

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amiodaron HCl Hameln 50 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Amiodaron HCl Hameln 50 mg/ml bevat 50 mg amiodaronhydrochloride overeenkomend met 46,9 mg amiodaron.

Elke ampul met 3 ml Amiodaron HCl Hameln 50 mg/ml bevat 150 mg amiodaronhydrochloride.

Een ampul van Amiodaron HCl Hameln 50 mg/ml, zoals aanbevolen verdund in 250 ml glucose 5 %, resulteert in een concentratie van 0,6 mg/ml amiodaronhydrochloride.

#### Hulpstof met bekend effect:

Dit middel bevat 22,2 mg benzylalcohol in elke ml.

Elke ampul met 3 ml bevat 66,6 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor injectie en infusie.

Heldere lichtgele steriele oplossing, praktisch vrij van deeltjes.

pH 3,5 - 4,5

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Amiodaronhydrochloride is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hartritme stoornissen, in gevallen waar andere therapieën niet werkzaam of gecontra-indiceerd zijn:

- atriale aritmieën, inclusief atriale fibrillatie of flutter;
- AV-nodale aritmieën en AV-re-entrytachycardie, bv. als een manifestatie van het syndroom van Wolff-Parkinson-White;
- levensbedreigende ventriculaire aritmieën, waaronder persisterende of niet-persisterende ventriculaire tachycardie of perioden van ventrikelfibrilleren.

Amiodaron HCl Hameln 50 mg/ml kan worden gebruikt als een snelle respons is vereist of als orale toediening niet mogelijk is.

Amiodaronhydrochloride kan voorafgaand aan DC-cardioversie worden gebruikt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart en normaal gesproken te worden gevolgd in een ziekenhuis onder toezicht van een specialist.

Amiodaronhydrochloride dient alleen te worden gebruikt als er voorzieningen zijn voor hartbewaking, defibrillatie en hartstimulatie.

Schildklierfunctietests dienen waar nodig voorafgaand aan de behandeling bij alle patiënten te worden uitgevoerd.

#### Dosering

De aanbevolen standaarddosis is 5 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend via intraveneuze infusie over een periode van 20 minuten tot 2 uur. Dit moet worden toegediend als een verdunde oplossing in 250 ml glucose 5%. Dit kan worden gevolgd door herhaalde infusie tot 1200 mg (ongeveer 15 mg/kg lichaamsgewicht) in maximaal 500 ml glucose 5% per 24 uur, waarbij de infusiesnelheid wordt aangepast op basis van de klinische respons (zie rubriek 4.4).

In extreme klinische noodsituaties kan het geneesmiddel, volgens de beslissing van de arts, worden toegediend als een langzame injectie van 150-300 mg in 10-20 ml glucose 5% gedurende minimaal 3 minuten. Dit mag niet worden herhaald gedurende ten minste 15 minuten. Patiënten die op deze manier met amiodaronhydrochloride worden behandeld, dienen onder nauwlettend toezicht te staan, bv. op een intensivere-afdeling (zie rubriek 4.4).

#### Omschakeling van intraveneuze naar orale therapie

Zodra een adequate respons is verkregen, dient orale therapie gelijktijdig te worden gestart met de gebruikelijke laaddosis (d.w.z. 200 mg driemaal daags). Amiodaronhydrochloride dient vervolgens geleidelijk te worden afgebouwd.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van amiodaron bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 5.1 en 5.2. Vanwege de aanwezigheid van benzylalcohol is intraveneus Amiodaron HCl Hameln 50 mg/ml gecontra-indiceerd bij neonaten (zie rubriek 4.3) en moet het met voorzichtigheid worden gebruikt in zuigelingen en kinderen tot 3 jaar oud (zie rubriek 4.4).

#### Ouderen

Zoals met alle patiënten is het belangrijk dat de minimale werkzame dosis wordt gebruikt. Hoewel er geen bewijs is dat de doseringsvereisten voor deze groep patiënten anders zijn, kunnen ze vatbaarder zijn voor bradycardie en geleidingsstoornissen als een te hoge dosis wordt gebruikt. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan het bewaken van de schildklierfunctie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

#### Reanimatie

De aanbevolen dosis voor ventrikelfibrillatie/polsloze ventrikeltachycardie resistent tegen defibrillatie is 300 mg (of 5 mg/kg lichaamsgewicht) verdund in 20 ml 5% glucose en snel geïnjecteerd. Een extra intraveneuze-dosis van 150 mg (of 2,5 mg/kg lichaamsgewicht) kan worden overwogen als het ventrikelfibrilleren aanhoudt.

Zie rubriek 6.2 voor informatie over onverenigbaarheden

#### Lever- en nierinsufficiëntie

Hoewel er tijdens chronische behandeling met oraal amiodaron geen dosisaanpassing werd bepaald voor patiënten met nier- of leverafwijkingen, is nauwgezette klinische monitoring aanbevolen voor oudere patiënten, bv. op een intensivere-afdeling.

#### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Via infusie: Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, jodium of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. (Eén ampul bevat ongeveer 56 mg jodium.)
- Vanwege de aanwezigheid van benzylalcohol is intraveneus Amiodaron HCl Hameln 50 mg/ml gecontra-indiceerd bij neonaten.
- Ernstig respiratoir falen, circulatoire collaps of ernstige arteriële hypotensie; hypotensie, hartfalen en cardiomyopathie zijn ook contra-indicaties voor het gebruik van Amiodaron HCl Hameln 50 mg/ml als een bolusinjectie.
- Bewijs of geschiedenis van schildklierdisfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4)..
- Sinusbradycardie, sinoatriaal hartblok en sicksinussyndroom bij patiënten zonder pacemaker. Bij patiënten met ernstige geleidingsstoornissen (hooggradig AV-blok, bifasciculair of trifasciculair blok) of sinusknoopziekte, mag amiodaron alleen speciale zorgeenheden worden gebruikt in combinatie met een pacemaker.
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).
- Zwangerschap en borstvoeding. Het gebruik is alleen toegestaan in speciale levensbedreigende omstandigheden zoals gespecificeerd in rubrieken 4.1, 4.4 en 4.6.

De bovengenoemde contra-indicaties zijn niet van toepassing op het gebruik van amiodaronhydrochloride voor cardiopulmonale resuscitatie van schokresistente ventrikelfibrillatie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Bevat benzylalcohol (22,2 mg/ml).

Benzylalcohol kan toxische en allergische reacties veroorzaken.

De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend met een verhoogd risico als gevolg van accumulatie in jonge kinderen. Het toedienen van geneesmiddelen die benzylalcohol bevatten aan neonaten of premature neonaten is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en een fataal "gaspingsyndroom" (symptomen zijn onder meer een opvallend begin van "gaspingsyndroom", hypotensie, bradycardie en cardiovasculaire collaps). Dit middel is gecontra-indiceerd bij neonaten (zie rubriek 4.3) en moet met voorzichtigheid worden gebruikt in zuigelingen en kinderen tot 3 jaar oud (zie rubriek 4.2).

Aangezien benzylalcohol de placenta kan passeren, moet dit geneesmiddel voorzichtig worden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.6).

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

#### Toediening:

Amiodaronhydrochloride mag alleen worden gebruikt in een speciale zorgeenheid onder continue monitoring (ECG en bloeddruk).

Intraveneuze infusie heeft de voorkeur boven een intraveneuze bolus vanwege de hemodynamische effecten die soms gepaard gaan met snelle injectie (zie rubriek 4.8). Circulatoire collaps kan worden bespoedigd door een te snelle toediening of overdosering (atropine is met succes gebruikt bij deze patiënten met bradycardie). Herhaalde of continue infusie via perifere aderen kan leiden tot reacties op de injectieplaats (zie rubriek 4.8). Voor herhaalde of continue infusie wordt toediening via een centraal veneuze katheter aanbevolen.

Amiodaron mag niet worden gemengd met andere preparaten in dezelfde spuit en mag niet worden geïnjecteerd met andere preparaten in dezelfde lijn. Als behandeling met amiodaron moet worden voortgezet, dan moet dat via intraveneuze infusie gebeuren (zie rubriek 4.2).

Bij infusie kan amiodaronhydrochloride de druppelgrootte verminderen en moet indien nodig de infusiesnelheid worden aangepast.

Anesthesie (zie rubriek 4.5): Vóór een operatie moet de anesthesist worden geïnformeerd dat de patiënt amiodaron gebruikt.

#### Hartaandoeningen:

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypotensie en gedecompenseerde cardiomyopathie en ernstig hartfalen (zie ook rubriek 4.3).

Amiodaron heeft een laag proaritmisch effect. Begin van nieuwe hartritmestoornissen of verergering van behandelde aritmieën die soms fataal waren, zijn gemeld. Het is belangrijk maar moeilijk om een gebrek aan werkzaamheid van het geneesmiddel te onderscheiden van een proaritmisch effect, ongeacht of dit gepaard gaat met een verergering van de hartaandoening. Proaritmische effecten treden meestal op bij QT-verlengingsfactoren, zoals geneesmiddeleninteracties en/of elektrolytenstoornissen (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Ondanks verlenging van het QT-interval vertoont amiodaron een lage torsadogene activiteit.

Een te hoge dosis kan leiden tot ernstige bradycardie en geleidingsstoornissen met het optreden van een idioventriculair ritme, vooral bij oudere patiënten of tijdens een hartglycosidetherapie. In deze omstandigheden moet de behandeling met amiodaronhydrochloride worden gestopt. Indien nodig kunnen bèta-adrenostimulantia of glucagon worden gegeven. Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron moet het inbrengen van een pacemaker worden overwogen als de bradycardie ernstig en symptomatisch is.

De farmacologische werking van amiodaron induceert ecg-veranderingen: QT-verlenging (gerelateerd aan langdurige repolarisatie) met de mogelijke ontwikkeling van U-golven en vervormde T-golven; deze veranderingen geven geen toxiciteit weer.

#### Ernstige bradycardie en hartblok na sofosbuvir

Er zijn levensbedreigende gevallen van 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 bij patiënten die een regime met sofosbuvir gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten in het ziekenhuis op te nemen en hartmonitoring toe te passen gedurende de eerste 48 uur van gelijktijdige toediening. Daarna dient de hartslag dagelijks gedurende minstens de eerste 2 weken van de behandeling te worden opgevolgd in een poliklinische setting of door de patiënt zelf.

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 een regime met sofosbuvir.

Alle patiënten met gelijktijdig of recent gebruik van amiodaron 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.

#### Primaire transplantaat disfunctie (primary graft dysfunction, PGD) na een harttransplantatie:

In retrospectieve studies werd gebruik van amiodaron bij de ontvanger van het transplantaat vóór een harttransplantatie gerelateerd aan een verhoogd risico op PGD.

