

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amiodarone AB 200 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg amiodaronhydrochloride.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

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

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling mag alleen in het ziekenhuis of onder toezicht van een specialist gestart en gecontroleerd worden. Oraal Amiodarone AB is alleen geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hartritmestoornissen die niet reageren op andere behandelingen, of als andere behandelingen niet kunnen worden gebruikt.

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

Atriaal fladderen en fibrillatie wanneer andere geneesmiddelen niet kunnen worden gebruikt.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Onderhoudsdosering

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van amiodarone bij kinderen zijn niet vastgesteld.

De beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Amiodarone AB 200 mg tabletten dienen tijdens of onmiddellijk na de maaltijd te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amiodarone kan ernstige bijwerkingen veroorzaken die ogen, hart, long, lever, schildklier, huid en perifere zenuwstelsel beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Omdat deze reacties vertraagd kunnen optreden, moeten patiënten bij langdurige behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Omdat bijwerkingen meestal dosisafhankelijk zijn, moet de minimale effectieve onderhoudsdosering worden gegeven. Vóór een operatie moet de anesthesist worden geïnformeerd dat de patiënt amiodarone gebruikt (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Primaire transplantaatdisfunctie (PGD) na harttransplantatie

Bij retrospectief onderzoek is het gebruik van amiodarone door de transplantatieontvanger, voorafgaand aan een harttransplantatie, in verband gebracht met een verhoogd risico op primaire transplantaatdisfunctie (PGD).

PGD is een levensbedreigende complicatie van harttransplantaties die zich manifesteert als een linker-, rechter- of biventriculaire disfunctie binnen de eerste 24 uur na de transplantatie en waarvoor geen secundaire oorzaak kan worden geïdentificeerd (zie rubriek 4.8). Ernstige PGD kan irreversibel zijn. Voor patiënten die op de wachtlijst staan voor harttransplantatie, dient zo vroeg mogelijk voor de transplantatie het gebruik van een ander antiaritmicum overwogen te worden.

Hartaandoeningen (zie rubriek 4.8):

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

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

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

Bij ouderen kan het hartritme aanzienlijk afnemen.

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

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

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

Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn levensbedreigende gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodarone, sofosbuvir alleen of in combinatie met een ander hepatitis C-virus (HCV) direct werkend antiviraal (DAA), zoals daclatasvir, simeprevir of ledipasvir. Derhalve wordt gelijktijdige toediening van deze middelen met amiodarone afgeraden.

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

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

Als gelijktijdig gebruik van amiodarone 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 amiodarone dient hartmonitoring, zoals hierboven beschreven, ook plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodarone en die gaan beginnen met regimes met sofosbuvir.

Alle patiënten met gelijktijdig of recent gebruik van amiodarone en 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.

Endocriene aandoeningen (zie rubriek 4.8)

Amiodarone kan hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie induceren, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklierziekten. Klinische en biologische [inclusief ultragevoelige TSH (usTSH)] controle dient te worden uitgevoerd voorafgaand aan de therapie bij alle patiënten. Tijdens de behandeling moeten om de zes maanden controles worden uitgevoerd, en gedurende een aantal maanden na de beëindiging. Dit is met name belangrijk bij ouderen. Bij patiënten waarvan de geschiedenis een verhoogd risico op schildklierdisfunctie aangeeft, wordt regelmatige evaluatie aangeraden. Serum usTSH spiegels moeten worden gemeten wanneer schildklier disfunctie wordt vermoed.

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

Hypothyreoïdie

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

Hyperthyreïdie

Hyperthyreïdie kan optreden tijdens amiodarone behandeling, of, tot enkele maanden na het staken. Indien klinische kenmerken, zoals gewichtsverlies, asthenie, rusteloosheid, verhoging van de hartslag, begin van aritmie, angina pectoris, congestief hartfalen optreden dient een arts erbij geroepen te worden. De diagnose wordt ondersteund door een afname in serum uTSH en verhoogde T3 en een verlaagde TSH respons op thyrotropine releasing hormoon. Verhoging van reverse T3 (rT3) kan ook worden waargenomen.

