

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

Amiodaron HCl Hikma, 50 mg/ml oplossing voor injectie

Werkzaam bestanddeel: amiodaron hydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoegebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Tot welke groep medicijnen behoort Amiodaron HCl Hikma?

Amiodaron HCl Hikma behoort tot een groep medicijnen die antiarrhythmica worden genoemd. Antiarrhythmica normaliseren uw hartslag als het niet op de juiste manier klopt.

Waar wordt Amiodaron HCl Hikma voor gebruikt?

Amiodaron HCl Hikma wordt voor de behandeling en preventie van bepaalde hartritmestoornissen gebruikt. Het wordt alleen gebruikt als andere medicijnen niet werken of niet gebruikt kunnen worden. Het wordt bijvoorbeeld gebruikt als u geen tabletten kunt innemen. Het wordt ook gebruikt als u een medicijn nodig heeft dat heel snel begint te werken.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Hieronder staat informatie waar u en uw arts rekening mee dienen te houden voordat u Amiodaron HCl Hikma gebruikt.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor amiodaronhydrochloride of een van de andere bestanddelen van dit geneesmiddel (vermeld in rubriek 6).
- Als uw hartslag bijzonder laag is (sinusbradycardie) of als u hartritmestoornissen heeft (sinoatriale blokkade)
- Als u variabele sinusbradycardie heeft (een bepaald type hartritmestoornis)
- Als u een AV-blokkade heeft (een bepaald type prikkelgeleidingstoornis van het hart)
- Als uw schildklier niet naar behoren werkt
- Als u medicijnen neemt die het risico op ‘torsade de pointes’ verhogen. ‘Torsade de pointes’ is een hartstoornis die een te hoge hartslag veroorzaakt (zie ook “Gebruik met andere medicijnen” hieronder)
- Amiodaron mag niet worden gegeven aan te vroeg geboren baby’s of pasgeborenen en kinderen tot 3 jaar oud.

Amiodaron HCl Hikma kan in een noodgeval aan u worden gegeven als u bewusteloos bent en gereanimeerd moet worden. In dit geval zijn de redenen hierboven waarom u dit medicijn niet dient te gebruiken niet van toepassing.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Amiodaron HCl Hikma wordt alleen in intensive-careafdelingen gebruikt. Dit medicijn zal u alleen door specialisten worden gegeven. Als u dit medicijn krijgt, zal uw arts regelmatig checken:

- Dat uw lever en schildklier naar behoren werken (door middel van regelmatige bloedafname)
- Dat uw hart naar behoren werkt (met gebruikmaking van een electrocardiograaf, een machine die een afbeelding maakt van uw hartactiviteit)
- Dat uw longen naar behoren werken (met gebruikmaking van beeldvorming van de long).

Onder de volgende omstandigheden moet u extra voorzichtig zijn:

Als u één van de volgende aandoeningen heeft:

- Ernstig verzwakte longfunctie (pulmonaire insufficiëntie)
- Lage bloeddruk (arteriële hypotensie)
- Uw hart kan het bloed niet goed rondpompen (congestief hartfalen)
Als dit medicijn aan u wordt gegeven om de bovenstaande aandoeningen te behandelen, is waakzaamheid en uiterst nauwgezette controle noodzakelijk. Het medicijn mag niet per injectie aan u worden toegediend, anders kan uw toestand achteruitgaan.
- Vertraagde hartslag: In sommige gevallen is het effect van Amiodaron HCl Hikma te sterk en kan het een vertraging van de hartslag veroorzaken. Als dit gebeurt, zal uw arts actie ondernemen om uw hartslag te normaliseren.
- Veranderd hartritme: Amiodaron HCl Hikma kan nieuwe hartritmestoornissen teweegbrengen of bestaande erger maken.
- Ademnood: Amiodaron HCl Hikma kan longstoornissen veroorzaken. Bijvoorbeeld een type longontsteking genaamd interstitiële pneumonitis. Als u ademnood krijgt (met of zonder vermoeidheid, gewichtsverlies of verhoging), zal uw arts u onderzoeken. Mogelijk wordt er een röntgenfoto van uw borstkas gemaakt.
- Leverfalen: Amiodaron HCl Hikma kan binnen de eerste 24 uur na gebruik leverfalen veroorzaken. Daarom zal uw arts uw leverfunctie controleren.
- Gebruik van bepaalde andere medicijnen (zie "Gebruik met andere geneesmiddelen").

Wanneer Amiodaron HCl Hikma als een injectie wordt gegeven:

- hoort u geen dosis hoger dan 5 mg per kg lichaamsgewicht te krijgen.
- dient de dosis langzaam over een periode van ten minste 3 minuten te worden toegediend (tenzij het medicijn wordt gegeven om u te reanimeren).
- moet de arts minstens 15 minuten wachten voordat een andere injectie wordt gegeven.

