heeft op de vruchtbaarheid en de postnatale ontwikkeling. Amiodaron was embryotoxisch maar niet teratogeen bij ratten en konijnen bij klinisch relevante doses.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
 Silica, colloïdaal watervrij  
 Natriumzetmeelglycolaat (Type-A)  
 Povidon (K-30)  
 Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amiodaron Aurobindo tabletten zijn beschikbaar in witte opake PVC - Aluminium blisterverpakking en witte opake HDPE flacons met witte opake polypropyleen dop.

#### **Verpakkingsgroottes:**

Blisterverpakkingen: 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten


Flessen: 250 en 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

<b>Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten</b>	<b>RVG 117253</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2111      Pag. 16 van 16

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Amiodaron HCl Aurobindo 200 mg, tabletten    RVG 117253.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2016.  
Datum van laatste verlening: 20 januari 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5 en 4.8: 15 december 2021