

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amiodarone EG 200 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg amiodaronhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 74,35 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, ronde, convexe tabletten met een diameter van 11 mm en een breuklijn aan 1 zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van supraventriculaire tachycardiën: vertraging van de hartfrequentie of terugkeer naar het sinusale ritme. Preventie van recidieven van supraventriculaire tachycardiën, bijvoorbeeld auriculaire fibrillatie en auriculaire flutter. Elke patiënt die sinds meer dan 48 uur auriculaire fibrillatie vertoont en die behandeld wordt met amiodaron, moet vooraf onder anticoagulantia geplaatst worden, behalve in geval van contra-indicatie voor deze laatste (zie rubriek 4.4).

Behandeling en preventie van recidieven van junctionele hartritmestoornissen: junctionele tachycardiën door wederkerig ritme, ritmestoornissen geassocieerd met Wolff-Parkinson-White.

Invaliderende extrasystolen met schadelijke hemodynamische gevolgen, ongeacht of ze van atriale, junctionele of ventriculaire oorsprong zijn, in geval van falen of contra-indicatie van de klassieke behandelingen.

N.B.:

De orale vorm is in eerste instantie aangewezen bij patiënten met een onderliggende ischemische cardiopathie of een verminderde linkerventrikelfunctie. In de andere gevallen die overeenstemmen met de indicatie kan Amiodarone EG in tweede instantie gebruikt worden; het is aanbevolen het te gebruiken als de klassieke behandeling onvoldoende, inefficiënt of tegenaangewezen blijkt te zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Meestal kan het volgende behandelingsschema aangeraden worden:

De begindosis bedraagt gewoonlijk 3 tabletten per dag; zodra er een voldoende verbetering is opgetreden – d.w.z. meestal na 1 à 2 weken – zal de dosering progressief verminderd worden om tot de minimale onderhoudsdosering te komen die, zo mogelijk, 1 tablet per dag zal bedragen. Indien deze

dosering onvoldoende zou blijken, zal ze trapsgewijs verhoogd worden met 100 of 200 mg (1/2 of 1 tablet) tot het gewenste therapeutische effect bereikt is.

Bij ernstige en hardnekkige gevallen kan het nodig zijn een begindosis aan te wenden die hoger is dan 3 tabletten per dag; deze kan 4 tot 5 tabletten per dag bedragen gedurende korte perioden en onder electrocardiografische controle.

Om sneller het beoogde therapeutische effect te bekomen – d.w.z. het bereiken van een voldoende hartweefselspiegel in een kortere periode – wordt door sommigen een begindosering van 6 tabletten per dag gedurende drie tot vier dagen aangeraden.

Discontinue behandeling (5 dagen behandeling per week, weekend stop) werd aangeraden en is mogelijk omdat het therapeutische effect een zekere tijd blijft aanhouden.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij nierinsufficiëntie dient de posologie niet verlaagd te worden omdat de renale eliminatie van het product verwaarloosbaar is.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Indien een behandeling met amiodaron nodig is bij een patiënt met leverinsufficiëntie zal de posologie zo laag mogelijk gehouden en aangepast worden in functie van de bloedspiegels.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten kunnen in één, twee of drie innamen per dag worden toegediend met wat drank tijdens of op het einde van de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Overgevoeligheid voor jodium.
- Functiestoornissen van de schildklier.
- Sinusbradycardie, sinoatriale block, sinusknopziekte zonder pacemaker (risico op sinusarrest), ernstige atrioventriculaire geleidingsstoornissen zonder pacemaker.
- Toediening samen met geneesmiddelen die “torsades de pointes” kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5).
- Zwangerschap, behalve in uitzonderlijke gevallen (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Omwille van de aanwezigheid van lactose is Amiodarone EG tegenaangewezen bij patiënten die lijden aan lactase-deficiëntie, aan galactosemie of aan het glucose-galactose malabsorptiesyndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Men zal steeds trachten de minimale onderhoudsdosering aan te wenden ten einde de ongewenste effecten te beperken en, indien ze toch optreden, het verdwijnen ervan na vermindering van de dosering of na stopzetting van de behandeling te bespoedigen. De nevenwerkingen zijn meestal dosisafhankelijk.

Monitoring:

Vooraleer een behandeling met oraal amiodaron wordt ingesteld, is het aanbevolen een ecg uit te voeren en het serumkalium te meten. Tijdens de behandeling is het aanbevolen de transaminasen en het ecg op te volgen.