Zie ook "Hoe wordt Amiodaron HCl Hikma gebruikt"

De meeste bijwerkingen die tijdens de behandeling optreden, worden veroorzaakt doordat u te veel Amiodaron HCl Hikma heeft gekregen. Daarom moet de laagst mogelijke dosis Amiodaron HCl Hikma worden gegeven. Hierdoor blijven de bijwerkingen tot een minimum beperkt. Zie ook "Wat u moet doen als u meer van Amiodaron HCl Hikma heeft gebruikt dan u zou mogen"

Vertel uw arts of apotheker als een van de bovengenoemde waarschuwingen op u van toepassing is of in het verleden op u van toepassing is geweest.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen, plantaardige geneesmiddelen, natuurvoeding of supplementen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

De volgende medicijnen kunnen het risico op ‘torsade de pointes’ (een hartstoornis die verhoogde hartslag veroorzaakt) verhogen. Gebruik Amiodaron HCl Hikma NIET tegelijkertijd met deze medicijnen:

- Bepaalde medicijnen die worden gebruikt om hartritmestoornissen te behandelen (bv. kinidine, procainamide, disopyramide en sotalol)
- Vincamine (gebruikt om de bloedtoevoer naar de hersenen te verhogen)
- Bepaalde medicijnen die worden gebruikt bij ernstige psychische ziekte (bv. sultopride, sulpiride, pimozide, thioridazine) en sommige typen medicijnen die fenothiazinen worden genoemd
- Cisapride (gebruikt voor spijsverteringsproblemen)
- Injecties met erytromycine (een antibioticum)
- Injecties met pentamidine (gebruikt bij bepaalde typen longontsteking)
- Bepaalde antidepressiva (bv. amitriptyline, clomipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, lofepramine, nortriptyline, trimiprimine, maprotiline)
- Antihistaminen (medicijnen die voor de behandeling van allergieën en hooikoorts worden gebruikt, bv. terfenadine)
- Halofantrine (een antimalariamiddel)

Niet aanbevolen

Gebruik van de volgende medicijnen tegelijkertijd met Amiodaron HCl Hikma wordt niet aanbevolen. Indien u ze gebruikt, kunnen ze u een ernstige, zeer lage hartslag geven.

- Bètablokkers (gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk, hartfalen en verhoogde oogdruk).
- Calciumantagonisten (gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk en hartritmestoornissen).

Voorzichtig:

U moet voorzichtig zijn wanneer u de volgende medicijnen tegelijkertijd met Amiodaron HCl gebruikt. Deze medicijnen kunnen lage bloedwaarden van kalium veroorzaken die het risico op een te snelle hartslag (torsade de pointes’) kunnen verhogen:

- Stimulerende laxemiddelen
- Bijnierschors hormonen (glucocorticoïden en mineralocorticoïden)
- Tetracosactide (gebruikt voor de behandeling van bijnierschorsstoornissen)
- Diuretica (plastabletten)
- Injecties van amfotericine B (een antibioticum dat wordt gebruikt voor de behandeling/preventie van bepaalde infecties)

Bloedverdunnende medicijnen (anticoagulantia): Amiodaron HCl Hikma kan het effect van deze medicijnen verhogen. Dit verhoogt het risico op bloedingen. Indien u anticoagulantia gebruikt, neem dan contact op met uw arts.

Het kan noodzakelijk zijn voor uw arts om de dosis van uw andere medicijnen aan te passen. Dit is in het bijzonder van toepassing op:

- Fenythoïne (gebruikt bij epilepsie)
- Digitalis (gebruikt voor de behandeling van hartstoornissen)
- Flecaïnide (gebruikt voor de behandeling van hartritmestoornissen)
- Medicijnen die door bepaalde leverenzymen worden afgebroken, waaronder:
 - Bepaalde cholesterolverlagende medicijnen (sommige ‘statinen’, bv. simvastatine)
 - Sommige medicijnen die worden gebruikt ter voorkoming van afstotingsreacties na een transplantatie (cyclosporine, tacrolimus)
 - Fentanyl (een sterke pijnstillert)
 - Lidocaïne (een plaatselijk verdovend middel)
 - Sildenafil (gebruikt voor de behandeling van erectieproblemen)
 - Midazolam en triazolam (slaappillen)
 - Ergotamine, dihydro-ergotamine (gebruikt bij migraine)

Chirurgische ingreep: Als u een chirurgische ingreep moet ondergaan, moet u de behandelende artsen vertellen dat u Amiodaron HCl Hikma gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit medicijn kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kind. Daarom moet u Amiodaron HCl Hikma niet gebruiken:

- Als u zwanger bent
- Als u denkt dat u zwanger bent
- Als u van plan bent om zwanger te worden

Als u zwanger wordt terwijl u Amiodaron HCl Hikma gebruikt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen.

U moet Amiodaron HCl Hikma niet gebruiken als u borstvoeding geeft. Als het gebruik van Amiodaron HCl Hikma echter noodzakelijk is, moet u stoppen met borstvoeding geven.

Vraag uw arts om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt tijdens het gebruik van Amiodaron HCl Hikma een wazig of verminderd gezichtsvermogen krijgen. Rijd geen auto of gebruik geen machines als u deze symptomen ondervindt. Als u effect voelt, vraag dan uw arts of u veilig kunt autorijden of een machine bedienen.

Amiodaron Hikma bevat benzylalcohol.

Dit product bevat benzylalcohol (20 mg/ml) als conserveringsmiddel. Het kan toxische en allergische reacties veroorzaken bij kleuters en kinderen tot 3 jaar oud.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Uw arts zal beslissen welke dosis Amiodaron HCl Hikma u precies nodig heeft. U zult Amiodaron HCl Hikma ofwel direct in een ader geïnjecteerd ofwel als een intraveneuze infusie (een ‘drip’) ontvangen.

Dosering:

Injectie

De gebruikelijke dosis is 5 mg per kg lichaamsgewicht. Uw medicijn zal over een periode van ten minste 3 minuten worden geïnjecteerd.

Intraveneuze Infusie

De gebruikelijke dosis is 5 mg per kg lichaamsgewicht. Uw medicijn zal over een periode van 20 minuten tot 2 uur worden gegeven. Dit wordt 2 of 3 keer per dag herhaald.

U krijgt ook een onderhoudsdosis van 10 tot 20 mg per kg lichaamsgewicht per dag. Deze wordt gegeven zodat uw medicijn werkzaam blijft. Zij wordt ook gegeven om verdere hartritmestoornissen te voorkomen.

