

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amiodaron HCl Hikma, 50 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ampul met 3 ml oplossing voor injectie bevat het equivalent van 150 mg amiodaronhydrochloride.
1 ml bevat 50 mg amiodaronhydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke ampul van 3 ml bevat 60,6 mg benzylalcohol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, lichtgele oplossing, in een heldere en kleurloze glazen ampul.
pH: 3,7-4,3

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amiodaron is alleen geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hartritmestoornissen die niet reageren op andere behandelingen, of als andere behandelingen niet kunnen worden gebruikt:

- Tachyarritmieën samenhangend met het syndroom van Wolff-Parkinson-White;
- Alle soorten tachyarritmieën waaronder supraventriculaire, nodale en ventriculaire tachycardieën; boezemfladder en -fibrillatie; ventriculaire fibrillatie; wanneer andere geneesmiddelen niet kunnen worden gebruikt.

Amiodaron kan worden gebruikt als een snelle respons is vereist of als orale toediening niet mogelijk is.

Amiodaron kan voorafgaand aan DC-cardioversie worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient alleen in het ziekenhuis of onder toezicht van een specialist begonnen en gemonitord te worden.

Amiodaron mag alleen worden gebruikt als er voorzieningen zijn voor hartbewaking, defibrillatie en hartstimulatie met een pacemaker.

Schildklierfunctietests dienen waar nodig voorafgaand aan de behandeling bij alle patiënten te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.3).

Dosering

Oplaaddosis:

Dien binnen 20 minuten tot 2 uur, in 250 ml fysiologische glucoseoplossing, 5 mg per kg lichaamsgewicht toe en herhaal dat elke 24 uur 2–3 keer. De infusiesnelheid moet naar gelang het effect worden bijgesteld. Het effect treedt binnen enkele minuten op en neemt geleidelijk af en moet daarom door een onderhoudsdosis worden gevolgd.

Onderhoudsdosis / preventieve behandeling:

Gedurende een paar dagen elke 24 uur 10–20 mg per kg lichaamsgewicht in fysiologische glucoseoplossing (gemiddeld 600 tot 800 mg/24 uur tot een maximum van 1200 mg/24 uur overeenkomend met 4–5 ampullen, maximum 8 ampullen).

Om lokale reacties te voorkomen (flebitis), moeten geen concentraties hoger dan 3 mg/ml worden gebruikt.

Amiodaron-oplossing voor injectie wordt normaal alleen gebruikt om de behandeling op te starten en niet langer dan een week. Het is aan te bevelen op de eerste dag van de infusie met een orale onderhoudsdosis te beginnen. Herhaalde of continue infusies via perifere aderen kan tot lokale reacties leiden (ontsteking) (zie rubriek 4.8). Telkens wanneer herhaalde of continue infusies worden gepland, wordt toediening via een centrale lijn aanbevolen.

Directe intraveneuze injectie ("bolus"):

In een extreem klinisch noodgeval kan het middel naar het oordeel van de arts als een langzame injectie worden gegeven. Dien 5 mg per kg lichaamsgewicht toe in ten minste 3 minuten. De duur van de injectie mag nooit korter dan 3 minuten zijn, behalve bij gevallen van hart-longreanimatie bij schokresistent kamerfibrilleren. Een tweede bolusinjectie mag pas 15 minuten na de eerste worden toegediend, zelfs als de initiële injectie uit slechts één ampul bestond (gevaar van irreversibele shock). Patiënten die op die manier zijn behandeld, moeten nauwlettend worden gevolgd bv. in de intensivereafdeling. Dien bolusinjecties alleen maar bij noodgevallen toe en gebruik geen andere medicijnen in dezelfde injectiespuit.

De voorgestelde dosis van 5 mg per kg als directe injectie mag niet worden overschreden.

