

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amiodaron HCl Hameln 20 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml oplossing bevat 20 mg amiodaron hydrochloride dat overeenkomt met 18,9 mg amiodaron.

Een flacon met 50 ml oplossing bevat 1000 mg amiodaron hydrochloride dat overeenkomt met 946,54 mg amiodaron.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere licht groen-gele oplossing zonder zichtbare deeltjes.

pH 2,8 – 3,6

Osmolaliteit 270-310 mosmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amiodaron hydrochloride is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hartritmestoornissen bij volwassenen, in gevallen waarbij andere therapieën niet werkzaam of gecontra-indiceerd zijn:

- boezemritmestoornissen, inclusief paroxysmaal boezemfibrilleren of -flutter
- AV nodale ritmestoornissen en AV reëntry-tachycardieën, bijv. als manifestatie van het Wolff-Parkinson-White syndroom
- levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen, inclusief aanhoudende of niet-aanhoudende ventriculaire tachycardie of periodes van kamerfibrilleren

Amiodaron HCl Hameln kan worden gebruikt waar een snelle reactie is vereist of waar orale toediening niet mogelijk is.

Amiodaron hydrochloride kan worden gebruikt voorafgaand aan DC-cardioversie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag uitsluitend worden opgestart en normaal gemonitord onder toezicht van het ziekenhuis of een specialist indien faciliteiten aanwezig zijn voor hartbewaking, hartdefibrillatie en hartstimulatie. Amiodaron hydrochloride Hameln dient te worden toegediend door medisch personeel dat ervaring heeft met de behandeling van ernstige hartritmestoornissen en die volledig vertrouwd zijn met de risico's en voordelen van het gebruik van amiodaron via intraveneuze toedieningswegen.

Waar nodig dient vóór de behandeling bij alle patiënten de schildklierfunctie te worden getest.

Tijdens de behandeling moet de huid tegen zonlicht worden beschermd omdat patiënten die amiodaron krijgen buitengewoon gevoelig kunnen worden voor zonlicht. Deze gevoeligheid kan een aantal maanden na beëindiging van de behandeling aanhouden.

Dosering

Volwassenen

Oplaaadinfuus:

dien gedurende 20 minuten tot 2 uur, 5 mg per kg lichaamsgewicht toe (zie tabel 1) en herhaal 2 - 3 keer elke 24 uur tot 1200 mg (ongeveer 15 mg/kg lichaamsgewicht) per 24 uur, de infusiesnelheid moet op basis van de klinische respons worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Tabel 1 Aanbevolen initiële oplaaddoses van amiodaron hydrochloride bij 5 mg per kg lichaamsgewicht en de corresponderende infusiesnelheden.

Gewicht van de patiënt (kg)	Amiodaron HCl dosis (mg)	Volume (ml) van 20 mg/ml oplossing voor infusie	Infusiesnelheid gedurende 20 minuten (ml/minuut)	Infusiesnelheid gedurende 2 uur (ml/uur)
50	250	12,50	0,625	6,25
55	275	13,75	0,688	6,875
60	300	15,00	0,750	7,5
65	325	16,25	0,813	8,125
70	350	17,50	0,875	8,75
75	375	18,75	0,938	9,375
80	400	20	1	10
85	425	21,25	1,063	10,625
90	450	22,5	1,125	11,25
95	475	23,75	1,188	11,875
100	500	25	1,25	12,5

Het effect vindt binnen een paar minuten plaats en neemt langzaam af. Daarom moet het worden gevolgd door een onderhoudsinfuus.

Onderhoudsinfuus:

Dien elke 24 uur 10 - 20 mg per kg lichaamsgewicht toe (gemiddeld 600 tot 800 mg/24 uur tot een maximum van 1200 mg/24 uur) gedurende een paar dagen (zie tabel 2).

Tabel 2 Aanbevolen onderhoudsdosis amiodaron hydrochloride.

Amiodaron HCl dosis (mg)	Volume (ml) van 20 mg/ml oplossing voor infusie	Infusiesnelheid gedurende 24 uur (ml/uur)
600	30	1,25 [= 0,02 ml/ min]
800	40	1,67 [= 0,03 ml/ min]
1200	60	2,50 [= 0,04 ml/ min]

Overstap van intraveneuze naar orale therapie:

Amiodaron HCl Hameln wordt normaliter alleen toegediend als startinfusie, niet langer dan een week. Zodra een adequate respons is verkregen, dient tegelijkertijd te worden gestart met orale therapie met de normale ladingsdosis (bijv. 200 mg drie keer per dag). Amiodaron hydrochloride moet dan geleidelijk worden afgebouwd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van amiodaron bij pasgeborenen, kinderen en jongeren is nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens zijn beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2.

Oudere patiënten

Zoals met alle patiënten is het belangrijk dat de minimale effectieve dosis wordt gebruikt. Zonder aantoonbaar bewijs dat de vereiste doses voor deze groep patiënten anders zijn, kunnen ze gevoeliger zijn voor bradycardie en geleidingsstoornissen bij toediening van een te hoge dosis. Vooral monitoring van de schildklierfunctie behoeft speciale aandacht (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

Lever- en nierfunctiestoornissen

Hoewel bij patiënten met nier- of leverafwijkingen de dosis niet hoeft te worden aangepast tijdens een chronische orale behandeling met amiodaron, is zorgvuldige klinische monitoring voor oudere patiënten verstandig bijv. op de afdeling intensive care.

Wijze van toediening

Alleen voor intraveneuze infusie.

Amiodaron HCl Hameln dient uitsluitend te worden toegediend als een onverdund intraveneus infuus met gebruik van een gecontroleerd infuus-hulpmiddel (bijv. spuitdrijver/spuitpomp) dat in staat is om nauwkeurig en consistent het gespecificeerde volume met een streng controleerde infusiesnelheid toe te dienen.

Amiodaron HCl Hameln mag vóór gebruik niet worden verdund. De oplossing wordt gebruiksklaar geleverd. Onopzettelijke verdunning van Amiodaron HCl Hameln kan leiden tot onderdosering van de patiënt en een verminderde therapeutische respons.

Amiodaron HCl Hameln mag niet worden toegediend als een directe IV (bolus) injectie.