Uw arts zal uw reactie op Amiodaron HCl Hikma controleren en de dosis zal overeenkomstig worden aangepast.

Zie ook “Wees extra voorzichtig met Amiodaron HCl Hikma”

Gebruik bij kinderen

Kinderen onder de 3 jaar oud dient geen Amiodaron HCl Hikma te worden gegeven (zie ook “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”).

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen. Uw arts zal beslissen over een passende dosis.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt? Als u te veel Amiodaron HCl Hikma heeft gekregen, kunt u het volgende ondervinden:

- Misselijk gevoel. In uitzonderlijke gevallen braken
- Constipatie
- Zweeten
- Een lage en onregelmatige hartslag

Deze effecten kunnen 1 tot 3 dagen aanhouden. Als grote hoeveelheden Amiodaron HCl Hikma zijn toegediend, kunt u ook het volgende ondervinden:

- Lage bloeddruk
- Hartstoornissen
- In zeldzame gevallen kan verhoogde schildklieractiviteit (hyperthyroïdie) optreden (symptomen van hyperthyroïdie omvatten gewichtsverlies, verhoogde eetlust, hitte-intolerantie, vermoeidheid, zwakte, hyperactiviteit, prikkelbaarheid, apathie, depressie, verhoogde urineproductie en zweeten)

Als u een van deze symptomen ervaart, moet u direct uw arts raadplegen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan dit middel bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd:

Vaak (In minder 1 op 10, maar in meer dan 1 op 100 behandelde patienten):

- Bradycardie (lage hartslag).
- Daling in bloeddruk en een snelle hartslag. Deze bijwerkingen treden direct na de injectie op. De effecten zijn gewoonlijk matig en tijdelijk van aard. Ze kunnen ernstig zijn als u te snel te veel Amiodaron HCl Hikma heeft gekregen.
- Op de plaats waar de injectie of infusie is gegeven kunt u het volgende ervaren:
 - Pijn
 - Roodheid van de huid (erythema)
 - Ophoping van vocht (oedeem)
 - Plaatselijke afsterving van zacht weefsel (necrose)
 - Vocht lekkage (extravasatie)
 - Zwelling veroorzaakt door vocht in de huid (infiltratie)
 - Ontsteking
 - Induratie (abnormaal hard weefsel)
 - Ontstoken bloedvaten met en zonder bloedstolselvorming (flebitis en tromboflebitis)
 - Infectie
 - Ontsteking van het onderhuidse weefsel (cellulitis)
 - Verandering van de huidkleur
- Jeukende, rode uitslag (eczeem)

Zelden (In minder dan 1 op de 1.000, maar in meer dan 1 op de 10.000 behandelde patienten):

- Allergische (overgevoeligheid) reacties. Symptomen van zulke reacties omvatten:
 - Trombocytopenie (een gebrek aan bloedplaatjes samengaan met kneuzingen en een neiging tot bloeden.

- Bloedvatstoornissen
- Nierstoornissen

Zeer zelden (In minder dan 1 op de 10.000 behandelde patienten of onbekend (frequentie kan niet worden geschat uit de beschikbare gegevens):

- Hoofdpijn
- Toename van de druk in het hoofd samengaand met hoofdpijn, misselijkheid en overgeven (goedaardige intracraniale hypertensie)
- Ernstige, lage hartslag (bradycardie) (dit kan leiden tot stopzetting van de behandeling)
- Nieuw optredende hartritmestoornissen. Deze kunnen fataal zijn.
- Verergering van bestaande hartritmestoornissen. Deze kunnen fataal zijn.
- Stoornissen in de prikkelgeleiding van het hart (bv. AV-blokkade)
- Opvlieters
- Moeite met ademhaling veroorzaakt door een plotselinge vernauwing van de luchtwegspieren (bronchospasme). Dit kan optreden als u al lijdt aan ernstige ademhalingsproblemen, in het bijzonder als u astma heeft. In het algemeen zult u snel herstellen van deze bijwerking zodra de behandeling is gestopt.
- Longschade (interstitiële pneumonitis). In het algemeen zult u snel herstellen van deze bijwerking zodra de behandeling is gestopt. Sommige gevallen zijn echter fataal geweest.
- Ernstige ademhalingsstoornis (shocklong). In het algemeen zult u snel herstellen van deze bijwerking zodra de behandeling is gestopt. Sommige gevallen zijn echter fataal geweest.
- Misselijkheid
- Leverfunctieabnormaliteiten. Uw arts zal uw leverfunctie regelmatig controleren op abnormaliteiten. Deze zijn vaak tijdelijk of worden beter na vermindering van de dosis.
- Acute leverdysfunctie met verhogingen in leverenzymwaarden en/of geelzucht. Uw lever kan plotseling stoppen op de juiste manier te werken. Dit kan fataal zijn. Als deze abnormaliteiten optreden, zal uw arts overwegen de behandeling met Amiodaron HCl Hikma te stoppen.
- Zweeten
- Anafylactische shock. Symptomen omvatten:
 - Een sterke daling in bloeddruk
 - Bleekheid
 - Rusteloosheid
 - Zwakke en snelle polsslag
 - Klamme huid
 - Verminderd bewustzijn
 Hij wordt veroorzaakt door een plotselinge en ernstige verwijding van de bloedvaten als gevolg van een ernstige allergie.
- Gevoel van onwelbevinden, verwardheid of zwakte, misselijkheid, verlies van eetlust, prikkelbaarheid. Dit kan wijzen op een ziekte genaamd 'syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon' (SIADH).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Ernstige anemie
- Tintelingen en gevoelloosheid in handen en voeten
- Tintelend gevoel
- Gebrek aan coördinatie van de spieren
- Tremor
- Braken
- Metaalsmaak
- Zonnebrand-achtige reacties
- Schildklier aandoening (overactieve en traag werkende schildklier)
- Spieraandoening
- Hoornvlies microneerslag soms geassocieerd met gekleurde halo's van licht, reversibel na staken van de behandeling

- Optische zenuwziekte
- Pijn of ongemak van de zaadbal (epididymitis)
- Slapeloosheid
- Nachtmerries
- Plotselinge ontsteking van de alvleesklier ((acute) pancreatitis); verwardheid (delirium); levensbedreigende huidreacties waarbij uitslag, blaren, vervelling en pijn optreden (toxische epidermale necrolyse (TEN), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dermatitis bullosa, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)).