PGD is een levensbedreigende complicatie van een harttransplantatie die voorkomt als een linker, rechter of biventriculaire disfunctie en binnen 24 uur na de orgaantransplantatie optreedt zonder aanwijsbare secundaire oorzaak (zie rubriek 4.8). Ernstige PGD kan mogelijk onomkeerbaar zijn.

Voor patiënten die op de lijst voor een harttransplantatie staan, moet worden overwogen om zo vroeg mogelijk voor transplantatie een alternatief anti-aritmicum te geven.

#### Algemene anesthesie:

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een algemene anesthesie ondergaan of die een hoge dosis zuurstoftherapie krijgen. Potentieel ernstige complicaties zijn gemeld bij patiënten die amiodaron gebruiken en die algemene anesthesie ondergaan: bradycardie die niet reageert op atropine, hypotensie, geleidingsstoornissen, verminderde cardiale output (zie rubriek 4.5).

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

Amiodaron kan hyperthyreoïdie veroorzaken, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklier-aandoeningen of patiënten die oraal amiodaron gebruiken of eerder hebben gebruikt. Bij een vermoeden van een schildklierdisfunctie dient het serum ultragevoelig schildklierstimulerend hormoon (usTSH)-gehalte te worden gemeten. Schildklierfunctietests dienen waar nodig voorafgaand aan de behandeling bij alle patiënten te worden uitgevoerd.

Amiodaron bevat jodium en kan de opname van radioactief jodium verstoren. Schildklierfunctietests (vrije T<sub>3</sub>, vrije T<sub>4</sub>, usTSH) blijven echter vatbaar voor interpretatie. Amiodaron inhibeert perifere conversie van thyroxine (T<sub>4</sub>) in triiodothyronine (T<sub>3</sub>) en kan geïsoleerde biochemische veranderingen veroorzaken (stijging in vrije T<sub>4</sub>, vrije T<sub>3</sub> in serum lichtjes gedaald of zelfs normaal) bij klinisch euthyroïde patiënten. In dergelijke gevallen is er geen reden om de behandeling met amiodaron te stoppen als er geen klinisch of verder biologisch bewijs is van schildklier-aandoening.

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

Het ontstaan van dyspneu of niet-productieve hoest kan gerelateerd zijn aan pulmonaire toxiciteit zoals interstitiële pneumonitis. Zeer zeldzame gevallen van interstitiële pneumonitis zijn gemeld met intraveneus amiodaron. Wanneer de diagnose wordt vermoed, moet een thoraxfoto worden gemaakt. De behandeling met amiodaron moet opnieuw worden beoordeeld, omdat interstitiële pneumonitis meestal reversibel is na vroege stopzetting van amiodaron, waarna een behandeling met corticosteroiden moet worden overwogen (zie rubriek 4.8). Klinische symptomen verdwijnen vaak binnen een paar weken, gevolgd door een langzamere radiologische en longfunctie verbetering. Sommige patiënten blijven achteruitgaan ondanks het stoppen van amiodaronhydrochloride. Dodelijke gevallen van pulmonaire toxiciteit zijn gemeld.

Zeer zeldzame, soms fatale, gevallen van ernstige respiratoire complicaties zijn waargenomen, gewoonlijk in de periode onmiddellijk na een operatie ('adult acute respiratory distress'-syndroom); een mogelijke interactie met een hoge zuurstofconcentratie kan hierbij betrokken zijn (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

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

Ernstige hepatocellulaire insufficiëntie kan optreden binnen de eerste 24 uur van intraveneuze toediening van amiodaron en kan soms fataal zijn. Nauwlettende monitoring van transaminasen wordt daarom aanbevolen zodra amiodaron wordt gestart.

#### Ernstige bulleuze reacties:

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

#### Oogaandoeningen (zie rubriek 4.8):

In geval van wazig of verminderd zicht moet er snel een oftalmologisch onderzoek inclusief oogfundusonderzoek worden uitgevoerd. Indien er optische neuropathie en/of optische neuritis optreedt, moet de toediening van amiodaron worden stopgezet wegens eventuele progressie naar blindheid.

#### Geneesmiddeleninteracties (zie rubriek 4.5):

Gelijktijdig gebruik van amiodaron met de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen; bètablokkers, hartslagverlagende calciumkanaalinhbitoren (verapamil, diltiazem), stimulerende laxatieven die hypokaliëmie kunnen veroorzaken.

In geval van hypokaliëmie moeten corrigerende maatregelen worden genomen en het QT-interval worden gevolgd. In geval van torsade de pointes mogen geen antiaritmica worden gegeven; stimulatie ('pacing') kan worden ingesteld en intraveneus magnesium kan worden gebruikt.

Verhoogde plasmaspiegels van flecaïnide zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van amiodaron. De dosis flecaïnide moet dienovereenkomstig worden verlaagd en de patiënt moet nauwlettend worden gevolgd.

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

#### Geneesmiddelen die "Torsade de pointes" induceren of het QT-interval verlengen

Enkele van de belangrijkste geneesmiddelen die interageren met amiodaron zijn warfarine, digoxine, fenytoïne en elk geneesmiddel dat het QT-interval verlengt.