Intraveneuze amiodaron-concentraties hoger dan 2 mg/ml, zoals Amiodaron HCl Hameln van 20 mg/ml, zijn verbonden aan perifere aderrirritaties/flebitis. Amiodaron HCl Hameln moet via een centrale lijn worden toegediend, dit is vooral vereist bij een herhaald of continu infuus (zie rubriek 4.4).

Amiodaron HCl Hameln mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen (zie rubriek 6.2) en is onverenigbaar met natriumchloride 0,9% oplossingen voor infusie.

In situaties waarin het dringend nodig is om tegelijkertijd geneesmiddelen via een centrale lijn toe te dienen, moet zorgvuldig rekening worden gehouden met de compatibiliteit van de toegediende geneesmiddelen en het gebruikte type toedieningshulpmiddel voor de vaattoegang.

Tijdens onderhoudsinfuus dient het product te worden beschermd tegen zonlicht.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie, circulatoire collaps of ernstige arteriële hypotensie;
- Tekenen of voorgeschiedenis van schildklierdisfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4);
- Sinusbradycardie, sino-atriale hartblok en Sick Sinus-syndroom bij patiënten zonder een pacemaker. Bij patiënten met ernstige geleidingsstoornissen (hoge graads AV-blok, bi- of trifasciculair blok) of sinusknoopziekte, mag amiodaron alleen in speciale eenheden worden gebruikt in combinatie met een pacemaker;
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die een torsade de pointes aritmie kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5);
- Jodium allergie (een flacon bevat ongeveer 372 mg jodium);

- Zwangerschap en borstvoeding. Het gebruik is alleen toegestaan onder speciale levensbedreigende omstandigheden zoals aangegeven in rubrieken 4.1, 4.4 en 4.6;
- Cardiopulmonaire resuscitatie van kamervibrilleren / kamervibrilleren zonder pulsatie bestand tegen defibrillatie omdat Amiodaron HCl Hameln niet bedoeld is voor directe (bolus) IV-infectie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

In retrospectieve studies werd gebruik van amiodaron bij de ontvanger van de transplant voor een harttransplantatie gerelateerd aan een verhoogd risico voor PGD.

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

Voor patiënten die op de lijst voor een harttransplantatie staan, moet worden overwogen om zo vroeg mogelijk voor transplantatie een alternatief geneesmiddel te geven tegen hartritmestoornissen.

Amiodaron HCl Hameln bevat polysorbaat 80 (zie rubriek 2).

Polysorbaten kunnen hypotensie en hartritme-veranderingen veroorzaken (mogelijke cardiotoxiciteit). Het risico op ernstige hypotensie kan worden verlaagd door de infusie te vertragen.

Elektrofysiologische studies tonen cardiale depressie aan bij honden en inhibitie van hERG-stromen aan door polysorbaat in vitro. De kans op torsade de pointes bij mensen is onbekend.

In zeldzame gevallen kunnen polysorbaten ernstige allergische reacties inclusief symptomen zoals dyspneu, zwellingen en duizeligheid (zie rubriek 4.8) veroorzaken.

Er zijn gevallen van hepatotoxiciteit (plotselinge verhoging van leverenzymen) die in verband konden worden gebracht met blootstelling aan polysorbaten na IV-toediening van amiodaron. Daarom mag de cumulatieve dagelijkse doses polysorbaat 80 niet hoger zijn dan 35 mg/kg (corresponderend met 17,5 mg amiodaron hydrochloride/kg of 0,875 ml infusieoplossing/kg) bij volwassenen en kinderen. Er dient echter rekening te worden gehouden met het feit dat amiodaron zelf hepatotoxiciteit kan veroorzaken.

Toediening

Amiodaron hydrochloride mag alleen worden gebruikt op de IC-afdeling onder continue bewaking (ECG en bloeddruk) met faciliteiten voor hartstimulatie en defibrillatie.

De kans op een circulatoire collaps kan toenemen door een te snelle toediening of overdosering.

Intraveneuze amiodaron-concentraties hoger dan 2 mg/ml, zoals Amiodaron HCl Hameln van 20 mg/ml, zijn verbonden aan perifere adirritaties/flebitis.

Amiodaron HCl Hameln dient via een centrale lijn te worden toegediend.

Bewaking

Hartfunctie (ECG) bewaking dient te worden gefaciliteerd en voordat wordt begonnen met de behandeling, dienen kaliumconcentratie in het serum, lever-, schildklier-, longfunctietests te worden onderzocht resp. uitgevoerd en thoraxfoto's te worden gemaakt. Tijdens de behandeling moeten regelmatig de leverenzymen worden gecontroleerd.

Zowel tijdens als na een infuus dient zorgvuldig op tekenen van extravasatie (met inachtneming van de lokale richtlijnen) van het centraal veneuze toedieningssysteem en de omringende omgeving te worden gelet.

Aanhoudende fototoxiciteit

Door mogelijke fototoxische reacties, dient blootstelling aan zonlicht tijdens en na beëindiging van de behandeling met amiodaron te worden vermeden. Dit geldt ook voor UV-licht en solaria/zonbanken. Indien dit niet kan worden vermeden, dient de onbedekte huid, vooral het gezicht, te worden beschermd door topische crèmes met een hoge zonbeschermingsfactor. Zelfs na beëindiging van de behandeling met Amiodaron HCL Hameln, is een aantal maanden bescherming tegen zonlicht nog steeds nodig door de extensieve verdeling en lange halfwaardetijd van amiodaron in het lichaam.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met hypotensie en gedecompenseerde cardiomyopathie en ernstig hartfalen moet voorzichtigheid in acht worden genomen en dient hemodynamische bewaking te worden gefaciliteerd (zie ook rubriek 4.3).

Amiodaron heeft een laag pro-aritmisch effect. Het optreden van nieuwe aritmieën of de verergering van behandelde aritmieën, met soms fatale afloop, werd gerapporteerd. Het is belangrijk, maar moeilijk om een onderscheid te maken tussen een niet-werkend geneesmiddel en een pro-aritmisch effect, eventueel samengaan met een verslechtering van de hartconditie. Over het algemeen vinden pro-aritmische effecten plaats samenhangend met QT-verlengende factoren zoals geneesmiddeleninteracties en/of elektrolytische aandoeningen (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Ondanks verlenging van het QT-interval, vertoont amiodaron een lage torsadogene activiteit.