Als u een bijwerking krijgt, raadpleeg dan uw arts. Dit omvat bijwerkingen die niet in deze bijsluiter vermeld staan.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaar Amiodaron HCl Hikma beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Slechts voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Gebruik Amiodaron HCl Hikma niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na EXP (*maand/jaar*). De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Gooi geneesmiddelen niet weg via het afvalwater. Vraag uw apotheker hoe u medicijnen moet weggooien die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Het werkzame bestanddeel is amiodaron hydrochloride.

Elke ml Amiodaron HCl Hikma oplossing voor injectie 50 mg/ml bevat 50 mg amiodaron hydrochloride.

Elke ampul bevat 3 ml Amiodaron HCl Hikma.

De andere bestanddelen zijn:

- Polysorbaat 80 (E433)
- Benzylalcohol
- Water voor injectie

Hoe ziet Amiodaron HCl Hikma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Amiodaron HCl Hikma is een heldere, bleekgele oplossing.
Elk pak bevat 10 x 5 ml heldere, glazen ampullen.
Elke ampul bevat 3 ml Amiodaron HCl Hikma.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tel.: + 351 219 608 410
Fax: + 351 219 615 102
geral@hikma.pt

In het register ingeschreven onder RVG 32850

Voor inlichtingen en correspondentie:

Hikma Pharma Benelux B.V
De Factorij 33
1689 AK Zwaag
Nederland
E-mail: info@hikma.nl

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Nederland	Amiodaron HCL Hikma, 50 mg/ml oplossing voor injectie
Oostenrijk	Amiodaron HCl Hikma 50 mg/ml Injektionslösung
Duitsland	Amiodaron HCl Hikma 50 mg/ml Injektionslösung
Italië	Amiodaron HCl Hikma, Soluzione iniettabile 50 mg/ml
Portugal	Amiodarona Hikma

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in augustus 2017



De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amiodaron HCl Hikma, 50 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, lichtgele oplossing, in een heldere en kleurloze glazen ampul

pH: 3,7–4,3

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amiodaron HCl Hikma wordt voor de profylaxe en behandeling van ernstige hartaritmieën geïndiceerd wanneer andere therapieën niet werkzaam of gecontra-indiceerd zijn.

Indicaties:

- Atriale aritmieën, waaronder boezemfibrilleren of –fladderen;
- AV-nodale aritmieën en AV-cirkelgangtachycardie (o.a. als uiting van het syndroom van Wolff-Parkinson-White);
- Levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen, waaronder al dan niet aanhoudende ventriculaire tachycardie of episoden van kamervibrilleren.

Amiodaron HCl Hikma wordt in patiënten gebruikt bij wie een snelle respons wenselijk is of bij wie orale toediening niet mogelijk is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Via infusie:

Zie ook rubriek 6.6 voor verdunning met glucose 5%.

Oplaaddosis:

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

Onderhoudsdosis / preventieve behandeling:

Gedurende een paar dagen elke 24 uur 10–20 mg per kg lichaamsgewicht in fysiologische glucoseoplossing (gemiddeld 600 tot 800 mg/24 uur tot een maximum van 1200 mg/24 uur overeenkomend met 4–5 ampullen, maximum 8 ampullen). Gezien de stabiliteit van de oplossing moeten geen concentraties lager dan 300 mg per 500 ml gebruikt worden en geen andere medicijnen aan de infusievloeistof toegevoegd worden.

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

Het is aan te bevelen op de eerste dag van de infusie met een orale onderhoudsdosis te beginnen. Herhaalde of continue infusies via perifere aderen kan tot lokale reacties leiden (ontsteking). Telkens wanneer herhaalde of continue infusies worden gepland, wordt toediening via een centrale lijn aanbevolen.

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

Directe intraveneuze injectie ("bolus"):

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

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

Hart-longreanimatie bij schokresistent kamerfibrilleren:

De aanvangsdosis is 300 mg (of 5 mg/kg lichaamsgewicht) verdund in 20 ml 5% dextrose dat als een snelle injectie moet worden gegeven. Indien het kamerfibrilleren aanhoudt, kan een aanvullende dosis van 150 mg (of 2,5 mg/kg lichaamsgewicht) worden overwogen.

Pediatrische patiënten

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

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

Overstappen van intraveneuze op orale therapie:

Begin met een orale onderhoudsdosis van amiodaron zodra een adequate respons verkregen is. Intraveneus amiodaron moet daarna geleidelijk worden afgebouwd. In patiënten die amiodaron gelijktijdig met simvastatine innemen, mag de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- Sinusbradycardie en sinoatriale blokkade (risico van sinusarrest)
- Variabele sinusbradycardie, zonder pacemaker
- Tweede- of derdegraads AV-blokkade, zonder pacemaker. In deze gevallen kan het injecteerbare amiodaron in gespecialiseerde units en alleen in combinatie met een pacemaker worden gebruikt
- Schildklierdysfunctie
- Gelijktijdig gebruik van medicijnen die de QT-tijd verlengen (zie rubriek 4.5)
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amiodaron mag alleen door competente specialisten worden voorgeschreven. Het gebruik vereist nauwkeurige en regelmatige controle van leverfunctietests, schildklierfunctie, een ECG en een radiologisch onderzoek van de borstkas.

Toediening van directe i.v.-injecties (bolusinjecties) wordt afgeraden vanwege het gevaar voor hemodynamische effecten, zoals ernstige hypotensie en cardiovasculaire collaps. Zulke injecties mogen alleen in een noodgeval worden gebruikt – binnen een coronaire intensiecareafdeling en onder ECG-controle – wanneer therapeutische alternatieven hebben gefaald.

Amiodaron HCl Hikma mag alleen met een constante controle van ECG en arteriële bloeddruk worden gebruikt.

Het gebruik moet in patiënten met ernstige longverzwakking, arteriële hypotensie, of stabiel congestief hartfalen met uiterste voorzichtigheid – met hemodynamische controle – plaatsvinden. Dergelijke patiënten mag geen bolusinjectie worden gegeven (risico van verergering).

De voorgestelde dosis van 5 mg per kg, gegeven als een directe injectie, moet niet worden overschreden.

Indien het effect van dit product te sterk is (bv. ernstige bradycardie), dan moeten passende maatregelen worden genomen, d.w.z. gebruik van een pacemaker of bètastimulatie.

Gebruik van amiodaron HCl Hikma is geen contra-indicatie voor erop volgende toepassing van externe defibrillatie.

Hartstoornissen (zie rubriek 4.8)

Amiodaron kan de ontwikkeling van nieuwe hartritmestoornissen veroorzaken of reeds bestaande verergeren, soms met fataal gevolg. In vergelijking met sommige andere antiarrhythmica, lijkt dit effect echter minder vaak voor te komen. Voorzichtigheid moet worden betracht, vooral in patiënten met hartfalen of eerstegraads AV-blokkade. Verder is 'torsade de pointes' beschreven, een polymorfe ventriculaire tachycardie geassocieerd met verlenging van het QT-interval. Deze speciale aritmie komt vooral voor in patiënten met een ernstig verlengd QT-interval en/of in combinatie met medicijnen die hypokaliëmie veroorzaken, bepaalde antiarrhythmica en bepaalde andere agentia die de repolarisatie beïnvloeden (zie ook rubriek 4.5).

In het ECG zijn veranderingen in de T-top en het eventueel optreden van een U-top het gevolg van een verlenging van de repolarisatiefase door amiodaron.

Net als met sommige andere antiarrhythmica kan dit verschijnsel in uitzonderlijke gevallen tot atypische ventriculaire tachycardiën ("torsade de pointes") leiden.

Endocriene stoornissen (zie rubriek 4.8)

Intraveneus amiodaronhydrochloride kan hyperthyroidisme induceren, vooral in patiënten met een voorgeschiedenis van schildklierstoornissen, patiënten uit een jodiumdeficiënte populatie of patiënten die oraal amiodaron innemen of dat eerder hebben gedaan. Serum $uTSH$ waarden moeten worden gemeten wanneer schildklierdisfunctie wordt vermoed. In het geval van bevestigde hyperthyroidisme, moet therapie met intraveneus amiodaron worden stopgezet. In ernstige gevallen, wat soms leidt tot dodelijke slachtoffers, moet individuele noodbehandeling gestart worden met thyreostatische geneesmiddelen en/of corticosteroiden.

Toediening van amiodaron resulteert in een vermindering van de perifere omzetting van thyroxine (T₄) tot triiodothyronine (T₃), met als gevolg een toename in T₄, een bescheiden vermindering van T₃ en een toename van reverse T₃ concentraties. De basale serum-TSH (schildklier-stimulerend hormoon)-concentratie stijgt tijdelijk tijdens de eerste paar maanden van de behandeling.

Af en toe worden patiënten hypo- of hyperthyroid en het voorkomen lijkt te correleren met jodium inname.

Beoordeling van de schildklier functie wordt aanbevolen bij patiënten voor aanvang van amiodaron behandeling en periodiek tijdens de behandeling.

Longstoornissen (zie rubriek 4.8)

Tijdens gebruik van intraveneus amiodaron zijn gevallen van longtoxiciteit (interstitiële pneumonitis) gerapporteerd, soms met fataal gevolg. Bij het begin van dyspneu (na inspanning) moeten, onafhankelijk of dit samengaat met veranderingen in de algehele toestand van de patiënt (moehed, gewichtsverlies, koorts), een röntgenfoto van de borstkas en longfunctietest worden uitgevoerd.

Ongewenste longeffecten zijn in het algemeen omkeerbaar en lossen snel op na stopzetting van de behandeling. Mogelijk kan behandeling met corticosteroiden worden overwogen. In de meeste gevallen lossen de klinische symptomen binnen 3 tot 4 weken op, gevolgd door een minder snelle normalisatie van radiologische en longfunctietests (maximaal enkele maanden).

Leverstoornissen (zie rubriek 4.8)

Binnen de eerste 24 uur na toediening van i.v.-amiodaron kan ernstig leverfalen optreden en kan soms fataal zijn. Daarom wordt vanaf het begin van de behandeling scherpe controle van de transaminasen aanbevolen.

Interacties met andere medicijnen (zie rubriek 4.5)

Gebruik van amiodaron in combinatie met de volgende medicijnen wordt niet aanbevolen: bètablokkers, antihypertensieve calciumantagonisten (verapamil, diltiazem), contactlaxativa die hypokaliëmie kunnen veroorzaken.

Na het beëindigen van de therapie kan er na herhaalde intraveneuze toediening vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron gedurende enkele weken nog steeds een werkzame concentratie amiodaron in het bloedserum aanwezig zijn. Na een verdere afname van de amiodaronspiegel kunnen aritmieën optreden. Patiënten dienen na het beëindigen van de therapie regelmatig gecontroleerd te worden.

Benzylalcohol:

Amiodaron Hikma bevat 20 mg/ml benzylalcohol.

Benzylalcohol kan toxische en allergische reacties veroorzaken bij kleuters en kinderen tot 3 jaar oud.

Ongewenste effecten

Ongewenste effecten zijn meestal het resultaat van een te hoge dosering. Het is daarom aan te raden de laagst mogelijke dosering te gebruiken teneinde de omvang en ernst van ongewenste effecten te minimaliseren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Gelijktijdig gebruik van medicijnen die het QT-interval verlengen en daarbij het risico op potentieel fatale torsade de pointes verhogen, wordt gecontra-indiceerd:
 - Bepaalde antiarrhythmica zoals Klasse Ia-antiarrhythmica (bv. kinidine, procaïnamide en disopyramide) en sotalol.
 - Andere medicijnen zoals vincamine, bepaalde neuroleptica (sultopride, sulpiride), cisapride, erytromycine i.v., parenteraal toegediend pentamidine, vanwege het verhoogde risico op potentieel letale torsade de pointes, tricyclische antidepressiva en andere medicijnen die het QT-interval verlengen, zoals sommige antipsychotica (pimozide, thioridazine, sommige fenothiazinen), bepaalde tetracyclische antidepressiva (bv. maprotiline), sommige antihistaminen (bv. terfenadine) en halofantrine.
- Gelijktijdig gebruik van de volgende medicijnen wordt niet aanbevolen:

- Bètablokkers of antihypertensieve calciumantagonisten (verapamil, diltiazem). Tijdens gelijktijdig gebruik kunnen verstoringen in hartautomatisme optreden (ernstige bradycardie).
- Bij gelijktijdig gebruik van de volgende medicijnen moet voorzichtigheid worden betracht:
 - Contactlaxativa: deze kunnen hypokaliëmie veroorzaken waardoor het risico op torsade de pointes wordt verhoogd; er hoort een ander type laxatief te worden gebruikt.
 - Andere medicijnen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken, zoals
 - ◆ Diuretica, alleen of gelijktijdig
 - ◆ systemische glucocorticoïden en mineralocorticoïden, tetracosactide
 - ◆ amfotericine B (i.v.).

Hypokaliëmie moet worden vermeden en indien nodig gecorrigeerd.

Het QT-interval hoort gecontroleerd te worden. In gevallen van torsades de pointes horen geen antiarrhythmica te worden gegeven (er hoort ventriculaire pacing te worden uitgevoerd, i.v.-magnesium kan worden toegediend).

- Orale anticoagulantia

Amiodaron verhoogt warfarineconcentraties door cytochroom p450 2C9 te remmen. Amiodaron kan daardoor het effect van coumarinederivaten versterken, wat in een verhoogd risico op bloeding resulteert. In patiënten die anticoagulatietherapie krijgen, moet daarom regelmatig de protrombinetijd worden gecontroleerd en de anticoagulansdosis bijgesteld, zowel tijdens als na behandeling met amiodaron.

- Digitalis

Er kunnen verstoringen in hartautomatisme (ernstige bradycardie) en atrioventriculaire prikkelgeleiding (synergistisch effect) voorkomen.

Serumdigoxineniveaus kunnen als gevolg van een verminderde digoxineklaring worden verhoogd. Er horen controles (inclusief plasmadigoxinewaarden en ECG) te worden uitgevoerd en patiënten moeten op klinische tekenen van digitalisvergiftiging gecontroleerd worden. Een vermindering van de digoxinedosis kan nodig zijn.

- Fenythoïne

Amiodaron verhoogt fenythoïneplasmawaarden door cytochroom p450 2C9 te remmen. Tijdens gelijktijdig gebruik van amiodaron en fenythoïne is het dus mogelijk dat fenythoïneplasmawaarden toenemen (begin van neurologische afwijkingen).

Controle is vereist; indien symptomen van fenythoïneoverdosis worden waargenomen, dient de dosis verminderd te worden; fenythoïneplasmawaarden horen te worden gemeten.

- Algehele anesthesie / zuurstoftherapie

In patiënten die amiodaron krijgen en algehele anesthesie hebben ondergaan, zijn (onder andere) de volgende complicaties beschreven: bradycardie (ongevoelig voor atropine), hypotensie, prikkelgeleidingverstoringen en verminderd hartminuutvolume.

Er zijn enkele gevallen van postoperatieve ademhalingscomplicaties beschreven, soms met fataal gevolg. Dit kan toe te schrijven zijn aan een interactie met hoge zuurstofconcentraties in het bloed. Bij chirurgische ingrepen is het belangrijk de anesthesist te informeren dat de patiënt amiodaron gebruikt.

- Flecaïnide

Amiodaron verhoogt de plasmawaarde van flecaïnide via remming van CYP 2D6. Indien nodig moet de flecaïnidedosis worden bijgesteld.

- Medicijnen gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4

Amiodaron is een remmer van CYP 3A4. Indien medicijnen waarvan het metabolisme van dit enzymstelsel afhankelijk is, gelijktijdig met amiodaron worden toegediend, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van deze producten het gevolg zijn, waardoor potentiële toxiciteit wordt verhoogd:

- Cyclosporine: in combinatie met amiodaron is er gevaar op verhoging van de cyclosporineplasmawaarden. Indien nodig moet de cyclosporinedosis worden bijgesteld.
- Fentanyl: in combinatie met amiodaron kan het effect van fentanyl worden versterkt, waardoor het risico van toxiciteit wordt verhoogd.
- Andere medicijnen die door P450 3A4 gemetaboliseerd worden, zijn statinen zoals simvastatine, tacrolimus, lidocaine, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydro-ergotamine, ergotamine, en onder de eerder genoemde stoffen cisapride, calciumantagonisten, cyclosporine, kinidine, terfenadine, pimozone en erytromycine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende ervaring met betrekking tot de veiligheid van toediening tijdens zwangerschap. Amiodaron en N-desmethyamiodaron passeren de placentale barrière en bereiken in het kind 10-25% van de maternale plasmaconcentraties. Meest voorkomende complicaties omvatten vertraagde groei, premature geboorte, en verminderde werking van de schildklier in pasgeboren baby's. In pasgeboren baby's zijn hypothyroïdie, bradycardie en verlengde QT-intervallen waargenomen. In enkele gevallen werd een vergrote schildklier of harttruis gevonden. De misvormingsfrequentie lijkt niet te zijn toegenomen. De mogelijkheid van hartdefecten dient echter in gedachten te worden gehouden. Daarom dient Amiodaron Hikma niet tijdens zwangerschap te worden gebruikt tenzij het absoluut noodzakelijk is.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten op zijn vroegst een half jaar na het beëindigen van de therapie een zwangerschap plannen teneinde te vermijden dat het kind aan het begin van de zwangerschap aan het medicijn wordt blootgesteld.

Borstvoeding

De passage in de moedermelk is bewezen voor het actieve bestanddeel en voor de actieve metaboliet. Indien therapie tijdens de periode van borstvoeding noodzakelijk is of indien amiodaron tijdens de zwangerschap werd ingenomen, dient de borstvoeding te worden gestopt.

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien wazig en/of verminderd gezichtsvermogen kan voorkomen, moet een mogelijk effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen in acht worden genomen.

4.8 Bijwerkingen

De meest algemene schadelijke geneesmiddelreacties die met intraveneus amiodaron gerapporteerd zijn, zijn infusieflebitis, bradycardie en hypotensie.

Frequentie van de hieronder opgesomde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$);

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$);

zeer zelden ($< 1/10.000$);

onbekend (kan niet bepaald worden uit de beschikbare gegevens).

Immuunsysteemstoornissen

Zeer zelden

- Anafylactische shock

Frequentie onbekend

- Hemolytische of aplastische anemie

Psychische stoornissen

Frequentie onbekend

- Delirium (inclusief verwarring)

Zenuwstelselstoornissen

Zeer zelden

- Goedaardige intracraniale hypertensie (pseudo-tumor cerebri)
- Hoofdpijn

Frequentie onbekend

- Perifere neuropathie
- Paresthesie, ataxia, beven

Hartstoornissen

Vaak

- Dosisafhankelijke bradycardie

Zeer zelden

- Ernstige bradycardie (in gevallen van sinusknopdysfunctie en in ouderen) of (zeldzamer) sinusarrest: dit kan stopzetten van de behandeling noodzakelijk maken.
- Optreden van nieuwe – en verergering van bestaande – aritmieën, waaronder atypische ventriculaire tachycardie (torsades de pointes) (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).
- Prikkelgeleidingverstoreningen (sinoatriale blokkade, AV-blokkade).

Vaatstoornissen

Vaak

- Hypotensie en verhoogde hartslag direct na de injectie. Deze zijn in het algemeen matig en tijdelijk van aard. Na overdosering of te snelle toediening (bolusinjectie) zijn gevallen van ernstige hypotensie of shock gerapporteerd.

Zeer zelden

- Opvliegers.

Stoornissen van het ademhalingsstelsel, de borstkas en het mediastinum

Zeer zelden

- Interstitiële pneumonitis (zie rubriek 4.4).
- Shocklong (ARDS), soms met fataal gevolg.
- Bronchospasmen in patiënten met ernstige ademhalingsproblemen, vooral patiënten met astma.

Maagdarmsstelselstoornissen

Zeer zelden

- Misselijkheid

Frequentie onbekend

- Overgeven
- Metaalsmaak
- (acute) pancreatitis

Lever- en galstoornissen

Zeer zelden

- Milde tot matige toename in transaminasewaarden (1,5 tot 3 keer boven normaal) aan het begin van de behandeling; deze toenames zijn vaak tijdelijk van aard of lossen op na het verlagen van de

dosis.

- Acute leverfunctiestoornissen met verhoogd serumtransaminase en/of geelzucht, inclusief leverfalen, soms met fataal gevolg (zie rubriek 4.4).

Stoornissen van huid en onderhuids weefsel

Vaak

- Eczeem

Zeer zelden

- Zweten.

Frequentie onbekend

- Lichtgevoeligheid die enkele maanden aanhoudt na stopzetting
- Ernstige huidreacties als toxische epidermale necrolyse (TEN), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dermatitis bullosa en Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).

Endocriene stoornissen

Zeer zelden

- Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Frequentie onbekend

- Hyperthyroidisme, soms met dodelijke afloop (zie rubriek 4.4)
- Hypothyroidisme

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Frequentie onbekend

- Myopathie

Oogstoornissen

Frequentie onbekend

- Hoornvlies microneerslag soms geassocieerd met gekleurde halo's van licht, reversibel na stopzetting van de behandeling
- Optische neuropathie

Voortplantingsstelsel en borststoornissen

Frequentie onbekend

- Epididymitis

Algemene stoornissen en aandoeningen op de plaats van toediening

Vaak

- Op de plaats van injectie of infusie: pijn, erythema, oedeem, necrose, extravasatie, infiltratie, ontsteking, induratie, tromboflebitis, flebitis, cellulitis, infectie, pigmentatieveranderingen.

Frequentie onbekend

- Slapeloosheid, nachtmerries

In een paar zeldzame gevallen zijn uiteenlopende klinische symptomen gemeld die wijzen op overgevoeligheidsreacties: vasculitis, verminderde nierfunctie met een stijging in creatinewaarden, trombocytopenie, anafylaxie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

In gevallen van acute overdosering of te snelle intraveneuze toediening kan het volgende worden waargenomen: misselijkheid, braken, constipatie, zweten, bradycardie en verlengd QT-interval. Na een aanzienlijke overdosis kunnen ook begin van hypotensie, hartblokkade en torsade de pointes worden verwacht. In uitzonderlijke gevallen kan hyperthyroïdie optreden.

Na een aanzienlijke overdosis dient een langdurige ECG-controle te worden uitgevoerd. Opname in de intensivereafdeling moet worden overwogen. Hypotensie kan met infusievloeistoffen of bloeddrukverhogende middelen worden behandeld. Het gebruik van alfa- of bèta-adrenerge agentia of tijdelijke pacing kan noodzakelijk worden geacht. Klasse Ia- en III-antiarrhythmica dienen vermeden te worden, omdat deze met verlenging van het QT-interval en inductie van torsade de pointes geassocieerd zijn. Verdere behandeling moet ondersteunend en symptomatisch zijn.

Amiodaron en de metabolieten ervan kunnen niet worden gedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Klasse III-antiarrhythmica

ATC-code: C01B D01

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van amiodaron i.v. in patiënten met hartstilstand buiten het ziekenhuis als gevolg van schokresistent kamerfibrilleren is in twee dubbelblindstudies geëvalueerd: de ARREST-studie die amiodaron met placebo vergeleek, en de ALIVE-studie die amiodaron met lidocaïne vergeleek. Het primaire eindpunt van beide studies was overleving tot aan ziekenhuisopname.

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

In de ALIVE-studie kregen 347 patiënten – met kamerfibrilleren dat ongevoelig was voor 3 of meer defibrillatorschokken, epinefrine en een extra defibrillatorschok of met terugkerend kamerfibrilleren na in eerste instantie succesvol defibrilleren – ofwel amiodaron (5 mg/kg) ofwel lidocaïne (1,5 mg/kg). Amiodaron verhoogde de kansen op reanimatie en ziekenhuisopname significant: 22,8% in de groep die amiodaron kreeg (41 van de 180 patiënten) versus 12% in de groep die lidocaïne kreeg (20 van de 167 patiënten), $p = 0,009$. Na correctie voor andere factoren die overleving beïnvloedden, was de gecorrigeerde verhouding voor overleving tot ziekenhuisopname in de groep die amiodaron ontving vergeleken met de groep die lidocaïne ontving 2,49 (95% betrouwbaarheidsinterval, 1,28 tot 4,85; $p = 0,007$). Het percentage patiënten dat een hartstilstand kreeg na toediening van de oorspronkelijke studiemedicatie na defibrillatie, was significant hoger in de groep die lidocaïne ontving (28,9%) dan in de groep die amiodaron ontving (18,4%), $p = 0,04$.

Pediatrische patienten

Er zijn geen gecontroleerde pediatrische studies verricht.

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

Intraveneus

- Oplaaddosis: 5 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 20 minuten tot 2 uur,
- Onderhoudsdosis: 10 tot 15 mg/kg/dag vanaf enkele uren tot enkele dagen

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Amiodaron heeft een lage eliminatiesnelheid en een duidelijke affiniteit voor weefsel.

Intraveneuze toediening:

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een carcinogeniciteitsstudie van twee jaar in ratten veroorzaakte amiodaron bij klinisch relevante doses een verhoogde incidentie van folliculaire tumoren van de schildklier (adenomen en/of carcinomen) in beide sexen. Doordat er geen mutageniciteit werd gezien, wordt verondersteld dat er

eerder een epigenisch dan een genotoxisch mechanisme ten grondslag ligt aan dit type tumor inductie. In muizen werden geen carcinomen gezien, maar werd een dosis-afhankelijke folliculaire hyperplasie van de schildklier waargenomen. Deze effecten op de schildklier in ratten en muizen worden hoogst waarschijnlijk veroorzaakt door de effecten van amiodaron op de synthese en/of afgifte van schildklierhormonen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is klein.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 80 (E433)
Benzylalcohol
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Amiodaron HCl Hikma is niet compatibel met zoutoplossing en mag alleen in een 5% dextroseoplossing worden toegediend.

Gebruik van toedieningsapparatuur die weekmakers zoals DEHP (di-2-ethylhexylftalaat) bevatten, kan er, in de aanwezigheid van amiodaron, voor zorgen dat DEHP in de oplossing uitloopt. Teneinde blootstelling van de patiënt aan DEHP te minimaliseren, moeten verdunde amiodaronoplossingen voor infusie via sets die geen DEHP bevatten, zoals polyolefine (PE, PP), of glazen sets worden toegediend. Er mogen geen andere agentia aan amiodaroninfusies worden toegevoegd.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos bevat 10 heldere glazen ampullen van 5 ml (met daarin 3 ml oplossing)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Zie rubriek 4.2.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B

Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

Tel.: + 351 219 608 410

Fax: + 351 219 615 102

geral@hikma.pt

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

RVG 32850

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 januari 2007

Datum van laatste hernieuwing: 10 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Juni 2017