Gecombineerde therapie met de volgende geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) vanwege het verhoogde risico op torsade de pointes; bv.:

- klasse Ia antiaritmica, bv. kinidine, procaïnamide, disopyramide;
- klasse III antiaritmica, bv. sotalol, bretylium;
- intraveneuze erytromycine, co-trimoxazol of pentamidine injectie;
- sommige antipsychotica, bv. chloorpromazine, thioridazine, flufenazine, pimozide, haloperidol, amisulpiride en sertindol;
- lithium en tricyclische antidepressiva, bv. doxepine, maprotiline, amitriptyline;
- bepaalde antihistaminica, bv. terfenadine, astemizol, mizolastine;
- antimalariamiddelen, bv. kinine, mefloquine, chloroquine, halofantrine;
- moxifloxacine.

#### Fluorochinolonen

Er zijn zeldzame meldingen geweest van QTc-intervalverlenging, met of zonder torsade de pointes, bij patiënten die amiodaron met fluorochinolonen gebruikten. Gelijktijdig gebruik van amiodaron met fluorochinolonen moet worden vermeden (gelijktijdig gebruik met moxifloxacine is gecontra-indiceerd, zie hierboven).

#### Geneesmiddelen die de hartslag verlagen, waardoor automaticiteit of geleidingsstoornissen optreden

Combinatietherapie met de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen:

- bètablokkers en bepaalde calciumkanaalinhbitoren (diltiazem, verapamil); versterking van negatieve chronotrope eigenschappen en geleidingsvertragende effecten kunnen optreden;
- Sofosbuvir: Gelijktijdige toediening van amiodaron met een regime dat sofosbuvir bevat, kan resulteren in ernstige symptomatische bradycardie. Als gelijktijdig gebruik nodig wordt geacht, wordt hartmonitoring aanbevolen (zie rubriek 4.4);
- stimulerende laxatieven, die hypokaliëmie kunnen veroorzaken, waardoor het risico op torsade de pointes toeneemt; andere soorten laxatieven moeten worden gebruikt.

Combinatietherapie met de volgende geneesmiddelen die ook hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken, moet voorzichtig worden overwogen:

- diuretica,
- systemische corticosteroiden,
- tetracosactide,
- intraveneus amfotericine B.

### Algemene anesthesie

Potentieel ernstige complicaties zoals bradycardie die niet reageert op atropine, hypotensie, geleidingsstoornissen en verminderde cardiale output zijn gemeld bij patiënten die amiodaron gebruiken en algemene anesthesie ondergaan (zie rubriek 4.4). Zeer zeldzame gevallen van soms fatale, ernstige respiratoire complicaties ('adult acute respiratory distress'-syndroom) werden meestal waargenomen in de periode onmiddellijk na de operatie. Een mogelijke interactie met een hoge zuurstofconcentratie kan hierbij betrokken zijn (zie rubriek 4.4).

### Effect van amiodaronhydrochloride op andere geneesmiddelen

Amiodaron en/of zijn metaboliet, desethylamiodaron, inhiberen CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 en P-glycoproteïne en kunnen de blootstelling van hun substraten verhogen. Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron kunnen gedurende enkele maanden na het staken van de behandeling met amiodaron interacties worden waargenomen.

### PgP-substraten

Amiodaron is een P-gp-inhibitor. Verwacht wordt dat gelijktijdige toediening met P-gp-substraten tot een toename van hun blootstelling leidt.

### Digoxine

Toediening van amiodaronhydrochloride aan een patiënt die al digoxine gebruikt, zal een verhoogde plasmaconcentratie van digoxine veroorzaken en daardoor symptomen en tekenen geassocieerd met hoge digoxinegehalten bespoedigen; stoornissen in de automaticiteit (excessieve bradycardie), een synergistisch effect op de hartfrequentie en atrioventriculaire geleiding kunnen optreden. Klinische, ecg- en biologische monitoring worden aanbevolen om tekenen van hartglycosidetoxiciteit te vinden en de digoxinedosering moet worden gehalveerd.

### Dabigatran

Voorzichtigheid is geboden wanneer amiodaron gelijktijdig met dabigatran wordt toegediend vanwege het risico op bloedingen. Het kan nodig zijn om de dosering van dabigatran aan te passen zoals aangegeven op het etiket.

### CYP2C9-substraten

Amiodaron verhoogt de plasmaconcentraties van CYP2C9-substraten zoals orale anticoagulantia (warfarine) en fenytoïne door remming van het cytochroom P450 2C9.

### Warfarine

De dosis warfarine moet dienovereenkomstig worden verlaagd. Frequentere monitoring van de protrombinetijd, zowel tijdens als na de behandeling met amiodaron, wordt aanbevolen.

### Fenytoïne

De dosis fenytoïne moet worden verlaagd als tekenen van overdosering optreden, en de meting van plasmaspiegels kan aan te raden zijn.

### CYP2D6-substraten

#### Flecaïnide

Gezien het feit dat flecaïnide voornamelijk door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd, door dit iso-enzym te inhiberen, kan amiodaron de plasmaspiegels van flecaïnide verhogen; het wordt aangeraden om de dosis flecaïnide met 50% te verlagen en de patiënt nauwlettend te controleren op bijwerkingen. Monitoring van flecaïnide-plasmaspiegels wordt in dergelijke omstandigheden sterk aanbevolen.