Een te hoge dosis kan ernstige bradycardie en geleidingsstoornissen met kenmerken van een idioventriculair ritme veroorzaken, vooral bij oudere patiënten of tijdens een cardiale glycoside-behandeling. In deze situaties dient de behandeling met amiodaron hydrochloride te worden gestaakt. Indien nodig kunnen beta-adrenostimulanten of glucagon worden gegeven. Door de lange halfwaardetijd van amiodaron kan bij ernstige en symptomatische bradycardie plaatsing van een pacemaker worden overwogen.

De farmacologische werking van amiodaron leidt tot veranderingen in het ECG: QT-verlenging (gerelateerd aan verlengde repolarisatie) met de mogelijke ontwikkeling van U-golven en vervormde T-golven; deze veranderingen wijzen niet op een toxiciteit. Extreme QT-verlenging kan het risico op torsade de pointes aritmie verhogen, daarom moeten patiënten met al eerder bestaande QT-verlenging nauwkeurig worden gemonitord.

Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn levensbedreigende gevallen van bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron.

Bradycardie trad doorgaans binnen een aantal uren of dagen op, maar latere gevallen werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van de HCV-behandeling (hepatitis C-virus).

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

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 behandeling met sofosbuvir.

Alle patiënten die amiodaron krijgen in combinatie met regimes met sofosbuvir, 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.

Algemene anesthesie

In geval van een chirurgische ingreep moet de anesthesist worden geïnformeerd dat de patiënt amiodaron krijgt.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die algemene anesthesie ondergaan of een therapie met een hoge dosis zuurstof krijgen.

Potentieel ernstige complicaties werden gerapporteerd bij patiënten die amiodaron kregen en algemene anesthesie ondergingen: atropineresistente bradycardie, hypotensie, geleidingsstoornissen, daling van het hartminuutvolume (zie rubriek 4.5).

Endocriene aandoeningen (zie rubriek 4.8)

Door het risico op de ontwikkeling van schildklierdisfunctie (hyper- of hypothyroïdie) tijdens behandeling met Amiodaron HCL Hameln, dienen voor het begin van de behandeling schildklierfunctietests te worden uitgevoerd.

Tijdens de behandeling en tot een jaar na beëindiging van de behandeling moeten deze controles regelmatig worden herhaald en patiënten dienen te worden onderzocht op klinische tekenen van hyper- of hypothyroïdie.

Amiodaron kan hyperthyroïdie veroorzaken, vooral bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van schildklierstoornissen of patiënten die oraal amiodaron krijgen c.q. onlangs hebben gekregen. De volgende, vaak milde symptomen zouden de arts moeten alarmeren: gewichtsverlies, tachycardie, tremor, nervositeit, verhoogde transpiratie en hitte-intolerantie, terugkerende aritmie of angina pectoris, hartfalen.

Het gehalte van ultragevoelig thyreoïd-stimulerend hormoon (usTSH) in het serum moet worden gemeten bij een verdenking van schildklierdisfunctie. Waar nodig dient vóór de behandeling bij alle patiënten de schildklierfunctie te worden getest.

De klinische diagnose van hyperthyroïdie wordt bevestigd door de aanwezigheid van significant verlaagd usTSH en een toename van T₃ en T₄ gehalten. In geval van hyperthyroïdie moet de behandeling met Amiodaron HCL Hameln worden gestaakt. Binnen een paar maanden na stopzetting vindt verbetering plaats en gaat gepaard met een normalisering van de schildklierfunctietests. In ernstige gevallen (soms fataal), moet een individuele noodbehandeling worden gestart met thyreostatische geneesmiddelen, bètablokkers en/of corticosteroiden.

De volgende symptomen kunnen indicaties voor hypothyroïdie zijn: gewichtstoename, gevoeligheid voor kou, vermoeidheid, extreme bradycardie in vergelijking met het verwachte effect van Amiodaron HCL Hameln. De klinische diagnose van hypothyroïdie wordt bevestigd door een significante verhoging van usTSH en een afgenomen T₄. Doorgaans treedt binnen 1-3 maanden na stopzetting van de behandeling terugkeer naar euthyreoïdie op. In geval van hypothyroïdie dient indien mogelijk de amiodaron-dosis te worden verlaagd en/of vervanging met levothyroxine moet worden gestart. In individuele gevallen moet de behandeling met Amiodaron HCL Hameln worden gestaakt.

Amiodaron bevat jodium en kan dus interfereren met de opname van radioactief jodium. De schildklierfunctietest (vrije-T₃, vrije-T₄, usTSH) blijft echter interpreteerbaar. Amiodaron inhibeert de perifere conversie van thyroxine (T₄) in trijoodthyronine (T₃) en kan dus aanleiding geven tot geïsoleerde biochemische veranderingen bij klinisch euthyroïde patiënten (verhoging van vrij T₄, vrij T₃ in het serum met een lichtjes gedaalde of zelfs normale serumspiegel). Er is geen enkele reden om in dergelijke gevallen de amiodaron-behandeling stop te zetten als er geen klinische of andere biologische (usTSH) aanwijzing is van een schildklieraandoening.

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

Bij de behandeling met Amiodaron HCL Hameln bestaat het risico op de ontwikkeling van ernstige inflammatoire longaandoeningen (allergische, alveolaire of interstitiële pneumonitis). Het ontstaan van

dyspneu of niet-productieve hoest kunnen tekenen zijn van deze pulmonaire veranderingen. Daarnaast kunnen gewichtsverlies, koorts en zwakte optreden.

Daarom moet voor het begin met de behandeling een X-thorax worden gemaakt en een longfunctietest worden uitgevoerd. Gedurende het verdere verloop van de behandeling moeten deze onderzoeken om de 3-6 maanden worden herhaald.

Ook dienen deze onderzoeken worden uitgevoerd indien ademhalingsproblemen ontstaan (symptoom van mogelijke longtoxiciteit). Bij patiënten met ernstige longaandoeningen kan het nodig zijn de longfuncties vaker te controleren. Deze patiënten hebben namelijk een slechtere prognose bij het optreden van toxische effecten op de longen.