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

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

Oogaandoeningen (zie rubriek 4.8)

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

Lever- en galaandoeningen (zie rubriek 4.8):

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

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

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

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

Hoewel er geen literatuur rapporten over de versterking van de bijwerkingen van alcohol op de lever zijn, moeten patiënten worden geadviseerd hun alcoholgebruik tijdens het gebruik van Amiodarone AB te matigen.

Zenuwstelselaandoeningen (zie rubriek 4.8):

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

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

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

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

Huid- en onderhuidaandoeningen (zie rubriek 4.8)

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

Ernstige bulleuze reacties

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

Interacties met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5)

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

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

Amiodarone AB 200 mg tabletten bevat lactosemonohydraat

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Amiodarone AB 200 mg tabletten bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

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

- Geneesmiddelen die Torsade de Pointes induceren

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

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

- Moxifloxacin

Geneesmiddelen die het QT interval verlengen

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

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

- Geneesmiddelen die de hartslag verlagen of automatisme of geleidingsstoornissen veroorzaken

Combinatietherapie met de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen:

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

Combinatietherapie met de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.

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

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

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

- Algehele anesthesie

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

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

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

Effect van amiodarone op andere geneesmiddelen

Amiodarone en/of haar metabooliet, desethylamiodarone, remt CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 en P-glycoproteïne en kan blootstelling van hun substraten verhogen.

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

P-gP substraten

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

Digitalis

Toediening van Amiodarone AB aan een patiënt die digoxine gebruikt zal leiden tot een toename in de

plasmaconcentratie van digoxine en dus symptomen en tekenen geassocieerd met een hoge digoxine niveaus vertonen. Klinische, ECG en biologische monitoring wordt aanbevolen en digoxine dosering moet worden gehalveerd. Een synergistisch effect op de hartfrequentie en de atrioventriculaire geleiding is ook mogelijk.

Dabigatran

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

CYP2C9 substraten

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

- coumarines

De combinatie van warfarine en amiodarone kan het effect van het oraal anticoagulans verhogen en zo het bloedingsrisico verhogen. De dosering van de coumarines moet aangepast worden. Het is noodzakelijk om de protrombine (INR) gehalten frequenter te controleren tijdens de behandeling met amiodarone en na de stopzetting ervan.

- fenytoïne

Combinatie van fenytoïne met amiodarone kan leiden tot fenytoïneoverdosering wat zich uit in neurologische tekens. Klinische monitoring is vereist en de dosissen fenytoïne moeten verlaagd worden zodra er tekens van overdosering optreden; de plasmaspiegels van fenytoïne moeten gemeten worden.

CYP P450 3A4 substraten

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

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

CYP2D6 substraten

Flecaïnide

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

Andere geneesmiddelinteracties met amiodarone (zie rubriek 4.4)

Gelijktijdige toediening van amiodarone met sofosbuvir bevattende regimes of in combinatie met een ander HCV direct werkend antiviraal middel (zoals daclatasvir of ledipasvir) wordt afgeraden omdat het kan leiden tot ernstige symptomatische bradycardie. Alleen gebruiken als er geen ander alternatief beschikbaar is. Nauwgezette controle wordt aanbevolen als dit geneesmiddel wordt toegediend met sofosbuvir alleen of in combinatie met daclatasvir of ledipasvir (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Effect van andere producten op amiodarone

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

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

Ook grapefruitsap (pompelmoessap) remt cytochroom P4503A4 en kan de plasmaconcentratie van amiodarone verhogen. Tijdens de behandeling met amiodarone moet het drinken van grapefruitsap vermeden worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

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

Borstvoeding

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

Fertiliteit

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Bloed en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden:

- Hemolytische anemie
- Aplastische anemie
- Trombocytopenie

Niet bekend:

- Neutropenie

- Agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend:

- Anafylactische reactie, anafylactische shock

Endocriene aandoeningen (zie rubriek 4.4)

Vaak:

- Hypothyreoïdie
- Hyperthyreoïdie, soms met fatale afloop

Zeer zelden:

- Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend:

- Verminderde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak:

- Verminderd libido

Niet bekend:

- Delirium (inclusief verwardheid)
- Hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- Extra-pyramidale tremor, waarvoor regressie gewoonlijk optreedt na verlaging van de dosis of stopzetting
- Slaapstoornissen
- Nachtmerries

Soms:

- Sensori-motorische perifere neuropathieën en (of) myopathieën, die gewoonlijk reversibel zijn na de stopzetting van de behandeling (zie ook rubriek 4.4)

Zeer zelden:

- Cerebellaire ataxie, waarvoor regressie gewoonlijk optreedt na verlaging van de dosis of stopzetting
- Benigne intracranieële hypertensie (pseudo-tumor cerebri)
- Hoofdpijn
- Vertigo

Niet bekend:

- Parkinsonisme
- Parosmie

Oogaandoeningen

Zeer vaak:

- Microafzettingen op het hoornvlies meestal beperkt tot het gebied onder de pupil, die meestal alleen zichtbaar zijn door 'slit-lamp' onderzoeken. Ze kunnen worden geassocieerd met gekleurde halo's in verblindend licht of wazig zien. Microafzettingen op het hoornvlies bestaan uit complexe lipideafzettingen en zijn reversibel na stopzetting van de behandeling. De afzettingen worden als in wezen goedaardig beschouwd en vereisen geen stopzetting van amiodarone.

Zeer zelden:

- Optische neuropathie en/of neuritis met mogelijke progressie tot blindheid (zie rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

Vaak:

- Meestal matige, dosisafhankelijke bradycardie

Soms:

- Optreden van een nieuwe aritmie of verergering van aritmie, soms gevolg door een hartstilstand (zie rubrieken 4.4. en 4.5).
- Geleidingsstoornissen (sino-atriale blok, atrioventriculaire blok van verschillende graad) (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden:

- Uitgesproken bradycardie of sinusarrest bij patiënten met sinusale disfunctie en/of bij bejaarden.

Niet bekend:

- Torsades de pointes

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden:

- Vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak:

- Pulmonale toxiciteit (overgevoeligheidspneumopathie, alveolaire/interstitiële pneumopathie of fibrose, pleuritis, Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia of « BOOP », met soms fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden:

- Bronchospasmen bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie en meer in het bijzonder bij astmapatiënten, Acute Respiratory Distress Syndrome bij volwassenen, met soms fatale evolutie, werd gerapporteerd, meestal onmiddellijk na een chirurgische interventie (interactie mogelijk met hoge zuurstofconcentraties) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

Niet bekend:

- Pulmonaire hemorragie (er zijn enkele meldingen van pulmonale bloedingen geweest, hoewel exacte frequenties niet bekend zijn)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak:

- Benigne digestieve stoornissen (misselijkheid, braken, dysgeusie) treden gewoonlijk op bij het starten van de behandeling en verdwijnen bij dosisverlaging

Vaak

- Constipatie

Soms:

- Droge mond

Niet bekend:

- (acute) Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak:

- Geïsoleerde en meestal matige (1,5 tot 3-maal de normale waarde) stijgingen van de transaminasen, in het begin van de behandeling. De transaminasespiegel normaliseert na dosisverlaging of zelfs spontaan

Vaak:

- Acuut leverlijden, met een hoge transaminasespiegel en/of een icterus, met inbegrip van leve insufficiëntie met soms fatale afloop

Zeer zelden:

- Chronisch leverlijden (pseudo-alcoholische hepatitis, cirrose) met soms fatale afloop

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak:

- Fotosensibiliteit (zie rubriek 4.4).

Vaak:

- Grijsachtige of leigrijze pigmentaties van de huid die aan licht blootgesteld was (vooral in het gezicht) in geval van een langdurige behandeling met hoge dagdosissen. Deze pigmentaties verdwijnen langzaam na stopzetting van de behandeling.
- Eczeem

Zeer zelden:

- Erytheem na radiotherapie
- Gewoonlijk weinig specifieke huiduitslag
- 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)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:

- Lupusachtig syndroom

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden:

- Epididymo-orchitis
- Impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend:

- Granuloom, inclusief beenmerggranuloom

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Niet bekend:

- Primaire transplantaatdisfunctie na harttransplantatie (zie rubriek 4.4)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hartritmestoornissen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Amiodarone hydrochloride is een anti-aritmicum.

Amiodarone vertraagt de sino-atriale, atriale en nodale geleiding en zorgt voor een toename van de refractaire periode op atriaal, nodaal en ventriculair niveau, maar verandert de intraventriculaire geleiding niet. Er is ook een vertraging in de geleiding en toename van de refractaire periode in de accessoire atrioventriculaire banen.

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

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

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

Pediatische patiënten

Er werden geen gecontroleerde studies in kinderen uitgevoerd.

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

Oraal

- Startdosis: 10 tot 20 mg/kg/dag gedurende 7 tot 10 dagen (of 500 mg/m²/dag indien de dosis wordt uitgedrukt per vierkante meter)
- Onderhoudsdosis: de minimale effectieve dosering moet gebruikt worden; afhankelijk van de individuele respons kan deze variëren tussen 5 tot 10 mg/kg/dag (of 250 mg/m²/dag indien de dosis wordt uitgedrukt per vierkante meter)

Indien nodig kan er een gelijktijdige orale behandeling opgestart worden aan de gebruikelijke startdosis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Amiodarone is sterk gebonden aan eiwitten en het plasmahalfwaardetijd is ligt meestal ronde de 50 dagen. Maar er kan een aanzienlijke variatie tussen patiënten zijn; bij individuele patiënten is een halfwaardetijd

van minder dan 20 dagen en een halfwaardetijd van meer dan 100 dagen gerapporteerd. Hoge doseringen amiodarone, bijv. 600 mg/dag, dienen in eerste instantie te worden gegeven om zo snel mogelijk effectieve weefselconcentraties te bereiken. Vanwege de lange halfwaardetijd van het geneesmiddel, is meestal een onderhoudsdosering van slechts 200 mg/dag of minder noodzakelijk. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om een nieuw distributie-evenwicht te bereiken tussen de aanpassingen van de dosering.

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten veroorzaakte amiodarone bij klinisch relevante blootstelling een toename van folliculair schildkliercarcinoom (adenomen en/of carcinomen) bij beide geslachten. Aangezien de mutageniteitstesten negatief waren, wordt voor dit type tumorinductie een epigenetisch in plaats van een genotoxisch mechanisme voorgesteld. Bij muizen werden geen carcinomen waargenomen, maar wel een dosisafhankelijke folliculaire hyperplasie van de schildklier. Deze effecten op de schildklier bij ratten en muizen zijn hoogstwaarschijnlijk te wijten aan effecten van amiodarone op de synthese en/of afgifte van schildklierhormonen. Voor de mens zijn deze bevindingen weinig relevant.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Watervrij colloïdaal silicium
Natriumzetmeelglycolaat (Type-A)
Povidon (K-30)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Amiodarone AB tabletten zijn beschikbaar in witte opake PVC - Aluminium blisterverpakking en witte opake HDPE flessen met witte opake polypropyleen dop.

Verpakkingsgroottes:

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

Flessen: 250 en 500 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Blisterverpakking: BE490151

Fles: BE490160

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/03/2016

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 17/06/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2022

Datum van goedkeuring: 04/2025