### CYP P450 3A4-substraten

Wanneer geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met amiodaron, een CYP3A4-inhibitor, kan dit leiden tot een hoger niveau van hun plasmaconcentraties, wat een mogelijke toename van hun toxiciteit als gevolg kan hebben:

- ciclosporine: de plasmaspiegels van ciclosporine kunnen tot twee keer zo hoog stijgen als ze in combinatie worden gebruikt. Een verlaging van de dosis ciclosporine kan nodig zijn om de plasmaconcentratie binnen het therapeutische bereik te houden;
- statines: het risico op musculaire toxiciteit (bv. rhabdomyolyse) is verhoogd bij gelijktijdige toediening van amiodaron met statines die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals simvastatine, atorvastatine en lovastatine. Het wordt aanbevolen om een statine te gebruiken dat niet door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd wanneer het samen met amiodaron wordt gegeven;
- andere geneesmiddelen die door cytochroom P450 3A4 worden gemetaboliseerd: voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn lidocaïne, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine en colchine.

### Interactie met substraten van andere CYP 450 iso-enzymen

Tijdens in vitro-onderzoek is aangetoond dat amiodaron ook de potentie heeft om CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6 te inhiberen via zijn belangrijkste metaboliet. Bij gelijktijdige toediening wordt verwacht dat amiodaron de plasmaconcentratie verhoogt van geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6.

### Effect van andere middelen op amiodaronhydrochloride

CYP3A4-inhibitoren en CYP2C8-inhibitoren kunnen mogelijk het amiodaronmetabolisme inhiberen en de blootstelling ervan verhogen. Het wordt aanbevolen om CYP3A4-inhibitoren te vermijden (bv. Pompoelmoes-/grapefruitsap en bepaalde geneesmiddelen) tijdens de behandeling met amiodaron. Grapefruitsap inhibeert cytochroom P450 3A4 en kan de plasmaconcentratie van amiodaron verhogen. Tijdens de behandeling met oraal amiodaron moet het drinken van grapefruitsap worden vermeden.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen zijn beschikbaar. Amiodaron en N-desmethylamiodaron passeren de placentabarière en bereiken 10-25% van de maternale plasmaconcentraties bij de foetus. Meest voorkomende complicaties zijn vertraagde groei, vroeggeboorte en verminderde schildklierfunctie bij pasgeboren baby's. Hypothyreoïdie, bradycardie en verlengde QT-intervallen werden waargenomen bij ongeveer 10% van de pasgeboren baby's. In geïsoleerde gevallen werd een vergrote schildklier of hartgeruis gevonden. De misvormingssnelheid lijkt niet te zijn verhoogd. Maar de mogelijkheid van hartafwijkingen moet in gedachten worden gehouden. Daarom mag amiodaron tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij dit absoluut noodzakelijk is en het reële risico op herhaling van levensbedreigende aritmieën moet worden afgewogen tegen het mogelijke gevaar voor de foetus. Gezien de lange halfwaardetijd van amiodaron moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd een zwangerschap plannen vanaf ten minste een half jaar na het beëindigen van de behandeling, zodat blootstelling van het embryo/de foetus tijdens de vroege zwangerschap wordt voorkomen.

### Borstvoeding

De uitscheiding in moedermelk is bewezen voor het werkzame bestanddeel en voor de actieve metaboliet. Als een behandeling tijdens de lactatieperiode nodig is of als amiodaron tijdens de zwangerschap werd gebruikt, moet de borstvoeding worden gestopt. Het gebruik is alleen toegestaan in speciale levensbedreigende omstandigheden zoals gespecificeerd in rubrieken 4.1, 4.3 en 4.4.

### Vruchtbaarheid



Na langdurige behandeling werden bij mannelijke patiënten verhoogde serumspiegels van Luteïniserend hormoon (LH) en Follikelstimulerend hormoon (FSH) gevonden die op testikeldisfunctie wijzen.

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

Amiodaronhydrochloride kan de rijvaardigheid beïnvloeden of het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die met intraveneus amiodaronhydrochloride werden gemeld, zijn infusieflebitis, bradycardie en hypotensie.

Table 1: Frequency of the adverse reaction:

<b>Systeemorgel Klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot <1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (<1/10.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen						-Bij patiënten die amiodaron gebruikten, zijn incidenteel beenmerggranulomen waargenomen. De klinische betekenis hiervan is niet bekend. -neutropenie -agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen					- Anafylactische shock;	-angioneurotisch oedeem (Quincke's oedeem)
Endocriene aandoeningen					- Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).	-Hyperthyreoïdie, soms fataal (zie rubriek 4.4); -Hypothyreoïdie.
Psychische stoornissen		Verminderd libido				-Delirium (inclusief verwardheid) -Hallucinatie

Zenuwstelselaandoeningen		Extrapiramidale tremor.	Perifere sensorimotorische neuropathie en/of myopathie, meestal reversibel bij het stoppen van het geneesmiddel		- Goedaardige intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri); - Hoofdpijn	
Oogaandoeningen	Microdeposities op het anterieure oppervlak van het hoornvlies worden bij bijna elke patiënt aangetroffen, maar zijn meestal beperkt tot het gebied onder de pupil. Ze kunnen gepaard gaan met gekleurde halo's in verblindend licht of wazig zicht. Ze nemen gewoonlijk 6-12 maanden na beëindiging van amiodaronhydrochloride af.				-	-optische neuropathie/ neuritis die mogelijk leidt tot blindheid (zie rubriek 4.4).