Er werden zeer zeldzame gevallen van interstitiële pneumonitis gerapporteerd bij de intraveneuze toediening van amiodaron. Als deze diagnose wordt vermoed, moet er een X-thorax worden gemaakt. De behandeling met amiodaron moet opnieuw worden geëvalueerd aangezien alveolaire/interstitiële pneumonitis meestal reversibel is bij een vroegtijdige stopzetting van amiodaron. Bovendien moet een corticosteroidenbehandeling worden overwogen. (zie rubriek 4.8). De klinische symptomen verdwijnen gewoonlijk binnen een paar weken gevolgd door een langzamere verbetering van het röntgenbeeld en de longfunctie. Sommige patiënten kunnen achteruitgaan ondanks het stopzetten van de toediening van amiodaron hydrochloride. Er zijn fatale gevallen van longtoxiciteit gerapporteerd.

Er zijn zeer zeldzame gevallen van ernstige respiratoire complicaties met soms een fatale afloop waargenomen, meestal onmiddellijk na een operatie (adult acute respiratory distress syndrome). Een mogelijke interactie met een hoge zuurstofconcentratie zou hierbij een rol kunnen hebben gespeeld (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Lever- en galaandoeningen (zie rubriek 4.8)

Er zijn zeldzame gevallen van hepatocellulaire necrose die tot de dood leiden gerelateerd aan intraveneuze infusie van amiodaron bij hoge concentraties en veel hoger dan aanbevolen infusiesnelheden (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten met IV-toediening van amiodaron zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen van progressieve leverbeschadiging. In dergelijke gevallen dient de toedieningssnelheid te worden verlaagd of de behandeling met amiodaron hydrochloride dient te worden stopgezet. Nauwlettende controle van de leverfunctie (transaminasen) is nodig bij aanvang van een behandeling met amiodaron en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling. Bij het begin van een behandeling kan een lichte tot matige toename (1,5 tot 3 keer de normale waarde) van transaminasen voorkomen. Deze toename is vaak tijdelijk en verdwijnt spontaan na verlaging van de dosis.

Acute leverstoornissen (met inbegrip van ernstige hepatocellulaire insufficiëntie of leverfalen met soms fatale afloop) en chronische leverstoornissen kunnen optreden bij orale en intraveneuze toediening van amiodaron, en binnen de eerste 24 uur na intraveneuze toediening. Daarom moet de dosis van amiodaron worden verminderd of de behandeling worden stopgezet als de transaminasen meer dan driemaal de normale waarde overschrijden. De klinische en biologische tekenen van chronische leverstoornissen veroorzaakt door oraal toegediend amiodaron kunnen miniem zijn (hepatomegalie, stijging van de transaminasen tot 5 maal de normale waarde) en reversibel na stopzetting van de behandeling. Er zijn echter fatale gevallen gerapporteerd.

Intraveneuze blootstelling aan polysorbaat 80, wat is gebruikt als hulpstof, kan ook een plotselinge verhoging van leverenzymen en hepatotoxiciteit veroorzaken (zie rubriek 2).

Ernstige bulleuze reacties

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

Neuromusculaire aandoeningen (zie rubriek 4.8)

Amiodaron kan aanleiding geven tot perifere neuropathieën en/of myopathieën. Het herstel treedt meestal een aantal maanden na stopzetting van de behandeling op maar kan in een aantal zeldzame gevallen onvolledig zijn.

Oogaandoeningen (zie rubriek 4.8)

Tijdens de behandeling met amiodaron is het raadzaam regelmatig een oftalmologisch onderzoek uit te voeren, inclusief fundoscopie en spleetlamp-onderzoek. 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 calciumkanaalremmers (verapamil, diltiazem), stimulerend laxantia die hypokaliëmie kunnen veroorzaken.

In geval van hypokaliëmie moet een corrigerende actie worden ondernomen en het QT-interval moet worden gecontroleerd. Bij torsades de pointes mogen geen antiaritmica worden toegediend; een pacemaker kan worden geplaatst en IV-magnesium kan worden gebruikt.

Stijging van de plasmaspiegels van flecaïnide is gerapporteerd bij gelijktijdige toediening van amiodaron. De dosis flecaïnide moet overeenkomstig worden verlaagd en de patiënt dient zorgvuldig te worden gemonitord.

Amiodaron is een remmer van cytochroom P450 enzym CYP3A4. Daarom mogen statines die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. simvastatine, atorvastatine, lovastatine) niet samen met amiodaron worden toegediend.

Gevallen van ernstige, mogelijk levensbedreigende bradycardie en hartblok is waargenomen wanneer amiodaron wordt gebruikt in combinatie met sofosbuvir samen met andere direct werkende antivirale middelen tegen het hepatitis C virus (HCV) (DAA), zoals daclatasvir, simeprevir, of ledipasvir. Daarom wordt gelijktijdige toediening van deze middelen met amiodaron afgeraden.

Als gelijktijdige toediening met amiodaron niet kan worden voorkomen, wordt aangeraden de patiënten nauwlettend te controleren bij het starten van de toediening van sofosbuvir in combinatie met andere DAA's. Patiënten met een grote kans op bradyaritmieën moeten na het begin van een gelijktijdige behandeling met sofosbuvir minstens 48 uur continu worden gemonitord in een geschikte klinische omgeving.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient een passende monitoring ook plaats te vinden bij patiënten die de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met een behandeling met alleen sofosbuvir of in combinatie met andere directe DAA's.

Patiënten die deze hepatitis C-geneesmiddelen krijgen met amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen, 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die torsade de pointes aritmie kunnen veroorzaken

Combineerde behandeling met de onderstaande geneesmiddelen die torsade de pointes aritmie kunnen veroorzaken zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), bijvoorbeeld:

- klasse Ia antiaritmica bijv. quinidine, procainamide, disopyramide
- klasse III antiaritmica bijv. e.g. sotalol, bretylium
- intraveneuze erytromycine, co-trimoxazol- of pentamidine-injectie
- MAO-remmers bijv. moclobemide

- sommige antipsychotica e.g. chloorpromazine, thioridazine, flufenazine, pimozide, haloperidol, amisulpride, sulpiride en sertindol
- lithium en tricyclische antidepressiva bijv. doxepine, maprotiline, amitriptyline
- bepaalde antihistaminica bijv. terfenadine, astemizol, mizolastine
- antimalariageneesmiddelen bijv. kinine, mefloquine, chloroquine, halofantrine
- moxifloxacin
- cisapride.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

De combinatie van amiodaron met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen moet zijn gebaseerd op een nauwkeurige evaluatie van de potentiële risico's en voordelen voor elke patiënt omdat het risico op torsades de pointes kan toenemen. Patiënten dienen te worden gemonitord voor QT-verlenging.