Hart-longreanimatie bij schokresistent kamerfibrilleren (ventrikelfibrilleren):

De aanbevolen aanvangsdosis voor ventrikelfibrillatie/polsloze ventrikeltachycardie resistent tegen defibrillatie is 300 mg (of 5 mg/kg lichaamsgewicht) verdund in 20 ml 5% glucose dat als een snelle injectie moet worden gegeven. Indien het kamerfibrilleren aanhoudt, kan een aanvullende dosis van 150 mg (of 2,5 mg/kg lichaamsgewicht) worden overwogen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van amiodaron bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Door de aanwezigheid van benzylalcohol, is de intraveneuze toediening van amiodaron gecontra-indiceerd in pasgeborenen, kleuters en kinderen tot 3 jaar oud.

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).

Overstappen van intraveneuze op orale therapie:

Begin met een orale onderhoudsdosis van amiodaron zodra een adequate respons verkregen is. Intraveneus amiodaron moet daarna geleidelijk worden afgebouwd.

Zie rubriek 6.2 voor informatie over onverenigbaarheden.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Vanwege de stabiliteit van de oplossing mogen er geen concentraties onder de 300 mg per 500 ml worden gebruikt en mogen er geen andere geneesmiddelen aan de infusie worden toegevoegd.

Tijdens de infusie moet het geneesmiddel tegen licht worden beschermd.

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

Let op: Wanneer het door infusie wordt toegediend, kan de druppelgrootte van amiodaron kleiner worden en, indien nodig, moet de infusiesnelheid worden bijgesteld.

4.3 Contra-indicaties

- Sinusbradycardie en sinoatriaal hartblok. Bij patiënten met ernstige geleidingsstoornissen (hoge-graad AV-blok, bifasciculair of trifasciculair blok) of sinusknopziekte, mag amiodaron alleen in combinatie met een pacemaker worden gebruikt.
- Aanwezigheid of een voorgeschiedenis van een schildklierfunctiestoornis.
- Ernstig respiratoir falen, circulatoire collaps of ernstige arteriële hypotensie; hypotensie, hartfalen en cardiomyopathie zijn ook contra-indicaties voor het gebruik van amiodaron als een bolusinjectie.
- Bekende overgevoeligheid voor jodium of voor amiodaron, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Geneesmiddelen die torsade de pointes induceren (*zie rubriek 4.5*).
- Door het gehalte aan benzylalcohol, is de intraveneuze toediening van Amiodaron HCl Hikma gecontra-indiceerd in pasgeborenen of premature neonaten, kleuters en kinderen tot 3 jaar oud.
- Borstvoeding (*zie rubriek 4.6*).
- Reeds bestaande verlenging van het QT- interval.
- Hypokaliëmie.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem, bijv. door eerdere behandeling met amiodaron.

Al deze bovenstaande contra-indicaties zijn niet geldig voor het gebruik van amiodaron bij hart-longreanimatie bij schokresistent kamerfibrilleren.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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).

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*).

Wanneer het door infusie wordt toegediend, kan de druppelgrootte van amiodaron kleiner worden en, indien nodig, moet de infusiesnelheid worden bijgesteld.

Benzylalcohol

Amiodaron HCl Hikma injectie bevat benzylalcohol (20 mg/ml). Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij

toxiciteit kan optreden is niet bekend. Er is een verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen (zie rubriek 4.3).

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

Zwangerschap en borstvoeding

Amiodaron mag niet gebruikt worden tijdens zwangerschap of bij borstvoeding tenzij het werkelijk noodzakelijk is. Het geneesmiddel mag enkel gebruikt worden bij zwangere vrouwen bij zwangerschaps- en levensbedreigende aritmieën. De pasgeborene moet nauwlettend worden opgevolgd voor schildklierstoornissen (zie rubriek 4.6).

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 amiodaron 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.

Gevallen van hypokaliëmie moeten worden voorkomen en moet het QT-interval worden gecontroleerd. In geval van torsade de pointes mogen geen antiaritmica worden gegeven; stimulatie ('pacing') kan worden ingesteld en intraveneus magnesium kan worden gebruikt.

Ernstige bradycardie en hartblok (zie rubriek 4.5):

Interactie met sofosbuvir en antivirale middelen

Levensbedreigende bradycardie en hartblok zijn waargenomen wanneer sofosbuvir-bevattende regimes zijn gebruikt in combinatie met amiodaron.

Bradycardie trad over het algemeen op binnen enkele uren tot dagen, maar latere gevallen werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van een hepatitis C virus (HCV) behandeling.

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

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron noodzakelijk wordt geacht, dan wordt aanbevolen dat patiënten de eerste 48 uur van gelijktijdige toediening in een klinische setting hartbewaking ondergaan, waarna

poliklinische of zelfcontrole van de hartslag dagelijks moet plaatsvinden gedurende ten minste de eerste 2 weken van de behandeling.

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

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

Primair transplantaatdisfunctie (PGD) na harttransplantatie:

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

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

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

Endocriene aandoeningen (zie rubriek 4.8)

Amiodaron kan hyperthyreoïdie induceren, vooral in patiënten met een voorgeschiedenis van schildklierstoornissen of patiënten die oraal amiodaron innemen/dat eerder hebben gedaan. Serum usTSH waarden moeten worden gemeten wanneer schildklierdisfunctie wordt vermoed.

Amiodaron bevat jodium en kan de opname van radioactief jodium verstoren. Schildklierfunctietests (vrije T3, vrije T4, usTSH) blijven echter vatbaar voor interpretatie. Amiodaron inhibeert perifere conversie van levothyroxine (T4) in triiodothyronine (T3) en kan geïsoleerde biochemische veranderingen veroorzaken (stijging in vrije T4, vrije T3 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 (usTSH) 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 Amiodaron HCl Hikma. 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) en toxische epidermale necrolyse (TEN) kunnen optreden (*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 calciumkanaalinhibitoren (verapamil, diltiazem), stimulerende laxatieven die hypokaliëmie kunnen veroorzaken.

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.

Algehele anesthesie

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

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

Zeer zeldzame, soms fatale, gevallen van 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Geneesmiddelen die "torsade de pointes" induceren of het QT-interval verlengen.

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; bijv.:

- MAO remmers
- Klasse I 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, amisulpride en sertindol
- Lithium en tricyclische antidepressiva, bv. doxepine, maprotiline, amitriptyline
- Bepaalde antihistaminica, bv. terfenadine, astemizol, mizolastine
- Antimalariamiddelen, bv. kinine, mefloquine, chloroquine, halofantrine
- Moxifloxacin

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 moxifloxacin 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 calciumkanaalinhibitoren (diltiazem, verapamil); versterking van negatieve chronotrope eigenschappen en geleidingsvertragende effecten kunnen optreden.
- Stimulerende laxatieven, die hypokaliëmie kunnen veroorzaken, waardoor het risico op torsade de pointes toeneemt; andere soorten laxatieven moeten worden gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden omdat de volgende middelen in combinatie met amiodaron ook hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken, bijv. diuretica, systemische corticosteroiden, tetracosactide, intraveneus amfotericine B. De gelijktijdige toediening met deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hartritmestoornissen veroorzaakt door hypokaliëmie, inclusief torsade de pointes.

Effect van amiodaron 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 amiodaron aan een patiënt die al hartglycosiden gebruikt, bijv. digoxine, 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. De plasmaspiegels van digoxine moeten daarom worden gemonitord. 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 CYP2C9.

Warfarine

Amiodaron-oplossing voor injectie kan de werking versterken van vitamine K-antagonisten (Dicoumarol, Warfarine, Fenprocoumon) op coagulatie en zodoende het risico op bloedingen verhogen. Het is aanbevolen de INR-waarde vaker te meten tijdens en na een amiodaron-behandeling. Het kan nodig zijn de dosis antistollingsmiddelen te verminderen.

Fenytöine

De dosis fenytöine moet worden verlaagd als tekenen van overdosering (bijv. gezichtsstoornissen, tremor, duizeligheid) optreden, en de meting van plasmaspiegels kan aan te raden zijn.

CYP2D6-substraten

Flecainide

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

CYP3A4-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 (bijv. 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.
- *Fentanyl*: Amiodaron-oplossing voor injectie kan de farmacologische werking van Fentanyl versterken en zodoende het risico op toxische effecten.
- *Andere geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd*: voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn lidocaïne, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, 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 Amiodaron HCl Hikma

CYP3A4-inhibitoren en CYP2C8-inhibitoren kunnen mogelijk het amiodaronmetabolisme inhiberen en de blootstelling ervan verhogen.

Het wordt aanbevolen CYP3A4-inhibitoren te vermijden (bijv. grapefruitsap en sommige geneesmiddelen) tijdens een amiodaron-behandeling, aangezien deze de plasmaconcentratie van amiodaron kunnen verhogen.

Andere geneesmiddelinteracties met amiodaron (*zie rubriek 4.4*)

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

Het mechanisme voor dit bradycardie-effect is niet gekend.

Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, hartmonitoring wordt aanbevolen (*zie rubriek 4.4*).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van amiodaron bij zwangere vrouwen. Amiodaron en N-desmethyamiodaron passeren de placentale barrière en bereiken in het kind 10-25% van de maternale plasmaconcentraties. Meest voorkomende complicaties omvatten vertraagde groei, premature geboorte, en verminderde werking van de schildklier in pasgeboren baby's. In pasgeboren baby's zijn hypothyroïdie, bradycardie en verlengde QT-intervallen waargenomen. In enkele gevallen werd een vergrote schildklier of hartruis gevonden. De misvormingsfrequentie lijkt niet te zijn toegenomen. De mogelijkheid van hartdefecten dient echter in gedachten te worden gehouden. Daarom mag Amiodaron HCl Hikma 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 passage in de moedermelk is bewezen voor het actieve bestanddeel en voor de actieve metabooliet. Indien therapie tijdens de periode van borstvoeding noodzakelijk is of indien amiodaron tijdens de zwangerschap werd ingenomen, dient de borstvoeding te worden gestopt.

Vruchtbaarheid

In mannelijke patiënten werden na langetermijnbehandeling verhoogde serumwaarden van LH en FSH gevonden die op testiculaire dysfuncties wijzen.

Grote hoeveelheden benzylalcohol moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, bij zwangere en lacterende vrouwen, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

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

Amiodaron kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en gerangschikt naar frequentie, volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem / Orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden)
-------------------------------	---------------------------	----------------------------------	-------------------------------------	--	------------------------------	---

						bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					Trombocytopenie, hemolytische of aplastische anemie	Beenmerggranulomen; neutropenie; agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen					Anafylactische shock ³	Angioneurotisch oedeem (Quincke's oedeem)
Endocriene aandoeningen		Hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie (zie rubriek 4.4) ²			Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Psychische stoornissen		Afgenomen libido				Verwardheid/delirium; hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen		Extrapiramidale tremor, nachtmerries, slaapstoornissen	Perifere sensomotorische neuropathie en/of myopathie, gewoonlijk reversibel na het staken van amiodaron (zie rubriek 4.4), duizeligheid, coördinatioestoornissen, paresthesie		Goedaardige intracranieële hypertensie (pseudotumor cerebri); hoofdpijn; cerebellaire ataxie	
Oogaandoeningen	Microdeposities op het anterieure oppervlak van het hoornvlies ¹					Optische neuropathie/neuritis die kan leiden tot blindheid (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen		Bradycardie, over het algemeen matig ernstig; AV-blok			Uitgesproken bradycardie, sinusarrest die de stopzetting van de toediening van amiodaron vereist, in het bijzonder bij patiënten met sinusknopdisfunctie en/of bij oudere patiënten; ontstaan van verergering van aritmie, soms gevolgd door een hartstilstand (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Torsade de pointes (zie rubrieken 4.4 en 5.1), Individuele gevallen van ventriculaire fibrillatie/flutter zijn gemeld.
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, algemeen matig en van voorbijgaande aard. Gevallen van hypotensie of collaps zijn gemeld na overdosering of te snelle toediening (bolusinjectie).		Vasculitis	Opvliegers	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Alveolaire of interstitiële pneumonitis, pleuritis, pneumonie t.g.v. bronchiolitis obliterans/BOOP; ernstige ademhalingsproblemen ('adult acute respiratory distress'-syndroom [ARDS]), soms met fatale afloop (zie rubrieken 4.4 en 4.5) ⁴			Fibrose, soms fataal (zie rubriek 4.4); bronchospasmen en/of apneu bij patiënten met ernstige ademhalingsinsufficiëntie vooral bij patiënten met astma ⁵	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, dysgeusie bij de aanvang van de behandeling (tijdens de toediening van de oplaaddosis) die verdwijnt na dosisvermindering.	Buikpijn, constipatie, indigestie, anorexie				Pancreatitis/acute pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Geïsoleerde toename van serumtransaminasen, die meestal matig ernstig is (1,5 tot 3 maal normaal), optredend aan het begin van de behandeling. Deze	Acute hepatitis met verhoogde serumtransaminasen en/of cholestatische geelzucht, inclusief leverfalen, soms fataal (zie rubriek 4.4).			Chronisch leverfalen (waarbij enkele gevallen met fataal verloop), levercirrose	

	kunnen terugkeren naar normaal bij verlaging van de dosis, of soms spontaan.					
Huid- en onderhuidaandoeningen	Fotosensibilisatie met verhoogde kans op zonnebrand die kan leiden tot erytheem en huiduitslag (zie rubriek 4.4)	Eczeem; veranderingen in de huidskleur ⁶			Zweten; Erytheem tijdens behandelingen met radiotherapie. Erythema nodosum en niet-specifiek exantheem, exfoliatieve dermatitis, alopecia.	Urticaria, ernstige huidreacties, soms fataal, waaronder toxische epidermale necrolyse/Stevens-Johnson syndroom, bulleuze dermatitis en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierzwakte				Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen				Tijdelijke afname van de nierfunctie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					Epididymitis, impotentie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reacties op de injectieplaats zoals pijn, erytheem, oedeem, necrose, extravasatie, infiltratie, ontsteking, verharding, tromboflebitis, flebitis, cellulitis, infectie, pigmentatieveranderingen	Vermoeidheid			
Onderzoeken					Verhoging van serumcreatinine	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties						Primair transplantaatdisfunctie na harttransplantatie (zie rubriek 4.4).

¹Microdeposities op het anterieure oppervlak van het hoornvlies, die meestal beperkt zijn 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.

²Er werd ernstige hyperthyreoïdie beschreven, die in enkele gevallen tot de dood leidde.

³In geval van acute overgevoelighedsreacties (bijv. anafylaxie): Behandeling met amiodaron dient onmiddellijk te worden stopgezet en de normale desbetreffende noodmaatregelen (bijv. toediening van antihistaminica, corticosteroïden, sympathomimetische stoffen en indien van toepassing kunstmatige beademing) moeten worden getroffen.

⁴Niet-productieve hoest en dyspneu zijn vaak de eerste tekenen van zulke longafwijkingen. Daarnaast kunnen er gewichtsverlies, koorts en zwakte optreden.

⁵In het bijzonder na chirurgische ingrepen werden gevallen van ARDS waargenomen, in enkele gevallen fataal (mogelijke interacties met hoge zuurstofconcentraties, zie rubriek 4.5) (Voor diagnostische opbouw en behandeling zie rubriek 4.5)

⁶Na langdurige behandeling met orale amiodaron kan hyperpigmentatie met paars-zwarte tot grijze verkleuringen in de huid (pseudocyanose), in het bijzonder in aan zon blootgestelde delen. De verkleuringen verdwijnen binnen 1-4 jaar na het stopzetten van de behandeling.

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 intraveneus toegediend amiodaron.

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

In geval van overdosis dient de behandeling symptomatisch te zijn, naast algemene begeleidende maatregelen.

De patiënt moet gemonitord worden, en als bradycardie ontstaat, kan bèta-adrenostimulantia of glucagon gegeven worden.

Bradycardie veroorzaakt door amiodaron is resistent tegen atropine. Daarom kan het noodzakelijk zijn een tijdelijke pacemaker te plaatsen.

Aanvallen van spontaan verdwijnende ventriculaire tachycardie kunnen ook optreden. Vanwege de farmacokinetiek van amiodaron wordt een goede, langdurige controle van de patiënt aanbevolen, vooral van de cardiale status.

Amiodaron en zijn metabolieten kunnen niet gedialyseerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Klasse III-antiarrhythmica, ATC-code: C01B D01

Werkingsmechanisme

Amiodaron is een digejodeerd benzofuranderivaat en wordt vanwege het vermogen ervan om door middel van blokkade van de K^+ -kanalen van het hart (hoofdzakelijk de snelle component van de vertraagde gelijkrichter- K^+ -stroom, IKr) in zowel atriale als ventriculaire myocyten de duur van de hartactiepotentiaal te verhogen, als een Klasse III-antiarrhythmicum geclassificeerd. Het verlengt dus de refractaire periode van de actiepotentiaal, wat tot depressie van ectopieën en cirkelgangaritmieën en tot verlenging van het QTc-interval in het ECG leidt. Verder blokkeert amiodaron ook de hart- Na^+ -stromen (Klasse I-effect) en de Ca^{2+} -stromen (Klasse IV-effect). Het laatstgenoemde kan tot een vertraging van de prikkelgeleiding door de sinoatriale en atrioventriculaire knopen heen leiden.

Tijdens langetermijntoediening lijkt amiodaron in hartspiercellen ook het transport van ionkanalen van het endoplasmatisch reticulum naar de plasmamembraan te remmen en deze effecten kunnen bij chronische toediening aan de elektrofysiologische werkingen van amiodaron in het hart bijdragen.

Farmacodynamische effecten

Bovendien is amiodaron een niet-concurrerende antagonist bij zowel de β - als α -adrenoreceptoren en heeft daarom hemodynamische effecten: verwijding van kransslagaders en perifere vaten, wat tot een vermindering van de systemische bloeddruk leidt.

Sommige effecten van amiodaron zijn vergelijkbaar met hypothyroïdie, wat toe te schrijven zou kunnen zijn aan remming van schildklierhormoonsynthese. Amiodaron is een krachtige remmer van joodthyronine-5'-monodejodinaseactiviteit (het belangrijkste T4-T3 omzettende enzym). In ratten zijn ten gevolge van de jodering van T3 naar T4 toenames in thyroïdstimulerend hormoon (TSH), thyroxine (T4) en omgekeerd tri-joodthyronine (rT3), en afnames in serumtri-joodthyronine (T3) waargenomen. Deze antischildklierwerkingen van amiodaron zouden aan de elektrofysiologische effecten van het hart kunnen bijdragen.

Het belangrijkste metaboliet N-desethylamiadaron heeft effecten op hartelektrofysiologie die identiek zijn aan die van de moederverbinding.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van amiodaron i.v. in patiënten met hartstilstand buiten het ziekenhuis als gevolg van schokresistent kamerfibrilleren is in twee dubbelblindstudies geëvalueerd: de ARREST-studie die amiodaron met placebo vergeleek, en de ALIVE-studie die amiodaron met

lidocaïne vergeleek. Het primaire eindpunt van beide studies was overleving tot aan ziekenhuisopname.

In de ARREST-studie kregen 504 patiënten – met hartstilstand buiten het ziekenhuis als gevolg van kamerfibrilleren of ventriculaire tachycardie zonder polsslag die ongevoelig was voor 3 of meer defibrillatorschokken en epinefrine - ofwel 300 mg amiodaron verdund in 20 ml 5% dextrose als een snelle injectie in een perifere ader (246 patiënten), ofwel placebo (258 patiënten). Van de 197 patiënten (39%) die de rit naar het ziekenhuis overleefden, verhoogde amiodaron de kansen op reanimatie en ziekenhuisopname significant: 44% in de groep die amiodaron ontving versus 34% in de groep behandeld met placebo ($p = 0,03$). Na correctie voor andere onafhankelijke voorspellende factoren was de gecorrigeerde verhouding voor overleving tot aan ziekenhuisopname in de groep die amiodaron ontving vergeleken met de placebogroep 1,6 (95% betrouwbaarheidsinterval, 1,1 tot 2,4; $p = 0,02$). Incidentie van hypotensie (59% versus 25%, $p = 0,04$) of bradycardie (41% versus 25%, $p = 0,004$) kwam vaker voor in patiënten die amiodaron ontvingen dan in patiënten die placebo ontvingen.

In de ALIVE-studie kregen 347 patiënten – met kamerfibrilleren dat ongevoelig was voor 3 of meer defibrillatorschokken, epinefrine en een extra defibrillatorschok of met terugkerend kamerfibrilleren na in eerste instantie succesvol defibrilleren – ofwel amiodaron (5 mg/kg) ofwel lidocaïne (1,5 mg/kg). Amiodaron verhoogde de kansen op reanimatie en ziekenhuisopname significant: 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 die overleving beïnvloedden, was de gecorrigeerde verhouding voor overleving tot ziekenhuisopname in de groep die amiodaron ontving vergeleken met de groep die lidocaïne ontving 2,49 (95% betrouwbaarheidsinterval, 1,28 tot 4,85; $p = 0,007$). Het percentage patiënten dat een hartstilstand kreeg na toediening van de oorspronkelijke studiemedicatie na defibrillatie, was significant hoger in de groep die lidocaïne ontving (28,9%) dan in de groep die amiodaron ontving (18,4%), $p = 0,04$.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gecontroleerde pediatrie studies verricht.

In gepubliceerde studies was de veiligheid van amiodaron geëvalueerd in 1118 pediatrie patiënten met diverse aritmieën. De volgende doseringen werden gebruikt in klinische studies bij kinderen.

Oraal

- Oplaaddosis: 10 tot 20 mg/kg/dag gedurende 7 tot 10 dagen (of 500 mg/m²/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/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 vanaf enkele uren tot enkele dagen.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Amiodaron wordt gemetaboliseerd voornamelijk door CYP3A4, en ook door CYP2C8. De farmacokinetiek van amiodaron is echter ongewoon en complex en is niet volledig opgehelderd.

Absorptie na orale inname varieert en kan verlengd worden, met enterohepatische kringloop. De hoofdmoleculiet is desethylamiodaron. Amiodaron is sterk eiwitgebonden (> 95%). Renale excretie is miniem en fecale excretie is de hoofdroute. Een studie bij zowel gezonde vrijwilligers als patiënten na

intraveneuze toediening van amiodaron heeft aangetoond dat de berekende distributievolumes en totale bloedklaring door middel van een open twee-compartimenten-model gelijkaardig waren bij beide groepen. Eliminatie van amiodaron na een intraveneuze injectie bleek biexponentieel met een distributiefase die tot 4 uur duurde. Het zeer hoge distributievolume in combinatie met een relatief laag schijnbaar volume voor het centraal compartiment wijst op extensieve weefseldistributie. Een IV-bolusinjectie van 400 mg gaf een terminale $T_{1/2}$ van ongeveer 11 uur.

Amiodaron en zijn metabooliet, desethylamiodaron, vertonen een potentieel *in vitro* CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 en CYP2C8 te remmen.

Amiodaron en desethylamiodaron hebben ook een potentieel enkele transporteurs zoals P-gp- en organische kation -transporter (OCT2) te remmen (Eén onderzoek toont een toename met 1,1% in de concentratie van creatinine (een OCT2 substraat)). *In vivo*-gegevens beschrijven amiodaron interacties op CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 en P-gp-substraten.

Er zijn geen gecontroleerde pediatrie studies verricht. In de beperkte gepubliceerde gegevens die beschikbaar zijn bij pediatrie patiënten, werden geen verschillen geconstateerd in vergelijking met volwassenen.

Intraveneuze toediening:

Na injectie daalt de concentratie in plasma snel ten gevolge van distributie naar het weefsel. Het maximumeffect wordt 15 minuten na toediening bereikt en neemt geleidelijk tijdens de volgende 4 uur af. Met herhaalde intraveneuze toediening of continue orale toediening treedt weefselverzadiging op.

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 twee jaar in ratten veroorzaakte amiodaron bij klinisch relevante doses (in doses van > 5 mg/kg/dag bij mannen en > 16 mg/kg/dag bij vrouwen) een verhoogde incidentie van folliculaire tumoren van de schildklier (adenomen en/of carcinomen) in beide sexen. Doordat er geen mutageniciteit werd gezien, wordt verondersteld dat er eerder een epigenisch dan een genotoxisch mechanisme ten grondslag ligt aan dit type tumor inductie. In muizen werden geen carcinomen gezien, maar werd een dosis-afhankelijke folliculaire hyperplasie van de schildklier waargenomen. Deze effecten op de schildklier in ratten en muizen worden hoogst waarschijnlijk veroorzaakt door de effecten van amiodaron op de synthese en/of afgifte van schildklierhormonen. Dientengevolge kan er geen potentieel carcinogeen worden gededuceerd bij deze onderzoeken naar de therapeutische toediening van amiodaron op mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 80 (E433)
Benzylalcohol
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Amiodaron HCl Hikma is onverenigbaar met een zoutoplossing en mag alleen worden toegediend in een 5% glucoseoplossing.

Amiodaron HCl Hikma, verdund in een 5% glucoseoplossing tot een concentratie van < 0,6 mg/ml, is niet stabiel.

Oplossingen met minder dan 2 ampullen Amiodaron HCl Hikma in 500 ml 5% glucose zijn onstabiel en mogen niet worden gebruikt.

Gebruik van toedieningsapparatuur of hulpmiddelen die weekmakers zoals DEHP (di-2-ethylhexylftalaat) bevatten, in de aanwezigheid van amiodaron, kan resulteren in het lekken van DEHP. Om de blootstelling van de patiënt aan DEHP te minimaliseren, dient er de voorkeur te worden gegeven aan toediening van de uiteindelijke amiodaron verdunning voor infusie via DEHP-vrije systemen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Het verdunde product is gedurende 24 uur bij kamertemperatuur fysisch en chemisch stabiel. Vanuit een microbiologisch standpunt hoort het product echter direct na verdunning gebruikt te worden.

Alleen voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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 doos bevat 10 heldere glazen ampullen van 5 ml (met daarin 3 ml oplossing)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De ampul dient met 5% glucose te worden verdund. Voor elke ampul dient een maximum van 250 ml 5% glucose-infusie te worden gebruikt. Grotere verdunningen zijn instabiel.

Amiodaron HCl Hikma is niet stabiel als het verdund wordt tot een concentratie $< 0,6$ mg/ml in een 5% dextroseoplossing. Oplossingen die minder dan 2 ampullen van Amiodaron HCl Hikma in 500 ml 5% dextrose bevatten, zijn instabiel en mogen niet worden gebruikt.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B

Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

Tel.:+ 351 219 608 410

portugalgeral@hikma.com

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

RVG 32850

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 januari 2007

Datum van laatste verlenging: 10 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1 t/m 4.9, 5.1 t/m 5.3, 6.1, 6.4 en 6.6: 25 februari 2022