

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amiodaron HCl Mylan 200 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amiodaron HCl Mylan 200 mg bevat 200 mg amiodaronhydrochloride per tablet.

Hulpstof met bekend effect: lactose (100 mg per tablet).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met breukgleuf

Witte, convexe tabletten met een diameter van 10 mm en de inscriptie "AM" "200" op de kant met de breukstreep en "G" op de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amiodaron HCl Mylan 200 mg, tabletten zijn bestemd voor de profylaxe en behandeling van ernstige hartritmestoornissen, wanneer andere therapieën niet effectief of gecontra-indiceerd zijn:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oplaaddosis:

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

Onderhoudsdosering:

Wanneer het gewenste effect bereikt is, dient de laagst mogelijke dosering te worden gebruikt. Deze ligt in de range van 100-400 mg per dag, soms is 600 mg per dag noodzakelijk. De kans op het ontstaan van bijwerkingen neemt dan echter toe. Amiodaron HCl kan eventueel 1 maal per 2 dagen worden

gegeven (200 mg per 2 dagen komt overeen met 100 mg per dag).

De dosering van 100 mg kan niet bereikt worden met de tabletten in deze SPC, daar de breukstreep bedoeld is om het breken te vereenvoudigen en niet om de tablet in gelijke helften te verdelen.

Amiodaron HCl Mylan tabletten dienen tijdens of onmiddellijk na de maaltijd te worden ingenomen.

Pediatrische patiënten:

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amiodaron HCl Mylan mag uitsluitend worden voorgeschreven door ter zake deskundige specialisten, onder zorgvuldige en regelmatige controle van de leverfuncties, de schildklierfunctie, het elektrocardiogram en röntgenonderzoek van de thorax.
--

Vóór de behandeling met Amiodaron HCl Mylan wordt gestart, wordt aanbevolen om een ECG uit te voeren en de serumkaliumwaarden en TSH-waarden te meten.

Hartaandoeningen (zie rubriek 4.8)

Amiodaron HCl Mylan is niet gecontra-indiceerd bij patiënten met een latente of manifeste decompensatie. Een eventuele verergering van een bestaande decompensatie is echter niet uitgesloten. Amiodaron HCl Mylan moet in dat geval met hartglycosiden en diuretica worden gecombineerd.

De remmende invloed van amiodaron op de hartfrequentie kan - vooral bij bejaarde patiënten en/of tijdens digitalis-therapie - leiden tot bradycardie. Wanneer de hartfrequentie lager daalt dan 55 slagen per minuut is een tijdelijke onderbreking van de amiodaron toediening aangewezen. Soms herstelt de normale hartfrequentie zich slechts langzaam. In bepaalde gevallen (bij sinusknooddysfunctie en bij ouderen) kan ernstige bradycardie of, zeldzamer, sinusarrest tot het staken van de behandeling nopen.

De behandeling met Amiodaron HCl Mylan dient gestaakt te worden als geleidingsstoornissen, zoals 2^{de} of 3^e graads AV-blok, sino-auriculair blok of bifasculair blok, ontstaan.

Amiodaron induceert veranderingen van het ECG: QT-verlenging en het eventueel verschijnen van een U-golf, deze zijn het gevolg van de verlenging van de repolarisatiefase door amiodaron. Evenals bij sommige andere anti-arrhythmica kan dit verschijnsel bij uitzondering leiden tot atypische ventriculaire tachycardieën (“torsade de pointes”).

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

Gevallen van verhoging van de ventriculaire defibrillatie en/of de stimuleringsdrempel van de pacemaker of implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) die van invloed kunnen zijn op de werkzaamheid, zijn gemeld bij chronisch gebruik van anti-arrhythmica. Regelmatige controle van de werking van deze apparaten vóór en tijdens de behandeling met amiodaron wordt daarom aanbevolen.

Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn levensbedreigende gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van sofosbuvir-bevattende middelen in combinatie met amiodaron.

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

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

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten in het ziekenhuis op te nemen en gedurende de eerste 48 uur van gelijktijdige toediening het hart te monitoren. 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 sofosbuvir-bevattende behandeling.

Alle patiënten die amiodaron gebruiken in combinatie met een sofosbuvir-bevattend middel 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.

Leveraandoeningen (zie rubriek 4.8)

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

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

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

Stoornissen in de schildklierfunctie (zie rubriek 4.8)

Aangezien amiodaron jood bevat, kunnen zich na langdurige behandeling schildklier-functiestoornissen voordoen. Met name patiënten met schildklierfunctiestoornissen in de persoonlijke of familiale-anamnese dienen hierop bedacht te zijn. De minimaal effectieve dosering dient te worden gebruikt. Zorgvuldige controle wordt aangeraden.

Men zij erop bedacht dat door amiodaron de klassieke schildklierfunctieproeven beïnvloed kunnen worden. De voorkeur dient te worden gegeven aan specifieke kwantitatieve bepalingen van T₃ en T₄ en TSH-gehalte. Amiodaron remt de perifere omzetting van thyroxine (T₄) in triiodothyroxine (T₃) en kan daardoor aanleiding geven tot lichte biochemische afwijkingen (toename in serum vrij T₄, waarbij het vrije T₃ licht verminderd is of zelfs normaal) in klinisch euthyreoïde patiënten.

Hyperthyreoïdie

De volgende klinische symptomen, veelal in milde vorm, wijzen op mogelijke hyperthyreoïdie: gewichtsverlies, optreden van aritmieën, angina, congestief hartfalen.

De diagnose wordt gesteld door een duidelijke daling in serum TSH-spiegels in combinatie met een hoge T₄- en eventueel een hoge T₃-spiegel.

De serum TSH-spiegel dient te worden bepaald wanneer schildklierafwijkingen worden vermoed. De behandeling met amiodaron dient in dat geval te worden gestaakt. Klinisch herstel treedt veelal binnen 3 tot 4 weken na het staken van de behandeling op. De patiënt dient te worden gecontroleerd gedurende enkele maanden na het staken van de behandeling, omdat hyperthyreoïdie niet alleen tijdens de behandeling met Amiodaron HCl Mylan kan optreden maar ook enkele maanden na het staken van de behandeling. In ernstige gevallen is er kans op een fatale afloop en is acute, intensieve behandeling vereist. De behandeling dient individueel te worden ingesteld en kan bestaan uit het toedienen van thyreostatica (niet altijd effectief) en bètablokkers.

Hypothyreoïdie

De volgende klinische symptomen, veelal in milde vorm, wijzen op mogelijke hypothyreoïdie: gewichtstoename, overgevoeligheid voor kou, verminderde activiteit, zeer ernstige bradycardie in vergelijking met het te verwachten effect van amiodaron.

De diagnostiek is gebaseerd op een duidelijke stijging van het serum TSH in combinatie met een lage T₄-spiegel. Euthyreoïdie wordt meestal bereikt binnen 1 tot 3 maanden na het staken van de behandeling. In geval van levensbedreigende hartritmestoornissen, kan de behandeling met amiodaron echter worden voortgezet met aanvullende behandeling met L-thyroxine, gedoseerd op basis van de

TSH-spiegels.

Pulmonale aandoeningen (zie rubriek 4.8)

Gevalen van pulmonale toxiciteit (allergische pneumonitis, alveolaire / interstitiële pneumonitis of fibrosis, pleuritis, pneumonie t.g.v. bronchiolitis obliterans), soms met fatale afloop, zijn gemeld. Bij het optreden van dyspnoe (bij inspanning) of niet-productieve hoest, al dan niet gepaard gaande met een verandering van de algemene toestand van de patiënt (vermoeidheid, gewichtsverlies, koorts), dient een thoraxfoto te worden gemaakt.

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

Neuromusculaire stoornissen (zie rubriek 4.8)

Bij gebruik van amiodaron treden soms perifere neuropathie en myopathie en vooral motorische stoornissen op. Deze verdwijnen gewoonlijk enkele maanden na het staken van de behandeling, maar blijvende schade kan voorkomen.

Oogafwijkingen (zie rubriek 4.8)

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

Ernstige blaarvormige reacties

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

Geneesmiddelinteracties (zie rubriek 4.5)

Het wordt afgeraden om amiodaron in combinatie te gebruiken met de volgende geneesmiddelen: bètablokkers, hartslagverlagende calciumantagonisten (verapamil, diltiazem) en contactlaxantia die hypokaliëmie kunnen veroorzaken.

Anesthesie (zie rubriek 4.5 en 4.8)

Bij chirurgische ingrepen, moet de anesthesist op de hoogte worden gesteld van het feit dat de patiënt amiodaron gebruikt.

Primaire transplantatidisfunctie na harttransplantatie

In retrospectieve onderzoeken is het gebruik van amiodaron bij de ontvanger van een transplantaat voorafgaand aan de harttransplantatie in verband gebracht met een verhoogd risico op primaire transplantatidisfunctie (primary graft dysfunction [PGD]).

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

Voor patiënten die op de wachtlijst voor harttransplantatie staan, moet worden overwogen om zo vroeg mogelijk vóór de transplantatie een alternatief antiaritmicum te gebruiken.

Overige waarschuwingen

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

Patiënten die tijdens het gebruik van amiodaron tekenen vertonen van fotosensibiliteit dienen blootstelling aan zonlicht te vermijden en beschermende maatregelen te treffen (zie rubriek 4.8).

Amiodaron HCl Mylan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Geneesmiddelen die het hartritme vertragen of de automatie of geleiding verstoren

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

Geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken

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

Het is noodzakelijk hypokaliëmie te voorkomen en zo nodig te corrigeren.
Het QT-interval dient te worden gemonitord. In geval van torsades de pointes, dienen geen antiaritmica te worden gegeven (ventriculaire pacing dient te worden uitgevoerd, i.v. magnesium kan worden toegediend).

Algemene anesthesie / zuurstoftherapie

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

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

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

Effect van amiodaron op andere geneesmiddelen

Amiodaron en/of de metaboliet ervan, desethylamiodaron, remmen CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 en P-glycoproteïne en kunnen de blootstelling aan de substraten hiervan verlengen.

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

- Pgp-substraten

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

- Digitalis. Stoornissen van het automatisme (ernstige bradycardie) en de atrioventriculaire geleiding (synergistische werking) kunnen optreden.
Ten gevolge van de verlaging van de digoxine-klaring is het mogelijk dat de digoxineserumspiegel verhoogd wordt. Controles (inclusief digoxineplasma-spiegel en ECG bewaking) dienen te worden uitgevoerd, en patiënten moeten worden gecontroleerd op klinische tekens van digitalis intoxicatie. Het kan noodzakelijk zijn de digoxinedosering te verlagen
- Dabigatran. Vanwege het risico op bloedingen is voorzichtigheid geboden indien amiodaron gelijktijdig wordt gebruikt met dabigatran. Het kan nodig zijn om de dosering van dabigatran aan te passen zoals op het etiket aangegeven

- CYP 2C9 substraten

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

- Coumarines. Amiodaron verhoogt de concentratie van warfarine middels remming van het cytochroom P450 2C9. Amiodaron kan dus de werking van coumarinederivaten versterken, waardoor een verhoogde kans op bloeding ontstaat. Bij patiënten op antistollingstherapie moet daarom de protrombinetijd frequent worden gecontroleerd en de dosering van het anticoagulans worden aangepast tijdens de behandeling met amiodaron en na het staken ervan
- Fenytoïne. Amiodaron verhoogt de plasmaspiegels van fenytoïne door remming van het cytochroom p450 2C9. Bij gelijktijdig gebruik van amiodaron en fenytoïne bestaat daarom de mogelijkheid dat de fenytoïneplasma-spiegel wordt verhoogd (optreden van neurologische

afwijkingen). Controles zijn noodzakelijk; indien verschijnselen van overdosering door fenytoïne worden waargenomen dient de dosering van fenytoïne te worden verlaagd; fenytoïneplasmaconcentraties dienen te worden bepaald

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

- CYP 3A4 substraten

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

- Ciclosporine: in combinatie met amiodaron bestaat de kans op stijging van de plasmaconcentratie van ciclosporine. Zo nodig dient de dosis van ciclosporine te worden aangepast
- Fentanyl: in combinatie met amiodaron kan de werking van fentanyl worden versterkt en neemt het risico op toxiciteit toe
- Statines, zoals simvastatine, atorvastatine en lovastatine: in combinatie met amiodaron is het risico op musculaire toxiciteit verhoogd. Het wordt aanbevolen om een statine te gebruiken die niet door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd bij gelijktijdige toediening met amiodaron
- Andere geneesmiddelen die door P450 3A4 worden gemetaboliseerd zijn onder andere: tacrolimus, lidocaïne, sirolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine en van de eerder genoemde geneesmiddelen cisapride, calciumantagonisten, ciclosporine, quinidine, terfenadine, pimozone en erythromycine

Effect van andere geneesmiddelen op amiodaron

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

Het wordt aanbevolen om CYP 3A4-remmers (bijvoorbeeld grapefruitsap en bepaalde medicinale producten zoals bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir en sommige HIV proteaseremmers, telithromycine, nefazodon) te vermijden tijdens de behandeling met amiodaron (zie ook de sectie betreffende torsade des pointes in rubriek 4.5).

Andere geneesmiddelinteracties met amiodaron (zie rubriek 4.4)

Gelijktijdige toediening van amiodaron met sofosbuvir-bevattende middelen, kan resulteren in ernstige symptomatische bradycardie. Als gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, wordt hartmonitoring aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

hoeveelheid jood in amiodaron zijn effecten op de foetale schildklier mogelijk. Dieronderzoeken naar de reproductietoxiciteit hebben schadelijke effecten op het embryo aangetoond. Amiodaron HCl Mylan mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij dit strikt noodzakelijk wordt geacht, bijv. tijdens het optreden van levensbedreigende aritmieën.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

Vruchtbare vrouwen

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden:

- hemolytische anemie
- aplastische anemie
- trombocytopenie

Niet bekend:

- neutropenie
- agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend:

- angioneurotisch oedeem (Quincke's oedeem)

Endocriene aandoeningen

(zie rubriek 4.4)

Vaak:

- hypothyreoïdie
- hyperthyreoïdie, soms met fatale afloop

Zeer zelden:

- syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend:

- verminderde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak:

- verminderd libido

Niet bekend:

- delirium (inclusief verwarring)
- hallucinatie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- extrapiramidale tremor
- nachtmerries
- slaapproblemen

Soms:

- perifere neuropathie en myopathie en vooral motorische stoornissen. Gewoonlijk verdwijnen deze na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden:

- cerebellaire ataxie
- benigne intracraniale hypertensie (pseudo-tumor cerebri)
- hoofdpijn

Niet bekend:

- parkinsonisme, parosmie

Oogaandoeningen

Zeer vaak:

- Bij oogheelkundig onderzoek kan de aanwezigheid worden aangetoond van een microscopische cornea-neerslag, in het algemeen gelokaliseerd onder de pupillaire zone. In uitzonderingsgevallen kunnen daarbij functionele stoornissen ontstaan, tot uiting komend in het waarnemen van gekleurde ringen rond een lichtbron. Wegens de trage eliminatie kan het maanden duren voor deze verschijnselen na een verlaging van de dosering of het (tijdelijk) staken van de behandeling verdwijnen

Zeer zelden:

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

Hartaandoeningen

Vaak:

- dosisafhankelijke bradycardie

Soms:

- ontstaan van nieuwe en verergering van bestaande ritmestoornissen, waaronder atypische ventriculaire aritmieën (torsades de pointes), wat soms kan leiden tot een hartstilstand (zie ook de rubrieken 4.4 en 4.5)
- geleidingsstoornissen (sino-auriculair blok, AV-blok, bifasculair blok) (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden:

- ernstige bradycardie (bij sinusknopdysfunctie en bij ouderen) of, zeldzamer, sinusarrest kan tot het staken van de behandeling nopen

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden:

- vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak:

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

Zeer zelden:

- bronchospasmen bij patiënten met ernstige ademhalingsproblemen en vooral bij patiënten met astma
- acute ARDS (adult respiratory distress syndrome), soms met fatale afloop meestal direct na een chirurgische ingreep (een mogelijke interactie met een hoge zuurstofconcentratie kan hiervan de oorzaak zijn; zie ook rubrieken 4.4 en 4.5)

Niet bekend:

- longbloeding

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak:

- vooral na gebruik van hoge doses amiodaron kunnen maagklachten (misselijkheid, braken, afwijkende smaak) optreden, welke verminderen bij dosisreductie

Vaak:

- constipatie

Soms:

- droge mond

Niet bekend:

- (acute) pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

(zie rubriek 4.4)

Zeer vaak:

- een lichte tot matige verhoging van de transaminases (1,5 tot 3 maal normaal) aan het begin van de behandeling, deze verhoging is vaak van voorbijgaande aard of verdwijnt na het verlagen van de dosering

Vaak:

- acute leverfunctiestoornissen, met verhoogde serum transaminase en/of geelzucht, waaronder ook

leverfalen, soms met dodelijke afloop

Zeer zelden:

- een op alcoholhepatitis gelijkend beeld al of niet in combinatie met levercirrose. Gevallen met dodelijke afloop zijn beschreven

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak:

- fotosensibiliteit, na blootstelling van de onbedekte huid aan de zon of UV-straling kunnen erytheem en pruritus optreden

Vaak:

- na langdurige behandeling met amiodaron kan er een leikleurige huidpigmentatie ontstaan. Deze verdwijnt veelal langzaam na het staken van de behandeling maar kan ook gedurende lange tijd (maanden of zelfs jaren) aanhouden

Zeer zelden:

- erytheem tijdens behandeling met radiotherapie
- huiduitslag, waaronder in uitzonderlijke gevallen exfoliatieve dermatitis
- alopecia

Niet bekend:

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden:

- afname van de nierfunctie met verhoging van de creatinine-spiegels

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden:

- epididymitis
- impotentie

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend:

- granuloom, inclusief beenmerg granuloom.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Niet bekend:

- primaire transplantatidisfunctie na harttransplantatie (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

Amiodaron en zijn metabolieten kunnen niet worden gedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-aritmica, klasse III

ATC code: C01BD01

Anti-aritmische eigenschappen

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

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

Deze eigenschappen resulteren in de volgende effecten:

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

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

- Amiodaron HCl I.V. vertraagt de geleidingstijd wel in het atrium en de AV-knoop, maar niet in het His-Purkinje systeem en de ventrikel
- Amiodaron HCl I.V. verlengt de effectieve refractaire periode wel van de AV-knoop, maar meestal niet van atrium en ventrikel

- Amiodaron HCl I.V. kan wel de geleiding en refractaire periode van de accessoire verbindingen tussen atrium en ventrikel beïnvloeden, maar dit is minder dan na orale toediening

De werking van Amiodaron HCl I.V. kan snel optreden na toediening. Het maximale effect echter kan soms pas na enkele dagen worden verwacht.

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

- afname van de impulsfrequentie in de sinusknop, hetgeen aanleiding geeft tot bradycardie
- matige afname van de perifere weerstand, resulterend in een lichte daling van de bloeddruk

Amiodaron heeft geen significant negatief inotrop effect.

Pediatische patiënten

Er zijn geen gecontroleerde studies in kinderen uitgevoerd.

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

Oraal

- Oplaaddosis: 10 tot 20 mg/kg/dag gedurende 7 tot 10 dagen (of uitgedrukt per vierkante meter: 500 mg/m²/dag)
- Onderhoudsdosis: de minimale effectieve dosering moet toegediend worden; afhankelijk van de individuele respons mag dit variëren tussen 5 tot 10 mg/kg/dag (of uitgedrukt per vierkante meter: 250 mg/m²/dag)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Amiodaron heeft een trage eliminatie en een uitgesproken weefselaffiniteit.

Orale toediening

De biologische beschikbaarheid bedraagt 30 tot 80% (gemiddeld 50%). De maximale plasmaconcentratie na éénmalige dosering wordt bereikt na 3 tot 7 uur.

Het therapeutisch effect wordt veelal bereikt na 1 week, variërend van 2 dagen tot 2 weken, afhankelijk van de gebruikte oplaaddosis.

De plasmahalfwaardetijd kent een grote interindividuele variabiliteit (van 20 tot 100 dagen). De eerste dagen van de inname stapelt het zich op in vrijwel alle weefsels, maar voornamelijk in het vetweefsel. Pas na enkele dagen begint de uitscheiding. De steady-state plasmaconcentratie ontstaat na één tot enkele maanden toediening.

Gezien deze eigenschappen dient een oplaaddosis te worden gegeven teneinde snel een verzadiging van de weefsels te bereiken welke nodig is voor het therapeutisch effect.

Een deel van het jood wordt van het molecuul afgesplitst en in urine als jodide uitgescheiden naar rato van 6 mg per 24 uur bij een dagdosis van 200 mg amiodaron.

Het overige deel van het molecuul, welke de grootste hoeveelheid jood bevat, wordt voornamelijk via de gal en de faeces (65-75%) geëlimineerd.

Uitscheiding via de nieren is verwaarloosbaar.

Na stopzetting van de toediening gaat de eliminatie nog gedurende een aantal maanden door. Men dient rekening te houden met een rest-effect gedurende 10-30 dagen.

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2-jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten, veroorzaakte amiodaron een toename van de folliculaire tumoren (adenomen en/of carcinomen) bij beiden geslachten bij klinisch relevante blootstellingen. Aangezien de bevindingen bij mutageniteit negatief waren, wordt een epigenisch in plaats van genotoxisch mechanisme voorgesteld voor inductie van dit type tumor. Bij de muizen werden geen carcinomen waargenomen, maar een dosis-afhankelijke folliculaire hyperplasie werd wel gezien. Deze effecten op de schildklier bij ratten en muizen worden waarschijnlijk veroorzaakt door effecten van amiodaron op de synthese en/of vrijgave van schildklierhormonen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is laag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal siliciumdioxide (E551), lactose monohydraat, magnesiumstearaat (E572), microkristallijne cellulose (E460), povidon (E1201) en talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Alu blisterverpakkingen, HDPE tablettencontainers

Amiodaron HCl Mylan is verpakt in blisterverpakkingen à 30 en 90 tabletten, in tablettencontainers à 100 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen
Nederland

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

RVG 57505

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 1993
Datum van laatste hernieuwing: 27 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 19 december 2024.