Fluorochinolonen

Er zijn heel weinig rapporten over QTc-intervalverlenging, met of zonder torsade de pointes, bij patiënten die amiodaron met fluorochinolonen nemen. Gelijktijdig gebruik van amiodaron met fluorochinolonen moet worden vermeden (gelijktijdig gebruik met moxifloxacin is gecontra-indiceerd, zie hierboven).

Geneesmiddelen die de hartslag vertragen en daardoor stoornissen van de automaticiteit of geleiding veroorzaken.

Behandelcombinaties met onderstaande geneesmiddelen wordt afgeraden:

- bètablokkers en bepaalde calciumkanaalremmers (diltiazem, verapamil) gezien mogelijke negatieve chronotrope eigenschappen en geleidingvertragende effecten kunnen optreden
- stimulerende laxantia gezien de kans op hypokaliëmie met toename van het risico op torsades de pointes; andere typen laxeremiddelen dienen te worden gebruikt.

Gecombineerde behandeling met onderstaande geneesmiddelen die ook hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken dient met grote voorzichtigheid te worden overwogen:

- diuretica
- systemische corticosteroiden
- tetracosactide
- intraveneuze toediening van amfotericine B.

Algemene anesthesie

Potentieel ernstige complicaties zoals atropineresistente bradycardie, hypotensie, geleidingsstoornissen en daling van het hartminuutvolume werden gerapporteerd bij patiënten die amiodaron kregen en algehele anesthesie ondergingen (zie rubriek 4.4).

Zeer zeldzame gevallen van ernstige en soms fatale respiratoire complicaties (adult acute respiratory distress syndrome) werden, meestal onmiddellijk na een chirurgische ingreep, waargenomen. Een mogelijke interactie met een hoge zuurstofconcentratie zou een rol kunnen spelen (zie ook rubriek 4.4).

Effect van amiodaron hydrochloride op andere geneesmiddelen

Amiodaron en/of zijn metaboliet, desethylamiodaron, inhibeert CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 en P-glycoproteïne en kan de blootstelling aan hun substraten verhogen. Door de lange halfwaardetijd van amiodaron kunnen een aantal maanden na stopzetting van amiodaron, interacties worden waargenomen.

Pgp-substraten

Amiodaron is a Pgp-inhibitor. Gelijktijdige toediening met Pgp-substraten kan hun blootstelling verhogen.

Digoxine

Toediening van amiodaron hydrochloride aan een patiënt die al digoxine krijgt, kan een toename van de plasmaconcentratie van digoxine teweegbrengen en leidt dus tot symptomen en tekenen die samengaan met hoge digoxineconcentraties. Stoornissen van de automaticiteit (excessieve bradycardie), een synergetisch effect op de hartslag en atrioventriculaire geleiding zijn mogelijk. Klinische monitoring, monitoring van het ECG en biologische parameters wordt aanbevolen om tekenen van cardiale glycosidotoxiciteit te signaleren en eventueel moet de digoxine-dosis worden gehalveerd.

Dabigatran

Gecombineerde toediening van amiodaron en dabigatran moet met de nodige voorzichtigheid plaatsvinden vanwege het risico op bloedingen. Het kan nodig zijn de dosis dabigatran aan te passen volgens zijn voorschrift.

CYP2C9-substraten

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

Warfarine

De dosis warfarine moet overeenkomstig worden verlaagd. Het wordt aanbevolen om zowel tijdens als na de behandeling met amiodaron de protrombintijd vaker te controleren.

Fenytoïne

Bij tekenen van overdosering (bijv. verminderd gezichtsvermogen, tremor, duizeligheid) moet de fenytoïne-dosis worden verlaagd en de plasmaspiegel worden gemeten.

CYP2D6-substraten

Flecaïnide

Gezien het feit dat flecaïnide voornamelijk door CYP 2D6 wordt gemetaboliseerd, kan amiodaron door de inhibitie van dit isoenzym de plasmaconcentraties van flecaïnide verhogen. Het wordt aanbevolen de dosis flecaïnide met 50% te verlagen en de patiënt nauwkeurig te controleren op negatieve effecten. In dit soort omstandigheden wordt sterk aangeraden de plasmaspiegels van flecaïnide te monitoren.

CYP P450 3A4-substraten

Wanneer geneesmiddelen samen met amiodaron, een inhibitor van CYP 3A4, worden toegediend, kan er een stijging van hun plasmaconcentratie optredend die kan leiden tot een eventuele toename van hun toxiciteit:

- Ciclosporine: plasmaspiegels van ciclosporine kunnen bij gecombineerd gebruik twee keer zo hoog worden. Een dosisverlaging van ciclosporine kan nodig zijn om de plasmaconcentratie binnen de therapeutische range te houden.
- Statines: het risico op spiertoxiciteit neemt toe wanneer amiodaron wordt toegediend samen met statines die worden gemetaboliseerd door CYP 3A4 zoals simvastatine, atorvastatine en lovastatine. Wanneer amiodaron samen met een statine wordt gegeven, wordt aanbevolen een statine te gebruiken die niet door CYP 3A4 wordt gemetaboliseerd.
- Andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4: lidocaïne, tacrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroërgotamine, ergotamine en colchicine.

Interactie met substraten van andere CYP 450-isoenzymen

In vitro studies tonen aan dat amiodaron ook het vermogen heeft om CYP 1A2, CYP 2C19 en CYP 2D6 via zijn hoofdmiddel te inhiberen. Bij gelijktijdige toediening wordt verwacht dat amiodaron

de plasmaconcentratie verhoogt van geneesmiddelen wiens metabolisme afhankelijk is van CYP 1A2, CYP 2C19 en CYP 2D6.

Effect van andere middelen op amiodaron hydrochloride

CYP3A4 en CYP2C8-inhibitoren kunnen het amiodaronmetabolisme inhiberen en aldus de blootstelling aan amiodaron verhogen. Het wordt aanbevolen CYP 3A4-inhibitoren (bijv. grapefruitsap en bepaalde geneesmiddelen) te vermijden tijdens een behandeling met amiodaron. Grapefruitsap inhibeert cytochroom P450 3A4 en kan de plasmaconcentratie van amiodaron verhogen. Grapefruitsap moet worden vermeden tijdens een behandeling met oraal amiodaron.