Aangezien amiodaron bovendien een hypothyroïdie of een hyperthyroïdie kan veroorzaken, is het in het bijzonder bij patiënten met persoonlijke antecedenten van schildklierstoornissen aanbevolen een klinische en biologische controle (ultragevoelige TSH) uit te voeren, vooraleer amiodaron wordt gestart. Deze controle moet uitgevoerd worden tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na stopzetting. Een meting van het ultragevoelige TSH (uTSH) is verplicht als er een schildklierstoornis wordt vermoed en kan leiden tot een onderzoek van de schildklierfunctie.

In het bijzonder in het kader van de chronische toediening van antiaritmica, werden gevallen van toename van de ventriculaire defibrillatiedrempel en/of van de stimulatiedrempel van pacemakers of implanteerbare cardioversiedefibrillatoren waargenomen, wat hun werkzaamheid zou kunnen beïnvloeden. Het is dus aanbevolen de werking van deze medische hulpmiddelen herhaaldelijk te controleren, voor en tijdens de behandeling met amiodaron.

Op cardiologisch vlak:

Bij patiënten die met amiodaron behandeld worden, kunnen specifieke veranderingen van het electrocardiogram worden waargenomen. Het betreft een verlenging van het QT-interval en een bijzondere morfologie van de T-top die gehaakt is en soms geassocieerd is met een hoge en brede U-golf. Deze veranderingen van het electrocardiogram die de interpretatie van de tracés zouden kunnen bemoeilijken, zijn geen tekenen van een intoxicatie door amiodaron maar duiden enkel op de impregnatie van het myocard met amiodaron.

Een zeer uitgesproken verlenging van het QT-interval kan nochtans duiden op een te hoge dosering die dient verminderd te worden, of op een eventuele geassocieerde hypokaliëmie die met een serum-ionogram dient opgespoord te worden, en kan ook de voorbode zijn van ernstige bradycardie, van geleidingsstoornissen met idioventriculair ritme of zelfs van atypische ventriculaire tachycardie (torsades de pointes), vooral bij bejaarden en/of bij patiënten die tevens met andere antiaritmica behandeld worden. In dit geval dient de behandeling onderbroken te worden.

Het optreden van nieuwe aritmieën of de verergering van behandelde aritmieën, met soms fatale afloop, werd gerapporteerd. Het is belangrijk maar moeilijk een onderscheid te maken tussen een onvoldoende efficiëntie van het product en een proaritmisch effect dat al dan niet gepaard gaat met een deterioratie van de hartfunctie. De proaritmische effecten worden uitzonderlijker gerapporteerd met amiodaron dan met de andere antiaritmica en treden meestal op in samenhang met QT- verlengende factoren zoals bij bepaalde geneesmiddelencombinaties en/of elektrolytenstoornissen (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Ondanks QT-intervalverlenging vertoont amiodaron een lage torsadogene activiteit.

In zeer zeldzame gevallen kan een matige of manifeste vooraf bestaande hartinsufficiëntie verergeren; in deze gevallen volstaat het de behandeling met cardiotonica en/of met diuretica aan te passen om de insufficiëntie te corrigeren (zie rubriek 4.5).

De matige vertraging van de hartfrequentie, die de klinische uitdrukking is van één van de werkingsmechanismen van amiodaron, kan eventueel leiden tot een min of meer uitgesproken bradycardie, voornamelijk bij bejaarden of bij patiënten die behandeld worden met een digitalispreparaat. Daarom dient bij deze patiënten de evolutie van de hartfrequentie gecontroleerd te worden.

Een daling van de hartfrequentie overdag beneden 45 à 50 slagen per minuut vereist de tijdelijke onderbreking van de behandeling tot de hartfrequentie terug tot ongeveer 60 slagen per minuut is toegenomen. Ook omwille van dit bradycardiserende effect van het product zal amiodaron noch worden toegediend samen met een bètablokker of met een bradycardiserende calciumantagonist, noch bij patiënten zonder pacemaker met een sinoatriale block of met atrioventriculaire geleidingsstoornissen.

Bij patiënten met hartinsufficiëntie of patiënten die een infarct doormaakten met risico op ernstige aritmie of nog, bij patiënten met een gedilateerde ischemische cardiopathie bleek echter dat de associatie van amiodaron en een β -blokker een gunstig synergetisch effect kon uitoefenen, wat uiteraard niet wegneemt dat men het hartritme strikt moet opvolgen.

Amiodaron moet stopgezet worden in geval van het optreden van een atrioventriculair blok van de 2de of 3de graad, een sino-atriaal blok of een bifasciculair blok.

Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn levensbedreigende gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron. Bradycardie trad doorgaans op binnen een aantal uren of dagen, maar gevallen met een langere tijd tot aanvang ervan werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van de HCV-behandeling.

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

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

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient hartmonitoring, zoals hierboven beschreven, ook plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met een behandeling met sofosbuvir.