<b>Systeemorgel Klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot <1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (<1/10.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Hartaandoeningen		- Dosisafhankelijke bradycardie.			-Ernstige bradycardie (in gevallen van sinusknopdisfunctie en bij ouderen) of (meer zelden) sinusarrest: in deze situatie kan het stopzetten van de behandeling noodzakelijk zijn; -Het optreden van nieuwe - en exacerbatie van bestaande - aritmieën, soms gevolgd door een hartstilstand (zie ook rubriek 4.4 en rubriek 4.5); - Geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, AV-blok).	-Torsades de Pointes (zie rubriek 4.4)

<b>Systeemorgel Klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot <1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (<1/10.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloedvataandoeningen		Hypotensie en verhoogde hartslag onmiddellijk na injectie. Deze zijn over het algemeen matig en van voorbijgaande aard. Gevallen van ernstige hypotensie of shock zijn gemeld na overdosering of te snelle toediening (bolusinjectie).			Opvliegers.	
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum aandoeningen					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interstitiële pneumonitis of fibrose, soms fataal (zie rubriek 4.4);</li> <li>- Acut 'adult respiratory distress'-syndroom, soms met fatale gevolgen;</li> <li>- Bronchospasmen en/of apneu bij patiënten met ernstige ademhalingsproblemen, vooral patiënten met astma.</li> </ul>	
Maagdarmstelselaandoeningen					- Misselijkheid	-(acute) Pancreatitis.

<b>Systeemorgel Klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot <1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (<1/10.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Lever- en galaandoeningen					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Een milde tot matige stijging van de transaminasew aarden (1,5 tot 3 keer hoger dan normaal) aan het begin van de behandeling, die vaak van voorbijgaande aard is en spontaan verdwijnt na het verlagen van de dosis;</li> <li>- Acute leverinsufficiënties, met verhoogde serumtransaminasen en/of geelzucht, inclusief leverfalen, soms met fatale gevolgen (zie rubriek 4.4).</li> </ul>	
Huid- en onderhuidsaandoeningen		-Eczeem			- Zweten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Urticaria;</li> <li>- Ernstige huidreactie zoals toxische epidermale necrolyse (TEN)/syndroom van Stevens-Johnson (SJS), bulleuze dermatitis en geneesmiddele nreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).</li> </ul>

<b>Systeemorgel Klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot <1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (<1/10.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen						- Rugpijn.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen						- Verminderd libido
Algemene aandoening en toedieningsplaatsstoornissen		Op de plaats van injectie of infusie: pijn, erytheem, oedeem, necrose, extravasatie, infiltratie, ontsteking, induratie, tromboflebitis, flebitis, cellulitis, infectie, pigmentveranderingen.		De hulpstof benzylalcohol kan overgevoelighedsreacties veroorzaken.		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties						-Primaire transplantaat disfunctie na een harttransplantatie (zie rubriek 4.4)

Enkele zeldzame gevallen met verschillende klinische symptomen, indicatief voor overgevoelighedsreacties, zijn gemeld: vasculitis, verminderde nierfunctie met een stijging van de creatininespiegels, trombocytopenie, anafylaxie.

#### 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 geen informatie over overdosering met intraveneus toegediend amiodaron.

In gevallen van acute overdosis of te snelle intraveneuze toediening kan het volgende worden waargenomen: misselijkheid, braken, constipatie, zweten, bradycardie en verlengd QT-interval. Na

een aanzienlijke overdosis moeten ook het begin van hypotensie, hartblok en torsade de pointes worden verwacht. In uitzonderlijke gevallen kan hyperthyreoïdie optreden.

Na een aanzienlijke overdosis moet langdurige ecg-monitoring worden uitgevoerd. Opname op de intensivere-afdeling moet worden overwogen. Hypotensie kan worden behandeld met infusievloeistoffen of vasopressoren. Het gebruik van alfa- of bèta-adrenerge middelen of tijdelijke stimulatie ('pacing') kan geïndiceerd zijn. Antiarritmica klasse Ia en III moeten worden vermeden omdat ze geassocieerd zijn met verlenging van het QT-interval en inductie van torsade de pointes. Verdere behandeling moet ondersteunend en symptomatisch zijn.

Amiodaron en zijn metabolieten kunnen niet worden gedialyseerd.

Vanwege de farmacokinetiek van amiodaron wordt adequate en langdurige bewaking van de patiënt, in het bijzonder de hartstatus, aanbevolen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Cardiale therapie, antiarritmica, klasse III  
ATC-code: C01BD01

Amiodaron is een gedijodeerd benzofuraanderivaat en is geclassificeerd als een klasse III-antiarritmie-middel vanwege het vermogen om de cardiale actiepotentiaalduur in zowel de atriale als de ventriculaire myocyten te verhogen via blokkade van de cardiale  $K^+$ -kanalen (vooral van de snelle component van de vertraagde gelijkrichter  $K^+$ -stroom, IKr). Het verlengt dus de refractaire periode van de actiepotentiaal die tot depressie van ectopieën en re-entryarritmieën en tot verlenging van het QTc-interval in het ecg leidt. Bovendien blokkeert amiodaron ook cardiale  $Na^+$ -stromen (klasse I-effect) en  $Ca^{2+}$ -stromen (klasse IV-effect). Dit laatste kan een vertraagde geleiding via de sinoatriale en atrioventriculaire knopen als gevolg hebben.

Bij langdurige toediening lijkt amiodaron ook het transport van ionkanalen van het endoplasmatisch reticulum naar het plasmamembraan in cardiale myocyten te remmen. Deze effecten kunnen bijdragen tot de cardiale elektrofysiologische acties van amiodaron bij chronische toediening.