Andere geneesmiddeleninteracties met amiodaron (zie rubriek 4.4)

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

Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt hartbewaking aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkt aantal gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens zwangerschap. Amiodaron en N-desethylamiodaron passeren de placentabarière en geven 10-25% van de moederplasmaconcentraties door aan het kind. De meest voorkomende complicaties omvatten verminderde groei, premature bevalling en verminderde functie van de schildklier bij pasgeboren baby's. Hypothyreoïdie, bradycardie en verlengde QT-intervallen zijn waargenomen in ongeveer 10% van de pasgeboren baby's. Incidenteel werd een vergrote schildklier of hartruis waargenomen. Het aantal misvormingen lijkt niet te zijn toegenomen. Er dient wel rekening te worden gehouden met eventuele hartafwijkingen. Daarom mag amiodaron niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk en het reële risico van een herhaling van levensbedreigende ritmestoornissen dient te worden afgewogen tegen het mogelijke gevaar voor de foetus. Gezien de lange halfwaardetijd van amiodaron dienen vruchtbare vrouwen minstens een half jaar na beëindiging van de behandeling een mogelijke zwangerschap te plannen om blootstelling van de embryo/foetus in de vroege zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

De aanwezigheid van de werkzame bestanddelen en van de werkzame metabolieten in moedermelk is aangetoond. Indien behandeling tijdens de borstvoeding noodzakelijk is, of indien amiodaron werd toegediend tijdens de zwangerschap, dient de borstvoeding te worden gestaakt. Het gebruik is alleen toegestaan onder speciale levensbedreigende omstandigheden zoals aangegeven in rubrieken 4,1, 4,3 en 4,4;

Vruchtbaarheid

Verhoogde serumspiegels van luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) zijn gevonden in mannelijke patiënten na een langdurige behandeling wat een indicatie is voor testiculaire disfuncties.

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

Amiodaron hydrochloride kan effect hebben op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van het geneesmiddel bij intraveneuze toediening van amiodaron hydrochloride zijn infusie flebitis, bradycardie en hypotensie.

Tabel 1: Frequentie van de bijwerking

Systeemorgaan Klasse	Zeerv vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot <1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 to <1/1.000)	Zeerv zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					Hemolytische of aplastische anemie	Bij patiënten die amiodaron gebruikten zijn incidentele gevallen van beenmerggranulomen waargenomen. De klinische significantie hiervan is onbekend.
Immuunsysteem aandoeningen					Anafylactische shock	Angio-oedeem
Endocriene aandoeningen		-Hyperthyreoïdie, soms fataal (zie rubriek 4.4) -Hypothyreoïdie			Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Psychiatrische stoornissen						Delirium (inclusief verwarring)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					Epididymitis	Seksuele disfunctie
Zenuwstelselaandoeningen		- Extrapiramidale tremor - Nachtmerries - Slaapstoornissen	- Perifere sensorimotorische neuropathie en/of myopathie, die normaliter reversibel zijn na stopzetting van het geneesmiddel - Duizeligheid - Verstoorde coördinatie - Paresthesie		- Benigne intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri). - Cerebellaire ataxie - Hoofdpijn	
Oogaandoeningen	Micro-afzettingen op de voorkant van de cornea die zich normaliter beperken tot				Optische neuropathie en/of optische neuritis die mogelijk leidt tot blindheid.	

Systeemorgaan Klasse	Zeerv vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot <1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 to <1/1.000)	Zeerv zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	het gebied onder de pupil, worden bijna bij alle patiënten gevonden. Ze kunnen gepaard gaan met gekleurde halo's met flitsen of wazig zien. Doorgaans neemt dit 6-12 maanden na stopzetting van de behandeling met amiodaron hydrochloride af.					
Hartaandoeningen		Dosisafhankelijke bradycardie	<ul style="list-style-type: none"> - Geleidingsstoornissen (sino-atriale blok, atrioventriculaire blok); in individuele gevallen trad asystolie op. - Optreden van een nieuwe aritmie of verergering van aritmie, soms gevolg door een hartstilstand (zie rubrieken 4.4 en 4.5) 		Ernstige bradycardie (in gevallen van sinusknopdisfunctie en bij bejaarden) of (zeldzamer) sinusarrest: hierdoor kan stopzetting van de behandeling noodzakelijk zijn.	<ul style="list-style-type: none"> - Torsade de pointes (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5) - Incidenteel werd kamerfibrilleren/flutter beschreven.
Bloedvataandoeningen		Hypotensie en versnelde hartslag direct na een injectie. Deze zijn normaliter matig en tijdelijk. Na een overdosis		Vasculitis	Opvliegers	

Systeemorgaan Klasse	Zeerv vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot <1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 to <1/1.000)	Zeerv zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
		of te snelle toediening (bolusinjectie) zijn gevallen van ernstige hypotensie of shock gerapporteerd.				
Ademhalingssysteem-, borstkas- en mediastinum aandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> - Allergische alveolitis - Alveolaire/interstitiële pneumonitis of fibrose - Pleuritis - Georganiseerde pneumonie met oblitererende bronchiolitis (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia of 'BOOP') Incidentele gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd (rubriek 4.4). 			<ul style="list-style-type: none"> - Acute Respiratory Distress Syndrome (meestal na een operatie), soms met fatale afloop - Bronchospasmen en/of apneu bij patiënten met ernstige ademhalingsproblemen, vooral patiënten met astma 	
Maagdarmstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> - Misselijkheid - Braken - Smaakstoornissen aan het begin van de behandeling (verdwijnen na verlaging van de dosis) 		<ul style="list-style-type: none"> - Buikpijn - Opgeblazen gevoel - Constipatie - Anorexie 			Pancreatitis (acute)
Lever- en gelaandoeningen	Een milde tot matig stijging van de transaminasen (1,5 tot 3 keer boven de normale waarde) bij het begin van de behandeling. Deze toename is vaak tijdelijk van aard en	Acute leverfunctiestoornissen met verhoogde serumtransaminasespiegel en/of geelzucht, met inbegrip van leverfalen met soms fatale afloop (zie rubriek 4.4.)			<ul style="list-style-type: none"> - Chronische leveraandoening (soms fataal) - Levercirrose 	