Alle patiënten met gebruik van amiodaron in combinatie met regimes met sofosbuvir dienen gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en hartblok en dienen het advies te krijgen dringend een arts te raadplegen als zij deze symptomen waarnemen.

Op het vlak van de coagulatie:

Elke patiënt die sinds meer dan 48 uur een auriculaire fibrillatie vertoont en die behandeld wordt met amiodaron, moet vooraf onder anticoagulantia geplaatst worden, behalve indien er een contra-indicatie bestaat voor deze laatste.

Op endocrinologisch vlak (schildklierfunctie):

Hyper- of hypothyroïdie kan optreden tijdens een behandeling met amiodaron of tot meerdere maanden na de stopzetting ervan. Daarom is het raadzaam op geregelde tijdstippen de schildklierfunctie te controleren en moet de monitoring tot meerdere maanden na stopzetting van de behandeling worden voortgezet (zie ook rubriek 4.8).

Betreffende de biochemische testen: aangezien Amiodarone EG jodium bevat en zeer traag geëlimineerd wordt, zal de PBI-spiegel (Protein Bound Iodine) hoog blijven en de opname van jodium¹³¹ in de schildklier gering of nul zijn gedurende de ganse duur van de behandeling en meerdere maanden na stopzetting. Bijgevolg dienen specifieke functionele testen gebruikt te worden: dosering van T₃ en van T₄ met radioimmunologische methodes en in het bijzonder de dosering van het uTSH (ultra gevoelige TSH).

Amiodaron inhibeert de perifere conversie van thyroxine (T₄) in triiodothyronine (T₃) en kan dus aanleiding geven tot geïsoleerde biochemische wijzigingen bij klinisch euthyroïde patiënten: stijging van vrij T₄ in het serum met een lichtjes gedaalde of zelfs normale serumspiegel van vrij T₃. Tevens bemerkt men een stijging van reverse T₃. Er is geen enkele reden om amiodaron in dergelijke gevallen stop te zetten.

De beste opsporingstesten zijn:

- voor hyperthyroïdie: dosering van T₃ (stijging) en van uTSH (daling)
- voor hypothyroïdie: dosering van uTSH (stijging)

Bij het klinische onderzoek dient men de symptomen van hyperthyroïdie, die vaak discreet zijn, systematisch op te sporen (gewichtsverlies, optreden aritmie, hartinsufficiëntie, optreden van angor). Elk vermoeden van hyperthyroïdie moet aanzetten tot een dosering van uTSH en kan leiden tot een onderzoek van de schildklierfunctie.

De daling van uTSH maakt het mogelijk de diagnose te bevestigen. In geval van hyperthyroïdie moet men de behandeling stopzetten. Hierdoor wordt meestal in enkele weken tijd de klinische genezing bekomen, maar deze genezing duurt wel enkele maanden: de klinische genezing gaat aan de normalisatie van de schildklierfunctietesten vooraf. De ernstige vormen, met klinisch beeld van thyrotoxicose, die soms fataal aflopen, moeten dringend behandeld worden; de behandeling moet aan elk geval aangepast worden: antithyroidpreparaten (waarvan het mogelijk kan zijn dat ze niet altijd doeltreffend werken), corticoïden, β -blokkers.

Indien hyperthyroïdie optreedt tijdens een behandeling met amiodaron dient men erop bedacht te zijn dat het bradycardiserende effect van het product min of meer de tachycardie die men bij deze aandoening klassiek waarneemt, kan maskeren.

Er kan ook hypothyroïdie optreden. Men moet systematisch aan deze diagnose denken bij alarmtekens die vaak discreet zijn: gewichtstoename, intolerantie voor koude, verminderde activiteit, overdreven bradycardie in vergelijking met het verwachte effect van amiodaron.

Elk vermoeden van hypothyroïdie moet aanzetten tot dosering van het uTSH. De uitgesproken stijging van het uTSH wijst op de diagnose. De stopzetting van de behandeling leidt binnen de 1 tot 3 maanden tot de terugkeer naar euthyroïdie. In geval van levensbedreigende situaties kan de behandeling met amiodaron voortgezet worden door ze te combineren met een suppletie therapie met L-thyroxine waarbij het uTSH wordt gebruikt als doseringsrichtlijn. De monitoring moet gedurende meerdere maanden na het stopzetten van de behandeling voortgezet worden.

Op pulmonaal vlak:

Het verschijnen van een inspanningsdyspnoe en/of een vaak droge hoest, al dan niet geassocieerd met een aantasting van de algemene toestand (vermoeidheid, vermagering, lichte koorts), kan te wijten zijn aan een pulmonale toxiciteit zoals interstitiële pneumopathie, en vereist een radiologische controle (een pulmonale angiografie wordt formeel afgeraden) (zie ook rubriek 4.8.).

Als amiodaron dadelijk wordt stopgezet, regresseren de pulmonale aandoeningen gewoonlijk. Eventueel kan een geassocieerde corticotherapie worden voorgesteld. De klinische tekenen verdwijnen gewoonlijk na drie tot vier weken, maar de verbetering van het röntgenbeeld en de longfunctie nemen meer tijd in beslag (meerdere maanden).

Er werden zeer zeldzame gevallen van interstitiële pneumopathie gerapporteerd bij de intraveneuze toediening van amiodaron. Als deze diagnose wordt vermoed, moet er een radiografie van de thorax uitgevoerd worden. De behandeling met amiodaron moet opnieuw geëvalueerd worden aangezien de interstitiële pneumopathie meestal reversibel is bij een vroegtijdige stopzetting van amiodaron, en er moet een corticotherapie overwogen worden. Er werden zeer zeldzame gevallen van ernstige respiratoire complicaties (adult acute respiratory distress syndrome) met soms fatale evolutie waargenomen, meestal onmiddellijk na een chirurgische interventie; er werd een interactie met een hoge zuurstofconcentratie gesuggereerd (zie ook rubrieken 4.5 en 4.8).

Op hepatisch vlak:

Een nauwgelette controle van de leverfunctie (transaminasen) is aanbevolen bij aanvang van een behandeling met amiodaron en tijdens een behandeling met amiodaron.

Acute leverstoornissen (met inbegrip van ernstige hepatocellulaire insufficiëntie of leverinsufficiëntie met soms fatale afloop) en chronische leverstoornissen kunnen optreden (zie ook rubriek 4.8).

Daarom moet de dosis van amiodaron worden verminderd of de behandeling worden stopgezet als de transaminasen meer dan driemaal de normale waarde overschrijden. De klinische en biologische tekens van chronische leverstoornissen te wijten aan oraal toegediend amiodaron kunnen miniem zijn (hepatomegalie, stijging van de transaminasen van 1,5 tot 5 maal de normale waarde) en reversibel na stopzetting van de behandeling, er werden echter fatale gevallen gerapporteerd.

Op neuromusculair vlak:

Amiodaron kan aanleiding geven tot sensorimotorische perifere neuropathieën en/of myopathieën. Het herstel treedt meestal op binnen enkele maanden na het stopzetten van de behandeling maar kan soms onvolledig zijn (zie rubriek 4.8).

Op oftalmologisch vlak:

Het is raadzaam regelmatig een oftalmologisch onderzoek uit te voeren indien de onderhoudsdosis hoog is. In geval van wazig of verminderd zicht moet er snel een oftalmologisch onderzoek met inbegrip van een oogfundusonderzoek uitgevoerd worden. Indien er optische neuropathie en/of optische neuritis optreedt, moet de toediening van amiodaron worden stopgezet omwille van een eventuele progressie naar blindheid (zie rubriek 4.8).

Op dermatologisch vlak:

Om fotosensibilisatie te vermijden zal men de patiënt aanraden zoveel mogelijk herhaalde of verlengde blootstelling aan het zonlicht te vermijden en beschermende maatregelen te nemen tijdens de behandeling.

Ernstige bulleuze reacties en levensbedreigende of zelfs fatale huidreacties: stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) werden gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Indien symptomen of tekens van SJS, TEN (vb. progressieve huidrash dikwijls met blaren of slijmvliesletsels) voorkomen, moet de behandeling met amiodaron onmiddellijk stopgezet worden.

Primaire transplantaatdisfunctie (Primary Graft Dysfunction ‘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 vóór de transplantatie het gebruik van een ander antiaritmicum overwogen te worden.

Anesthesie:

In geval van een chirurgische ingreep moet men de anesthesist verwittigen dat de patiënt amiodaron krijgt (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en doeltreffendheid van amiodaron werden niet bepaald bij pediatriese patiënten. Daarom is het gebruik bij pediatriese patiënten niet aangewezen.

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties:

Geneesmiddelen die aanleiding geven tot torsades de pointes of QT-verlenging

Geneesmiddelen die aanleiding geven tot torsades de pointes

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.3) zijn gecontra-indiceerd, met name:

- antiaritmica, zoals klasse Ia antiaritmica, sotalol, bepridil

Samenvatting van de productkenmerken

- niet-antiarritmische geneesmiddelen, zoals vincamine, sommige neuroleptica, erythromycine IV, cisapride en pentamidine parenteraal toegediend; gezien een toename van het risico op potentieel letale torsades de pointes.

Geneesmiddelen die aanleiding geven tot QT-verlenging

De combinatie van amiodaron met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen moet gebaseerd zijn op een nauwkeurige evaluatie van de potentiële risico's en voordelen voor elke patiënt omdat het risico op torsades de pointes kan verhogen (zie rubriek 4.4). Patiënten dienen opgevolgd te worden voor QT-verlenging (ecg).

Het gebruik van fluorochinolonen moet vermeden worden bij patiënten die amiodaron gebruiken.

Geneesmiddelen die het hartritme verlagen of hartautomatisme- of geleidingsstoornissen veroorzaken

Af te raden combinaties:

Bètablokkers en bradycardiserende calciumantagonisten (verapamil, diltiazem) gezien mogelijke stoornissen van de automaticiteit (te sterke bradycardie) en van de cardiale geleiding.

Hoewel de associatie met β -blokkers ook een risico biedt op een overdreven bradycardie en om deze reden in principe af te raden is, werd aangetoond dat ze in sommige klinische situaties gunstig kan zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken

Af te raden combinaties:

Stimulerende laxantia gezien de kans op hypokaliëmie met toename van het risico op torsades de pointes; een ander type laxans gebruiken.

Combinaties waarbij voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen:

- Kaliumverlagende diuretica alleen of in combinatie.
- Systemisch gebruik van corticoïden (glucocorticoïden, mineralocorticoïden), tetracosactide.
- Amfotericine B (IV-toediening).

Men moet hypokaliëmie voorkomen (en zo nodig corrigeren), het QT-interval controleren en bij torsades de pointes mag men geen antiarritmica toedienen (een ventriculaire pacemaker plaatsen; eventueel magnesiumsulfaat intraveneus toedienen).

Algemene anesthesie, zuurstoftherapie:

Potentieel ernstige complicaties werden gerapporteerd in geval van associatie van amiodaron en algemene anesthetica: bradycardie die resistent is tegen atropine, hypotensie, geleidingsstoornissen, daling van het hartdebiet.

Zeer zeldzame gevallen van ernstige en soms fatale respiratoire complicaties werden waargenomen, meestal onmiddellijk na een chirurgische ingreep ("adult acute respiratory distress syndrome"); een mogelijke potentiëring van het toxische effect van zuurstof werd geopperd (zie ook rubriek 4.5).

Effect van amiodaron op andere geneesmiddelen

Amiodaron en/of zijn metabooliet, desethylamiodaron, inhiberen CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 en P-glycoproteïnen en kunnen de blootstelling aan hun respectievelijke substraten verhogen. Omwille van het lange halfleven van amiodaron kunnen interacties waargenomen worden gedurende verschillende maanden na stopzetting van amiodaron.

P-gp-substraten

Amiodaron is een P-gp-inhibitor. Bij combinatie met P-gp substraten wordt een verhoogde blootstelling verwacht aan de substraten.

Digitalispreparaten:

Stoornissen van de automaticiteit (te sterke bradycardie) en van de atrioventriculaire geleiding (synergetische werking) zijn mogelijk met, bij gebruik van digoxine, mogelijke stijging van de serumdigoxinespiegel door vermindering van de klaring van digoxine.

Klinische monitoring, monitoring van het ecg en de biologische parameters (bloedspiegel van digoxine) is nodig; eventueel moet de dosis van het digitalispreparaat worden aangepast.

Dabigatran:

Combinatie van amiodaron met dabigatran moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren gezien het risico op bloedingen. Het kan nodig zijn de dosis dabigatran aan te passen volgens zijn voorschrift.

CYP2C9-substraten

Amiodaron verhoogt de concentraties van CYP2C9-substraten zoals warfarine of fenytoïne door inhibitie van het cytochroom P450 2C9.

Orale anticoagulantia:

De combinatie van warfarine en amiodaron kan het effect van het orale anticoagulans verhogen en zo het bloedingsrisico verhogen.

Het is noodzakelijk de protrombine-INR-gehalten frequenter te controleren en de dosering van de orale anticoagulantia aan te passen tijdens de behandeling met amiodaron en na de stopzetting ervan.

Fenytoïne:

Risico op stijging van de plasmaspiegel van fenytoïne met tekenen van overdosering (vooral neurologische manifestaties); daarom moet de patiënt klinisch worden gevolgd en moet de dosis fenytoïne worden verlaagd zodra er tekenen van overdosering optreden; de plasmaspiegels van fenytoïne moeten gecontroleerd worden.

CYP2D6-substraten

Flecaïnide:

Stijging van de plasmaspiegels van flecaïnide door inhibitie van CYP2D6: een dosisaanpassing van flecaïnide is nodig.

CYP3A4-substraten

Als dergelijke geneesmiddelen worden toegediend samen met amiodaron, dat een CYP3A4-inhibitor is, kan een stijging van hun plasmaspiegels optreden, die kan leiden tot een eventuele toename van hun toxiciteit.

Ciclosporine:

Risico op stijging van de plasmaspiegel van ciclosporine door een vermindering van de klaring van ciclosporine: de dosis moet worden aangepast.

Fentanyl:

Mogelijkheid van een toename van de farmacologische effecten van fentanyl met een verhoogd risico op toxiciteit.

Statines:

Het risico op spiertoxiciteit (vb. rhabdomyolyse) is verhoogd wanneer amiodaron wordt toegediend samen met statines die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 zoals simvastatine, atorvastatine en lovastatine.

Wanneer amiodaron samen met een statine wordt gegeven is het aangeraden een statine te gebruiken die niet door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd.

Andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4:

Lidocaïne, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydro-ergotamine, ergotamine, colchicine.

Effect van andere middelen op amiodaron

CYP3A4-inhibitoren en CYP2C8-inhibitoren kunnen het amiodaronmetabolisme inhiberen en aldus de blootstelling aan amiodaron verhogen.

Het wordt aanbevolen CYP3A4-inhibitoren (vb. pompelmoessap en bepaalde geneesmiddelen) te vermijden tijdens een behandeling met amiodaron.

Andere geneesmiddeleninteracties met amiodarone

Gelijktijdige toediening van amiodaron met een regime dat sofosbuvir bevat, kan resulteren in ernstige symptomatische bradycardie. Alleen gebruiken als geen alternatief beschikbaar is. Als dit geneesmiddel samen met sofosbuvir wordt toegediend, wordt nauwlettende controle aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Omwille van zijn effecten op de schildklier van de foetus, is amiodaron tegenaangewezen bij zwangere vrouwen, behalve als de voordelen opwegen tegen de risico's.

De planning van een zwangerschap bij een vrouw die behandeld wordt met amiodaron is een gelegenheid om de noodzaak van het voortzetten van de behandeling te herzien. In geval van onderbreking moet de behandeling voldoende lang voor de conceptie worden stopgezet, omwille van de trage eliminatie van het product.

Borstvoeding

Amiodaron en desethylamiodaron worden in significante hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk. Bijgevolg mag amiodaron tijdens de borstvoeding niet worden toegediend.

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

Volgens de veiligheidsgegevens van amiodaron, zijn er geen aanwijzingen dat amiodaron een invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen werden geklasseerd in:

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 ($< 1/10.000$); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer zelden: hemolytische anemie, aplastische anemie, trombocytopenie

Niet bekend: neutropenie, agranulocytose

Hartaandoeningen:

Vaak: meestal matige, dosisafhankelijke bradycardie

Soms:

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

Zeer zelden:

- Verergering van de hartinsufficiëntie
- Uitgesproken bradycardie of sinusarrest bij patiënten met sinusale disfunctie en/of bij bejaarden

Niet bekend:

- Torsades de pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Endocriene aandoeningen:

Vaak:

- Hypothyroïdie (zie rubriek 4.4)
- Hyperthyroïdie die soms fataal kan zijn (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden:

- Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Oogaandoeningen:

Zeer vaak:

- Corneale microdepots die bestaan uit complexe lipidendepots. Ze zijn meestal asymptomatisch en reversibel binnen de 6 tot 12 maanden na stopzetten van de behandeling. Bij een dosering van 1 à 2 tabletten per dag, voornamelijk wanneer zij niet continu worden toegediend, blijven de depots beperkt tot het onderste derde van de cornea en hebben zij geen functionele gevolgen. Vanaf een dosering van 3 tabletten per dag, op continue wijze toegediend, is de frequentie van optreden van depots zeer hoog en bestaat het risico dat deze zich uitbreiden tot de prepupillaire zone met gezichtsstoornissen als gevolg (voornamelijk gekleurde halo's rond een lichtbron of een wazig zicht en eventueel een vermindering van de gezichtsscherpte).

Zeer zelden:

- Optische neuropathie/neuritis die kan evolueren tot blindheid (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak:

- Goedaardige gastro-intestinale stoornissen (nausea, braken, dysgeusie) treden gewoonlijk op bij het starten van de behandeling en verdwijnen na verlaging van de dosis.

Vaak:

- Constipatie

Soms:

- Droge mond

Niet bekend:

- (acute) pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Zeer vaak:

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

Vaak:

- Acut leverlijden met een hoge transaminasespiegel en/of icterus, ook leverinsufficiëntie met soms fatale afloop.

Zeer zelden:

- Chronisch leverlijden (pseudoalcoholische hepatitis, cirrose) met soms fatale afloop.

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend:

- Angioneurotisch oedeem (quincke-oedeem)
- Anafylactische reactie, anafylactische shock

Onderzoeken:

Zeer zelden:

- Stijging van de serumcreatininespiegel

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend:

- Verminderde eetlust

Zenuwstelselaandoeningen:

Samenvatting van de productkenmerken

Vaak:

- Extrapiramidale tremor, slaapstoornissen, nachtmerries

Soms:

- Perifere motorisch-sensibele neuropathie en (of) myopathie, gewoonlijk reversibel na stopzetting van de behandeling (zie ook rubriek 4.4)

Zeer zelden:

- Cerebellaire ataxie, hoofdpijn, goedaardige intracranieële hypertensie (pseudotumor cerebri).

Niet bekend:

- Parkinsonisme, parosmie

Psychische stoornissen:

Vaak:

- Verminderd libido

Niet bekend:

- delirium (inclusief verwarring), hallucinaties

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden:

- Epididymitis, impotentie

Niet bekend:

- Verminderd libido

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak:

- Pulmonale toxiciteit (overgevoeligheids pneumopathie, alveolaire/interstitiële pneumopathie of fibrose, pleuritis, georganiseerde pneumopathie met oblitererende bronchiolitis (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia of 'BOOP'), met soms fatale afloop (zie ook rubriek 4.4).

Zeer zelden:

- "Acute Respiratory Distress Syndrome" of ARDS bij volwassenen, soms met fatale evolutie, werd gerapporteerd. Dit trad meestal onmiddellijk op na een chirurgische ingreep (hierbij werd een mogelijke interactie met hoge concentraties zuurstof als oorzaak geopperd, zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Bronchospasmen werden gesignaleerd bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie, meer bepaald bij astmapatiënten.

Niet bekend:

- Pulmonale hemorragie

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak:

- Fotosensibilisatie (zie rubriek 4.4)

Vaak:

- Eczeem
- Lila-achtige of leigrijze pigmentaties van de huid in geval van een langdurige behandeling met hoge dagdosissen. Deze pigmentaties verdwijnen langzaam na stopzetting van de behandeling.

Zeer zelden:

- Erytheem na radiotherapie
- Doorgaans 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).

Bloedvataandoeningen:

Zeer zelden:

- Vasculitis

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Niet bekend:

- Lupusachtig syndroom

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend:

- Granuloom, inclusief beenmerggranuloom

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Niet bekend:

- Primaire transplantaatdisfunctie 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 via:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er is weinig informatie in verband met acute overdosering met oraal amiodaron. Enkele gevallen van bradycardie, hartblok, ventriculaire tachycardie, ‘torsades de pointes’, circulatoire insufficiëntie en leverletsels zijn gemeld. Dit is een reden om de patiënt in het ziekenhuis op te nemen.

Bij de evaluatie van de overdoseringseffecten moet men vooral rekening houden met de variabiliteit van de orale resorptie, met de trage eliminatie van het product en met eventuele associaties met andere geneesmiddelen, zoals digitalispreparaten, diuretica en andere antiaritmica. Adequate maatregelen zullen genomen worden in functie van het klinische beeld. Buiten de klassieke maatregelen (maagspoeling, electrocardiografische controle) kan men, in geval van uitgesproken bradycardie en/of van idioventriculair ritme, bèta-adrenerge geneesmiddelen of een pacemaker aanwenden.

Amiodaron en zijn metaboliëten zijn niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiaritmica, ATC-code: C01BD01

a. *Antiaritmische eigenschappen*

- Verlenging van fase 3 van het actiepotentiaal van de hartspiervezel, hoofdzakelijk ten gevolge van een remming van de kaliumstroom (Vaughan-Williams klasse III).
- Bradycardiserend effect door vermindering van het sinusale automatisme en door intrasinusale remming; dit effect zou niet verhinderd worden door atropine.

Samenvatting van de productkenmerken

- Vertraging van de sinoatriale, de atriale en de nodale geleiding. Dit effect is meer uitgesproken naarmate het ritme sneller is.
- Verlenging van de refractaire periodes en vermindering van de prikkelbaarheid van het myocard op atriaal, nodaal en ventriculair niveau.
- Vertraging van de geleiding en verlenging van de refractaire periodes in de accessoire atrioventriculaire geleidingsbanen.

b. *Anti-ischemische eigenschappen*

- Vermindering van het zuurstofverbruik door matige daling van de perifere weerstanden en daling van de hartfrequentie.
- Niet-specifieke inhibitie van de α -en β -adrenergische effecten.
- Matige verhoging van het coronaire debiet.
- Vermindering van de myocardcontractiliteit, uitsluitend waargenomen bij rechtstreekse intraveneuze inspuiting (van een dosis van meer dan 5 mg/kg bij personen met een gezond myocard en van een geringere dosis in geval van bestaande myocardaantasting). Bij perorale toediening is er geen significant negatief inotrop effect.
- Behoud van het hartdebiet door vermindering van de druk in de aorta en van de perifere weerstanden.

c. *Andere kenmerken*

Rekening houdend met zijn farmacologische kenmerken, is amiodaron bijzonder aangewezen als aritmieën (zie rubriek 4.1) een onderliggende cardiopathie compliceren, bijvoorbeeld: angor of ernstige coronaire insufficiëntie (antiangineuze en anti-ischemische eigenschap van amiodaron); hartinsufficiëntie (lichte invloed van amiodaron op de myocardcontractiliteit).

Twee studies werden uitgevoerd bij patiënten met hoog risico op overlijden door ritmestoornissen hetzij als gevolg van een verminderde linkerventrikel ejectiefractie, hetzij als gevolg van niet permanente ventriculaire ritmestoornissen (aangetoond op Holter).

De resultaten toonden een significante daling van de sterfgevallen door ritmestoornissen.

De invloed van amiodaron op de globale mortaliteit was niet significant.

Pediatrische patiënten

Er werden geen gecontroleerde studies bij kinderen uitgevoerd.

In gepubliceerde onderzoeken werd de veiligheid van amiodaron geëvalueerd bij 1118 pediatrische patiënten met verschillende aritmieën. De volgende doses werden gebruikt in klinische studies met kinderen:

Oraal gebruik

- Laaddosis: 10 à 20 mg/kg/dag gedurende 7 à 10 dagen (of 500 mg/m²/dag, indien uitgedrukt in vierkante meters)
- Onderhoudsdosis: de minimale effectieve dosering dient te worden gebruikt; afhankelijk van de individuele respons kan deze variëren van 5 tot 10 mg/kg/dag (of 250 mg/m²/dag, indien uitgedrukt in vierkante meters).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biodisponibiliteit van het product varieert van 25 tot 85% met een gemiddelde van 50 à 60%.

Distributie

Amiodaron is een molecule met een uitgesproken weefselaffiniteit en stapelt zich op in de weefsels, met name in het spierweefsel, in het vetweefsel en in de sterk geperfundeerde organen zoals de longen, de lever en het hart. Hetzelfde geldt voor desethylamiodaron, een metaboliet die zich eveneens in deze weefsels opstapelt.

Biotransformatie

Amiodaron wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2C8 (zie rubriek 4.5). Amiodaron en zijn metaboliet, desethylamiodaron, vertonen *in vitro* het vermogen CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 en CYP2C8 te inhiberen. Amiodaron en desethylamiodaron hebben tevens het vermogen bepaalde transporters zoals P-gp en organische kationtransporter (OCT2) te inhiberen (1 studie toont een 1,1% concentratietoename van creatinine, een OCT2-substraat). *In-vivo* gegevens beschrijven amiodaroninteracties met CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 en P-gp-substraten.

Als jodiumhoudende molecule ondergaat amiodaron een matige dejodering: bij inname van 200 mg/dag wordt 6 mg jodium per 24u aangevoerd, dat men in de urine terugvindt onder de vorm van jodide.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van amiodaron is lang en vertoont belangrijke interindividuele verschillen (20 à 100 dagen); de volledige eliminatie kan zich dus over 3 tot 12 maanden spreiden. Desethylamiodaron, dat zeer waarschijnlijk ook een rol speelt in de activiteit en in de ongewenste effecten van de behandeling met amiodaron, heeft eveneens een lange eliminatiehalfwaardetijd.

De renale eliminatie van amiodaron is verwaarloosbaar.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Bij evenwicht ("steady-state") liggen de therapeutisch geachte bloedspiegels tussen 0,5 en 2,5 mg/l; spiegels tussen 0,8 en 1,5 mg/l komen meestal overeen met de beste risico-batenverhouding.

Omwille van de lange eliminatiehalfwaardetijd houdt het therapeutische effect gedurende meerdere dagen tot weken na het stopzetten van de behandeling aan.

Pediatrische patiënten

Er werden geen gecontroleerde studies bij kinderen uitgevoerd. In de beperkte beschikbare gepubliceerde gegevens over pediatrie patiënten werden geen verschillen opgemerkt ten opzichte van volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Maïszetmeel
Povidon
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Samenvatting van de productkenmerken

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 60 of 100 tabletten (blisterverpakkingen).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE145731

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 december 1988.

Datum van laatste verlenging: 23 januari 2006.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2024