Bovendien is amiodaron een niet-competitieve antagonist voor zowel  $\beta$ - als  $\alpha$ -adrenoreceptoren, waardoor het hemodynamische effecten heeft: dilatatie van kransslagaders en perifere vasodilatatie die een verlaging van de systemische bloeddruk tot gevolg hebben. Negatieve inotrope, negatieve chronotrope en negatieve dromotrope effecten lijken te worden geïnduceerd door de  $\beta$ -adrenerge antagonistische effecten veroorzaakt door amiodaron.

Sommige effecten van amiodaron zijn vergelijkbaar met hypothyreoïdie, wat te wijten kan zijn aan de inhibitie van de schildklierhormoon synthese. Amiodaron is een krachtige inhibitor van joodthyronine-5'-monodejodinaseactiviteit (het belangrijkste T4-T3-conversie-enzym). Bij ratten werden toenames in serum thyroïdstimulerend hormoon (TSH), thyroxine (T4) en omgekeerd trijoodthyronine (rT3) en verlagingen in serumtrijoodthyronine (T3) waargenomen als gevolg van de inhibitie van de jodering van T4 tot T3. Deze antithyroïdwerking van amiodaron kan bijdragen aan zijn cardiale elektrofysiologische effecten.

De belangrijkste metaboliet, N-desethylamiodaron, heeft effecten op de elektrofysiologie van het hart vergelijkbaar met die van de oorspronkelijke verbinding.

De veiligheid en werkzaamheid van amiodaron intraveneus bij patiënten met een hartstilstand buiten het ziekenhuis als gevolg van schokresistente ventrikelfibrillatie zijn beoordeeld in twee dubbelblinde studies: de ARREST-studie, waarin amiodaron werd vergeleken met placebo, en de ALIVE-studie,

waarin amiodaron werd vergeleken met lidocaïne. Het primaire eindpunt van beide studies was het aantal patiënten dat overleefde tot de ziekenhuisopname.

In de ARREST-studie kregen 504 patiënten - met een hartstilstand buiten het ziekenhuis als gevolg van ventrikelfibrillatie of polsloze ventrikeltachycardie die refractair is voor 3 of meer defibrillatieschokken en epinefrine - ofwel 300 mg amiodaron verdund in 20 ml glucose 5% toegediend als een snelle injectie in een perifere ader (246 patiënten) of een placebo (258 patiënten). Van de 197 patiënten (39%) die de rit naar het ziekenhuis overleefden, verhoogde amiodaron de kansen op reanimatie en ziekenhuisopname aanzienlijk: 44% in de groep die amiodaron kreeg versus 34% in de groep die placebo kreeg ( $p = 0,03$ ). Na correctie voor andere onafhankelijke voorspellers bedroeg de aangepaste ratio voor overleving tot ziekenhuisopname 1,6 (95% betrouwbaarheidsinterval, 1,1 tot 2,4;  $p = 0,02$ ) in de groep die amiodaron kreeg, vergeleken met de placebogroep. De incidentie van hypotensie (59% versus 25%,  $p = 0,04$ ) en bradycardie (41% versus 25%,  $p = 0,004$ ) was hoger bij patiënten die amiodaron kregen dan bij patiënten die placebo kregen.

In de ALIVE-studie kregen 347 patiënten - met ventrikelfibrillatie die refractair is voor 3 of meer defibrillatorschokken, epinefrine en een andere defibrillatieschok, of met recidiverende ventrikelfibrillatie na initiële succesvolle defibrillatie - amiodaron (5 mg/kg) of lidocaïne (1,5 mg/kg). Amiodaron verhoogde de kansen op reanimatie en ziekenhuisopname aanzienlijk: 22,8% in de groep die amiodaron kreeg (41 van de 180 patiënten) versus 12% in de groep die lidocaïne kreeg (20 van de 167 patiënten),  $p = 0,009$ . Na correctie voor andere factoren met betrekking tot overleving, bedroeg de aangepaste ratio voor overleving tot ziekenhuisopname 2,49 (95% betrouwbaarheidsinterval, 1,28 tot 4,85;  $p = 0,007$ ) in de groep die amiodaron kreeg, vergeleken met de groep die lidocaïne kreeg. Het percentage patiënten met een hartstilstand na toediening van de initiële studiemedicatie na defibrillatie, was significant hoger in de groep die lidocaïne (28,9%) kreeg dan in de groep die amiodaron (18,4%) kreeg,  $p = 0,04$ .

#### Pediatrische patiënten:

Er zijn geen gecontroleerde pediatriese studies uitgevoerd.

In gepubliceerde studies werd de veiligheid van amiodaron beoordeeld bij 1118 pediatriese patiënten met verschillende aritmieën. De volgende doses werden gebruikt in klinische studies bij kinderen.

Oraal

- Oplaaddosis: 10 tot 20 mg/kg/dag gedurende 7 tot 10 dagen (of 500 mg/m<sup>2</sup>/dag indien uitgedrukt per vierkante meter);
- Onderhoudsdosis: de minimale werkzame dosis moet worden gebruikt; al naargelang de individuele respons kan deze variëren van 5 tot 10 mg/kg/dag (of 250 mg/m<sup>2</sup>/dag indien uitgedrukt per vierkante meter).

Intraveneus

- Oplaaddosis: 5 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 20 minuten tot 2 uur;
- Onderhoudsdosis: 10 tot 15 mg/kg/dag vanaf enkele uren tot enkele dagen.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Amiodaron heeft een langzame eliminatiesnelheid en een uitgesproken affiniteit voor weefsel. De absorptie van amiodaronhydrochloride uit het maag-darmkanaal na orale toediening is 50%. Na een enkele dosis worden binnen 3-7 uur plasmaspiegels bereikt. De accumulatie van amiodaron in het myocardweefsel is nodig voor de therapeutische werkzaamheid. Afhankelijk van de saturatiedosis kunnen therapeutische effecten worden verwacht vanaf enkele dagen tot maximaal twee weken.

#### Intraveneuze toediening

Na injectie wordt het maximale effect na 15 minuten bereikt. Na deze tijd wordt het in het weefsel verspreid en wordt binnen 4 uur een snelle afname van de plasmapijgel gezien.



Om weefselsaturatie te bereiken, moet de behandeling intraveneus of oraal worden voortgezet. Tijdens de saturatie hoopt amiodaron zich vooral in het vetweefsel op en wordt de steady-state binnen een periode van één tot enkele maanden bereikt.

Vanwege deze kenmerken moet de aanbevolen saturatiedosis worden gegeven om een snelle weefselsaturatie te bereiken, want dit is de eerste vereiste voor therapeutische werkzaamheid.

Amiodaronhydrochloride heeft een lange halfwaardetijd die interindividueel schommelt tussen 20 en 100 dagen.

De belangrijkste eliminatieroute is via de lever en de gal. 10% van de stof wordt via de nieren geëlimineerd.

Vanwege de lage renale eliminatie kan de gebruikelijke dosering worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie.

Na het stopzetten van de behandeling wordt amiodaron gedurende een aantal maanden uitgescheiden.

#### Pediatrische patiënten:

Er zijn geen gecontroleerde pediatrie studies uitgevoerd. In de beperkte gepubliceerde gegevens die beschikbaar zijn voor pediatrie patiënten, zijn er geen verschillen vastgesteld in vergelijking met volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In chronische toxiciteitsstudies leidde amiodaron tot longschade (fibrose, fosfolipidose; bij hamsters, ratten en honden). Pulmonale toxiciteit lijkt het gevolg te zijn van vorming van radicalen en verstoring van de celenergieproductie. Bij ratten veroorzaakte amiodaron bovendien leverschade. Met betrekking tot de genotoxiciteitsaspecten zijn de in vitro Ames-test en de in vivo beenmergmicronucleustest bij muizen uitgevoerd. Beide studies leverden negatieve resultaten op.

In een carcinogeniciteitsstudie van 2 jaar bij ratten veroorzaakte amiodaron bij klinisch relevante blootstellingen een toename van follikeltumoren van de schildklier (adenomen en/of carcinomen) bij beide geslachten. Omdat mutageniteitsbevindingen negatief waren, wordt een epigenetisch in plaats van genotoxisch mechanisme voorgesteld voor dit type tumorinductie. Bij muizen werden geen carcinomen waargenomen, maar werd wel een dosisafhankelijke follikelhyperplasie van de schildklier gezien. Deze schildkliereffecten bij ratten en muizen zijn zeer waarschijnlijk te wijten aan de effecten van amiodaron op de synthese en/of afgifte van schildklierhormonen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is gering.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polysorbaat 80 (E433)

Benzylalcohol

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Amiodaronhydrochloride is onverenigbaar met een zoutoplossing en mag alleen worden toegediend in een glucose 5% oplossing.

Bij aanwezigheid van amiodaron kan, bij het gebruik van toedieningsapparatuur dat weekmakers zoals DEHP (di-2-ethylhexylftalaat) bevat, DEHP in de oplossing terecht komen. Om de blootstelling van patiënten aan DEHP tot een minimum te beperken, moeten verdunde amiodaronoplossingen voor infusie worden toegediend met sets die geen DEHP bevatten, zoals polyolefine (PE, PP) of glazen sets. Aan amiodaroninfusies mogen geen andere stoffen worden toegevoegd.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende ampullen: 2 jaar.

Geprepareerde oplossingen:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel direct worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

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

Elke vouwdoos bevat doorzichtige glazen ampullen van 5 ml, type I, met 3 ml steriel concentraat.

Verpakkingsgrootten:

5, 10 x 5 ml ampullen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Vóór gebruik dient het steriele concentraat visueel te worden geïnspecteerd op helderheid, deeltjes, verkleuring en integriteit van de verpakking. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder is en als de verpakking onbeschadigd en intact is.

Voorafgaand aan de toediening via intraveneuze infusie moet Amiodaron HCl Hameln 50 mg/ml volgens de aanwijzingen worden verdund met de aanbevolen infusievloeistof, glucose 5%. Een ampul van Amiodaron HCl Hameln 50 mg/ml zoals aanbevolen verdund in 250 ml van glucose 5 % resulteert in een concentratie van 0,6 mg/ml amiodaronhydrochloride.

Dien 5 mg per kg lichaamsgewicht toe in 250 ml van glucoseoplossing 5% gedurende 20 minuten tot 2 uur.

Gebruik vanwege de stabiliteit van de oplossing geen concentraties van minder dan 300 mg per 500 ml en voeg geen andere geneesmiddelen toe aan de infusievloeistof (zie rubriek 4.2).

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

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

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln

Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 121324

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2018

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5 en 4.8: 14 januari 2022.