Systeemorgaan Klasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot <1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 to <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	verdwijnt spontaan na verlaging van de dosis.					
Huid- en onderhuids weefselaandoeningen	Fotosensibilisatie met verhoogde neiging van zonnebrand die kan leiden tot erytheem en huiduitslag (zie rubriek 4.4.)	Eczeem			-Erytheem na radiotherapie -Erythema nodosum -Exantheem -Exfoliatieve dermatitis -Alopecia -Zweten	Urticaria - Ernstige huidreacties als toxische epidermale necrolyse (TEN), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dermatitis bullosa, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen		Spierswakte				Rugpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Op de injectieplaats of infusieplaats: pijn, erytheem, oedeem, necrose, extravasatie, infiltratie, ontsteking, verharding, tromboflebitis, flebitis, cellulitis, infectie, pigmentveranderingen	Vermoeidheid	De hulpstof polysorbaat 80 kan allergische reacties veroorzaken.		
Nier- en urinewegaandoeningen						Stijging van de serumcreatinine spiegels
Letsels, intoxicaties en verrichtings complicaties						Primaire transplantaat disfunctie na een harttransplantatie (zie rubriek 4.4)

In zeldzame gevallen kunnen polysorbaten ernstige allergische reacties (dyspneu, zwelling, duizeligheid), en hepatotoxiciteit veroorzaken (plotselinge verhoging van leverenzymen).

Polysorbaten kunnen ook cardiovasculaire effecten hebben (bijv. hypotensie, depressie bij hartpatiënten).

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.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met intraveneuze toediening van amiodaron.

In gevallen of acute overdosering of te snelle intraveneuze toediening kunnen de volgende symptomen optreden: misselijkheid, braken, constipatie, zweten, bradycardie, verlengd QT-interval, spontaan verdwijnen van tachycardie, circulatoire collaps, leverfalen. Na een substantiële overdosis kunnen ook symptomen van beginnende hypotensie, hartblok en torsade de pointes worden verwacht. In uitzonderingsgevallen kan hyperthyreoïdie ontstaan.

Na een substantiële overdosis moet een langdurige ECG-controle worden uitgevoerd. Verplaatsing naar de IC-afdeling moet worden overwogen. Hypotensie kan worden behandeld met infusievloeistoffen of vasopressoren. De bradycardie veroorzaakt door Amiodaron HCL Hameln is resistent tegen atropine. Het gebruik van alfa- of bèta-adrenerge geneesmiddelen of een pacemaker kan geïndiceerd zijn. Klasse Ia en III antiaritmica dienen te worden vermeden omdat ze worden geassocieerd met QT-interval verlenging en opwekken van torsade de pointes. Verdere behandeling dient ondersteunend en symptomatisch te zijn.

Amiodaron en de metabolieten ervan kunnen niet worden gedialyseerd.

Door de farmacokinetiek van amiodaron wordt een adequate en langdurige controle van de patiënt, vooral de status van het hart, aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cardiale therapie, antiaritmica, klasse III

ATC-code: C01BD01

Werkingsmechanisme

Amiodaron is een di-jood-benzofuraan derivaat en is geclassificeerd als een klasse III anti-aritmisch middel omdat het in staat is om de duur van het cardiale actiepotentiaal te verlengen bij zowel atriale als ventriculaire myocyten via blokkering van cardiale K⁺ kanalen (hoofdzakelijk van het snelle component van de vertraagde gelijkrichter (delayed rectifier) K⁺ stroom, IKr). Het verlengt dus de refractaire periode van het actiepotentiaal wat leidt tot depressie van ectopies en opnieuw ontstaan van aritmie en een verlenging van het QTc-interval in het ECG. Bovendien blokkeert amiodaron ook cardiale Na⁺ stromen (klasse I effect) en de Ca²⁺ stromen (klasse IV effect). Laatstgenoemde kan de geleiding door de sinoatriale- en atrioventriculaire knopen vertragen.

Tijdens langdurige toediening lijkt amiodaron ook het transport van ionen door de kanalen van het endoplasmatisch reticulum naar het plasmamembraan in cardiale myocyten te inhiberen. Deze effecten kunnen bovendien de cardiale elektrofysiologische werking van amiodaron beïnvloeden bij chronische toediening.

Farmacodynamische eigenschappen

Daarnaast is amiodaron een niet-competitieve antagonist op zowel β - and α -adrenoceptoren en heeft, zodoende, hemodynamische gevolgen: verwijding van kransslagaders en perifere vaatverwijding dat leidt tot een verlaging van de systemische bloeddruk. Negatieve inotrope, negatieve chronotrope en negatieve dromotrope effecten lijken te worden geïnduceerd door de β -adrenerge antagonistische effecten van amiodaron.

Sommige effecten van amiodaron zijn vergelijkbaar met hypothyreoïdie, wat kan worden veroorzaakt door inhibitie van de synthese van het schildklierhormoon. Amiodaron is een krachtige inhibitor van joodthyronine-5'-monodeiodinase activiteit (het belangrijkste enzym voor de T4-T3 omzetting). Bij ratten is een toename van het serum thyreoïdstimulerend hormoon (TSH), thyroxine (T4) en reverse trijoodthyronine (rT3) en een afname van serum trijoodthyronine (T3) waargenomen als een resultaat van dejodinatie-inhibitie van T4 naar T3. Deze antithyroïde werking van amiodaron kan een rol spelen bij de cardiale elektrofysiologische effecten ervan.

De belangrijkste metaboliet N-desethylamiodaron heeft dezelfde cardiale elektrofysiologische effecten als die van de oorspronkelijke stof.

Pediatrie patiënten

Er is geen gecontroleerd pediatrisch onderzoek uitgevoerd.

In gepubliceerd onderzoek was de veiligheid van amiodaron geëvalueerd bij 1118 pediatrische patiënten met verschillende hartritmestoornissen. In pediatrische klinische onderzoeken zijn de volgende dosis toegepast.

Oraal

- Oplaaddosis: 10 tot 20 mg/kg/dag van 7 tot 10 dagen (of 500 mg/m²/dag indien uitgedrukt per vierkante meter),
- Onderhoudsdosis: de minimale effectieve dosis dient te worden gebruikt; afhankelijk van de individuele respons mag deze variëren van 5 tot 10 mg/kg/dag (of 250 mg/m²/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 van enkele uren tot een aantal dagen.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Intraveneuze toediening

Absorptie

Na een IV-infusie is de verwachte absorptie 100%. Na de injectie wordt het maximale effect bereikt na 15 minuten.

Distributie

Na deze tijd vindt binnen 4 uur distributie in het weefsel en een snelle afname van de plasmaspiegel plaats.

Voor de therapeutische werkzaamheid dient accumulatie van amiodaron in het hartspierweefsel plaats te vinden. Afhankelijk van de verzadigingsdosis kan het een paar dagen tot twee weken duren voordat de therapeutische werking zichtbaar wordt. De behandeling moet intraveneus of oraal worden voortgezet om verzadiging van het weefsel te bereiken. Tijdens verzadiging accumuleert amiodaron vooral in het vetweefsel en na een periode variërend van een maand tot een aantal maanden wordt de steady state bereikt.

Vanwege deze kenmerken moet de aanbevolen verzadigingsdosis worden toegediend om ervoor te zorgen dat het weefsel snel verzadigd raakt. Dit is namelijk een eerste vereiste voor de therapeutische werking.

Biotransformatie

Amiodaron wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en ook CYP2C8. Amiodaron en de metaboliet, desethylamiodaron, zijn *in vitro* in staat om CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 en CYP2C8 te inhiberen. Amiodaron en desethylamiodaron kunnen tevens bepaalde transporters zoals P-glycoproteïne en organische kationtransporter (OCT2) inhiberen (één studie toont een 1,1% toename van de concentratie creatinine, een OCT2-substraat). *In vivo* gegevens beschrijven amiodaroninteracties met CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 en Pgp-substraten.

Eliminatie

Amiodaron heeft een langzame eliminatiesnelheid en een hoge weefselaffiniteit. Amiodaron hydrochloride heeft een lange halfwaardetijd met interindividuele verschillen tussen 20 en 100 dagen. De belangrijkste eliminatieroute verloopt via de lever en de gal. 10% van de stof wordt via de nieren uitgescheiden.

Door de lage nieruitscheiding kan de gebruikelijke dosering worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie.

Na stopzetting wordt amiodaron nog enkele maanden uitgescheiden.

Pediatrie patiënten

Er is geen gecontroleerd pediatrisch onderzoek uitgevoerd. In de beperkte beschikbare gepubliceerde gegevens over pediatrische patiënten werden geen verschillen aangetoond vergeleken met volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In chronische toxiciteitsstudies veroorzaakte amiodaron hydrochloride dezelfde toxische effecten bij mensen en dieren. Amiodaron veroorzaakte longschade (fibrose, fosfolipidose; bij hamsters, ratten en honden) en CZS-aandoeningen (bij ratten). Longtoxiciteit lijkt voort te vloeien uit de vorming van radicalen en de versterking van de cellulaire energieproductie. Daarnaast veroorzaakte amiodaron leverschade bij ratten.

Voor de genotoxische aspecten zijn de *in vitro* Ames test en de *in vivo* beenmergmicronucleustest bij muizen uitgevoerd. Voor beide studies waren de resultaten negatief. Amiodaron hydrochloride is een zeer fototoxische stof. Er zijn aanwijzingen voor de vorming van cytotoxische vrije radicalen door UV-straling in de aanwezigheid van amiodaron hydrochloride. Dit kan niet alleen leiden tot acute fototoxische reacties, maar ook tot DNA-schade (fotomutageniciteit) en hieruit volgende fotocarcinogene effecten. Tot nu toe zijn deze mogelijk ernstige bijwerkingen van amiodaron hydrochloride niet experimenteel onderzocht. Daarom is het fotomutagene en fotocarcinogene risico van amiodaron onbekend.

In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten veroorzaakte amiodaron een toename van folliculaire schildkliertumoren (adenomen en/of carcinomen) bij beide geslachten bij klinisch relevante blootstellingen. Aangezien de bevindingen met betrekking tot mutageniteit negatief waren, wordt eerder een epigeen dan genotoxisch mechanisme voorgesteld voor dit type tumorinductie. Bij de muis werden geen carcinomen gevonden maar werd een dosisafhankelijke folliculaire schildklierhyperplasie waargenomen. Deze effecten op de schildklier bij ratten en muizen zijn heel waarschijnlijk te wijten aan de effecten van amiodaron op de synthese en/of afgifte van schildklierhormonen. Het belang van deze bevindingen voor de mens is miniem.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucosemonohydraat
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

Door de aanwezigheid van amiodaron kan bij het gebruik van toedieningshulpmiddelen die weekmakers zoals DEHP (di-2-ethylhexylftalaat) bevatten, DEHP in de oplossing lekken. Om de DEHP-blootstelling voor de patiënt te minimaliseren, moeten amiodaron-oplossingen voor infusie worden toegediend met sets die geen DEHP, zoals polyolefine (PE, PP) bevatten of glazen sets. Er mogen geen andere middelen worden toegevoegd aan amiodaron-infusies.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon: 2 jaar.

Houdbaarheid van de geopende flacon:

Het geneesmiddel moet na de eerste opening onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de flacons in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 ml oplossing voor infusie in 50 ml doorzichtige, type II glazen flacon, afgesloten met bromobutyl rubber dop en afscheurbaar beschermkapje.

Verpakkingsgrootten:

1, 5, 10 x 50 ml flacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Amiodaron HCl Hameln is al verdund en gebruiksklaar. Het moet worden gebruikt zonder voorafgaande verdunning. Het dient te worden gebruikt met een geschikte spuitdrijver/spuitpomp dat in staat is om nauwkeurig en consistent het gespecificeerde volume met een streng controleerde infusiesnelheid toe te dienen.

De oplossing voor infusie moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd op helderheid, deeltjes, verkleuring en de staat van de verpakking. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder is en de verpakking heel en onbeschadigd is.

Geen andere geneesmiddel toevoegen aan het infusievloeistof (zie rubriek 6.2).

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Tijdens onderhoudsinfuus dient het product te worden beschermd tegen zonlicht.

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 125827

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST