SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CORDARONE 200 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Cordarone bevat 200 mg amiodaronhydrochloride.
Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 71 mg per tablet
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van supraventriculaire tachycardieën: vertraging van de hartfrequentie of terugkeer naar het sinusaal ritme. Preventie van recidieven van supraventriculaire tachycardieën, bijvoorbeeld atriale fibrillatie en atriale flutter. (Elke patiënt die sinds meer dan 48 uur atriale fibrillatie vertoont en die behandeld wordt met amiodaron, moet vooraf onder anticoagulantia geplaatst worden, behalve indien er een contra-indicatie voor deze laatste middelen bestaat, zie rubriek 4.4.1).
- Behandeling en preventie van recidieven van junctionele ritmestoornissen: 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 aard zijn, in geval van falen of contra-indicatie van de klassieke behandelingen.

N.B.

1. Cordarone oplossing voor injectie kan gebruikt worden als er een snelle respons nodig is bij behandelingen van ernstige ritmestoornissen.
2. 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, zal Cordarone in tweede instantie gebruikt worden. Het is aanbevolen om het te gebruiken als de klassieke behandeling onvoldoende, ondoeltreffend of tegenaangewezen blijkt te zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

In de meeste gevallen kan het volgende doseringsschema aanbevolen worden:

De ladingsdosis bedraagt gewoonlijk 3 tabletten per dag ; zodra er een voldoende verbetering is opgetreden - d.w.z. meestal na 1 tot 2 weken - zal de dosering progressief verminderd worden om tot de minimale onderhoudsdosering te komen die, indien mogelijk, 1 tablet per dag zal bedragen. Indien deze dosering onvoldoende zou blijken, zal ze trapsgewijs verhoogd worden met stappen van 100 of 200 mg (1/2 tot 1 tablet) tot het gewenste therapeutische effect bereikt is.
Bij ernstige en weerstandige gevallen kan het nodig zijn om een ladingsdosis toe te dienen die hoger is dan 3 tabletten per dag; deze kan 4 tot 5 tabletten per dag bedragen gedurende korte perioden, onder elektrocardiografische monitoring.

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

Het gebruik van een therapeutisch venster van 2 dagen per week (waarbij geen Cordarone genomen wordt) werd aangeraden en is mogelijk omdat het therapeutisch effect een zekere tijd blijft aanhouden.
De tabletten kunnen in één, twee of drie innamen per dag worden toegediend, tijdens of aan het einde van de maaltijd, met wat drank.

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

Indien een behandeling met amiodaron nodig is bij een patiënt met leverinsufficiëntie, zal de dosering zo laag mogelijk zijn 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 de rubrieken 5.1 en 5.2.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Overgevoeligheid voor jodium.

- Sinusale bradycardie, sino-atriale blok en sinusknoopziekte zonder pacemaker (risico op sinusarrest), ernstige atrioventriculaire geleidingsstoornissen tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Associatie met geneesmiddelen die aanleiding geven tot torsades de pointes (zie rubriek 4.5.).
- Schildklierstoornissen.
- Zwangerschap behalve in uitzonderlijke gevallen. (Zie rubriek 4.6.)
- Borstvoeding (Zie rubriek 4.6.).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

4.4.1 Bijzondere waarschuwingen

- Op cardiologisch vlak (zie ook rubriek 4.8)

Er kunnen specifieke veranderingen van het elektrocardiogram waargenomen worden bij patiënten die behandeld worden met Cordarone. Het betreft een verlenging van het QT-interval met bijzondere morfologie van de T-golf die gehaakt is, soms geassocieerd met een hoge en brede U-golf. Deze ECG veranderingen die de interpretatie van de tracés zouden kunnen bemoeilijken, zijn geen tekens van intoxicatie door het product maar wijzen gewoon op de impregnatie van het myocard met amiodaron. Maar een zeer uitgesproken verlenging van het QT-interval kan echter wijzen op een te hoge dosering die men dient te verlagen of op een eventuele geassocieerde hypokaliëmie die aan de hand van een serum ionogram moet gecontroleerd worden; ze kan zelfs 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 personen die tegelijk met andere anti-aritmica behandeld worden.
In dit geval dient de behandeling onderbroken worden.

Het optreden van nieuwe aritmieën of de verergering van behandelde aritmieën, met soms fatale afloop, werd gerapporteerd. Het is belangrijk maar moeilijk om een onderscheid te maken tussen een onvoldoende efficiëntie van het product en een pro-aritmisch effect, dat al dan niet gepaard gaat met een deterioratie van de hartfunctie. De pro-aritmische effecten worden uitzonderlijker gerapporteerd met amiodaron dan met de andere anti-aritmica 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 interval verlenging vertoont amiodaron een lage torsadogene activiteit.

In zeer zeldzame gevallen kan een matige tot manifeste, voorafbestaande hartinsufficiëntie verergeren ; in dergelijke gevallen moet men de behandeling aanpassen met cardiotonica en/of diuretica (zie Interacties Cordarone en digoxine in rubriek 4.5.).
De matige vertraging van de hartfrequentie, die de klinische uiting is van één van de werkingsmechanismen van het product, kan eventueel aanleiding geven tot een min of meer uitgesproken bradycardie, in het bijzonder bij bejaarden of bij patiënten die behandeld worden met een digitalispreparaat. Derhalve dient men bij deze patiënten de evolutie van de hartfrequentie op te volgen.
Een daling van de hartfrequentie overdag beneden de 45 tot 50 slagen per minuut vereist de tijdelijke onderbreking van de behandeling tot de frequentie teruggekeerd is tot ongeveer 60 slagen per minuut. Nog steeds omwille van het bradycardiserend effect van het product, moet men vermijden om het gelijktijdig met een ß-blokker of een bradycardiserende calciumantagonist toe te dienen, alsook bij patiënten zonder pacemaker met een sino-atriale blok of met atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen. Maar bij patiënten met hartinsufficiëntie of patiënten die een infarct doormaakten met risico op ernstige aritmie of bij patiënten met gedilateerde ischemische cardiopathie, werd er echter aangetoond dat de combinatie van amiodaron en een β-blokker een gunstig synergetisch effect kon uitoefenen, wat uiteraard niet wegneemt dat het hartritme strikt moet opgevolgd worden.
Amiodaron moet stopgezet worden in geval van het optreden van een atrio-ventriculaire blok van de 2de of 3de graad, een sino-atriale blok of een bifasciculaire 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 (hepatitis C-virus)-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 regimes met sofosbuvir.

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

- Op het vlak van de stolling**:**

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

- Op endocrinologisch vlak (hyperthyroïdie)**:** (zie ook rubrieken 4.4.2 en 4.8)

Een hyperthyroïdie kan optreden tijdens de behandeling met amiodaron of tot meerdere maanden na zijn stopzetting.
De diagnose van hyperthyroïdie moet systematisch in overweging worden genomen bij alarmtekens die vaak discreet zijn : gewichtsverlies, optreden van aritmie, van angor, van hartinsufficiëntie. De monitoring moet meerdere maanden na de stopzetting van de behandeling voortgezet worden. Elk vermoeden van hyperthyroïdie moet aanzetten tot een dosering van uTSH en kan leiden tot een onderzoek van de schildklierfunctie.

De daling van uTSH laat toe de diagnose te bevestigen. In dit geval 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 : anti-thyroïd preparaten (waarvan het mogelijk kan zijn dat ze niet altijd doeltreffend werken), corticoïden, β-blokkers.

In gevallen van hyperthyroïdie onder Cordarone, moet men eraan denken dat de bradycardiserende werking van het product in min of meer belangrijke mate de tachycardie kan maskeren die klassiek wordt waargenomen bij deze aandoening.

- Op het pulmonale vlak: (zie ook rubriek 4.8)

Het optreden van inspanningsdyspnoe, geïsoleerd of in associatie met een verstoring van de algemene toestand (vermoeidheid, vermagering, lichte koorts), alsook een droge hoest kan verband houden met een pulmonale toxiciteit zoals interstitiële pneumopathie en vereist een radiologische controle (een pulmonale angiografie is formeel afgeraden).
De behandeling met amiodaron moet opnieuw geëvalueerd worden aangezien de vroegtijdige stopzetting van amiodaron meestal leidt tot de regressie van de interstitiële pneumopathie. Een geassocieerde corticotherapie kan worden voorgesteld. De klinische tekens verdwijnen meestal in 3 of 4 weken, terwijl de radiologische en functionele verbetering trager verlopen (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 het hepatisch vlak: (zie ook rubriek 4.8)

Een nauwgelette opvolging van de leverfunctietesten (transaminasen) is aanbevolen van zodra een behandeling met amiodaron wordt opgestart en alsook op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling.
Acute leverstoornissen (met inbegrip van ernstige hepatocellulaire insufficiëntie of leverinsufficiëntie met soms fatale afloop) en chronische leverstoornissen kunnen optreden met de orale en intraveneuse vormen en binnen de eerste 24 uur na de I.V. toediening van amiodaron. 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 toegediende 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, maar er zijn echter fatale gevallen gerapporteerd geweest.

- Op neuromusculair vlak: (zie ook rubriek 4.8.)

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 het kan soms onvolledig zijn.

- Op oftalmologisch vlak **:** (zie ook rubriek 4.8.)

Er is een regelmatig oftalmologisch onderzoek aanbevolen als de onderhoudsdosis van oraal amiodaron hoog is. In geval van wazig of verminderd zicht, moet er snel een oftalmologisch onderzoek met inbegrip van een oogfundus onderzoek uitgevoerd worden. Indien er optische neuropathie en/of een optische neuritis optreedt, moet de toediening van amiodaron worden stopgezet omwille van een eventuele progressie naar blindheid.

- Op dermatologisch vlak: ernstige bulleuze reacties (zie ook rubriek 4.8)

Levensbedreigende of zelfs fatale huidreacties: Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN). Indien symptomen of tekenen 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.

4.4.2 Bijzondere voorzorgen

De nevenwerkingen zijn meestal dosisafhankelijk. Men moet steeds streven naar de minimale onderhoudsdosis.

- Op dermatologisch vlak:
Om fotosensibilisatie te vermijden, is het aanbevolen om de herhaaldelijke of langdurige blootstelling aan zonlicht zoveel mogelijk te vermijden en beschermende maatregelen te nemen tijdens de behandeling.

- Monitoring: (zie ook rubrieken 4.4.1 en 4.8.)

Vooraleer er een behandeling met oraal amiodaron wordt ingesteld, is het aanbevolen om een ECG uit te voeren en het serumkalium te meten.
Tijdens de behandeling is het aanbevolen om de transaminasen (zie ook rubriek 4.4.1.) en het ECG op te volgen.
Bovendien, aangezien amiodaron een hypothyroïdie of een hyperthyroïdie kan veroorzaken, is het, in het bijzonder bij patiënten met persoonlijke antecedenten van schildklierstoornissen, aanbevolen om 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 haar stopzetting.
Een meting van het ultragevoelige TSH (uTSH) is verplicht als er een schildklierstoornis wordt vermoed.
In het bijzonder in het kader van de chronische toediening van anti-aritmica, werden gevallen van toename van de ventriculaire defibrillatiedrempel en/of van de stimulatiedrempel van pacemakers of implanteerbare cardioversie defibrillatoren waargenomen, wat hun werkzaamheid zou kunnen beïnvloeden. Het is dus aanbevolen om de werking van deze medische hulpmiddelen herhaaldelijk te controleren, vóór en tijdens de behandeling met amiodaron.

- Schildklierafwijkingen: (zie ook rubriek 4.8.)
Op biologisch vlak : aangezien het product jodium bevat en zeer traag geëlimineerd wordt, blijft de PBI (Protein Bound Iodine) spiegel hoog en de opname van jodium 131 in de schildklier gering of afwezig gedurende de ganse duur van de behandeling en meerdere maanden na haar stopzetting ; bijgevolg moet men specifieke functionele testen gebruiken : doseringen van T_3 en T_4 met radio-immunologische methoden en, in het bijzonder, dosering van het uTSH.

Amiodaron inhibeert de perifere conversie van thyroxine (T_4) in triiodothyronine (T_3) en kan aanleiding geven tot geïsoleerde biochemische wijzigingen (stijging van vrij T_4 in het serum, met een lichtjes gedaalde of zelfs normale serumspiegel van vrij T_3, stijging van reverse T_3) bij klinisch euthyroïde patiënten.
Er is geen enkele reden om amiodaron in dergelijke gevallen stop te zetten.

Er kan 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 suppletietherapie met L-thyroxine, waarbij het uTSH wordt gebruikt als doseringsrichtlijn. De monitoring moet gedurende meerdere maanden na het stopzetten van de behandeling voortgezet worden.
De beste screening testen zijn :
. voor hyperthyroïdie: dosering van het T_3 (stijging) en het uTSH (daling).
. voor hypothyroïdie: dosering van het uTSH (stijging).

- Anesthesie**:**
In geval van chirurgische interventie, moet men de anesthesist verwittigen dat de patiënt amiodaron krijgt (zie rubrieken 4.5. en 4.8.).

- Pediatrische patiënten:

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

- Lactose:

Cordarone 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:*

De combinatie met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren is gecontra-ïndiceerd (zie rubriek. 4.3)

- Anti-aritmica, zoals de Klasse Ia-anti-aritmica, sotalol, bepridil
- Niet-anti-aritmische geneesmiddelen zoals vincamine, sommige neuroleptica, erythromycine IV, cisapride en pentamidine parenteraal toegediend, omwille van 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 fluoroquinolones moet vermeden worden bij patiënten die amiodaron gebruiken.

- Geneesmiddelen die het hartritme verlagen of hartautomatisme- of geleidingsstoornissen veroorzaken

Combinatie met deze geneesmiddelen wordt afgeraden:

- Bètablokkers en bradycardiserende calciumantagonisten (verapamil, diltiazem), omwille van mogelijke stoornissen van het hartautomatisme (overdreven bradycardie) en de hartgeleiding.

Hoewel de associatie met β-blokkers ook het risico biedt op overdreven bradycardie, en bijgevolg in principe afgeraden is, werd er aangetoond dat ze in sommige klinische situaties gunstig kan zijn (zie rubriek 4.4.1.).

- Geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken

Combinatie met volgende geneesmiddelen wordt afgeraden:

- Stimulerende laxativa omwille van het optreden van een mogelijke hypokaliëmie, met een toename van het risico op torsades de pointes; een ander type laxativum gebruiken.

Combinaties die gebruiksvoorzorgen vereisen:

- Kaliumverlagende diuretica alleen of in combinatie.
- Systemisch gebruik van corticoïden (gluco, mineralo), tetracosactide.
- Amfotericine B (I.V. weg)

Men moet hypokaliëmie voorkomen (en corrigeren), het QT-interval controleren en, in geval van torsades de pointes, mag men geen anti-aritmica toedienen (een ventriculaire pacemaker plaatsen; magnesiumsulfaat via intraveneuze weg kan voorgesteld worden).

- Algemene anesthesie, zuurstoftherapie : (zie ook rubrieken 4.2 en 4.8)

Er werden potentieel ernstige complicaties gerapporteerd bij algemene verdoving: atropineresistente bradycardie, hypotensie, geleidingsstoornissen, daling van het hartdebiet.
Er werden zeer zeldzame gevallen van ernstige respiratoire complicaties (adult acute respiratory distress syndrome) soms met fatale evolutie, waargenomen, meestal onmiddellijk na een chirurgische ingreep. Een mogelijke interactie met een hoge zuurstofconcentratie werd gesuggereerd (zie ook rubriek 4.5).

- **Effect van Cordarone op andere geneesmiddelen**

Amiodaron en/of zijn metaboliet, desethylamiodaron, inhibeert CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 en P-glycoprotein en kan de blootstelling aan zijn 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.

- Digitalispreparaten:
Stoornissen van het automatisme (overdreven bradycardie) en van de atrio-ventriculaire geleiding (synergetisch effect) zijn mogelijk met, in geval van gebruik van digoxine, een mogelijke toename van de digoxinemie door afname van de klaring van digoxine.
Het ECG en de digoxinemie moeten gecontroleerd worden en klinische tekens van digitalistoxiciteit moeten opgespoord worden bij de patiënten. Het kan nodig zijn om de dosering van de digitalispreparaten aan te passen.

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

- CYP 2C9 substraten

Amiodaron verhoogt de concentraties van CYP 2C9 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 oraal anticoagulans verhogen en zo het bloedingsrisico verhogen.

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

- Fenytoïne :

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

- CYP 2D6 substraten

- Flecaïnide:

Stijging van de plasmaspiegels van flecaïnide door inhibitie van CYP 2D6. Om deze reden moet de dosering van flecaïnide aangepast worden.

- CYP P450 3A4 substraten

Als dergelijke geneesmiddelen worden toegediend samen met amiodaron, dat een CYP 3A4 inhibitor is, kan er een stijging van hun plasmaspiegels optreden en dit kan leiden tot een eventuele toename van hun toxiciteit.

- Ciclosporine: risico op een stijging van de plasmaspiegels van ciclosporine : een dosisaanpassing is nodig.

- *Fentanyl:* mogelijkheid van een toename van de farmacologische effecten van

fentanyl met een verhoogd risico van toxiciteit.

- *Statines:* het risico op spiertoxiciteit (vb. rhabdomyolyse) is verhoogd wanneer amiodaron wordt toegediend samen met statines die gemetaboliseerd worden door CYP 3A4 zoals simvastatine, atorvastatine en lovastatine.

  Wanneer amiodaron samen met een statine wordt gegeven is het aangeraden om een statine te gebruiken die niet door CYP 3A4 wordt gemetaboliseerd.

- *Andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP 3A4:* lidocaïne,

tacrolimus, sirolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine.

- **Effect van andere middelen op Cordarone**

CYP3A4 inhibitoren en CYP2C8 inhibitoren kunnen het amiodaronmetabolisme inhiberen en aldus zijn blootstelling verhogen.

Het wordt aanbevolen om CYP 3A4 inhibitoren (vb. pompelmoessap en bepaalde geneesmiddelen) te vermijden tijdens een behandeling met amiodaron.

- **Andere geneesmiddeleninteracties met Cordarone**

Gelijktijdige toediening van amiodaron met een regime dat sofosbuvir bevat, kan resulteren in ernstige symptomatische bradycardie.
Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt hartmonitoring aangeraden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Omwille van zijn effecten op de schildklier van de fœtus, is Cordarone 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 Cordarone tabletten is een gelegenheid om de noodzaak van het voortzetten van de behandeling te herzien. In geval van onderbreking, moet de behandeling voldoende lang vóór de conceptie worden stopgezet, omwille van de trage eliminatie van het product.

Borstvoeding
Amiodaron en desethylamiodaron worden in significante hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk, waardoor de toediening van het product tijdens de borstvoeding tegenaangewezen is.

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 effect heeft op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen werden geklasseerd in : zeer vaak (≥1/10) ; vaak (≥1/100 , <1/10) ; soms (≥1/1000 , < 1/100) ; zelden (≥1/10.000 , < 1/1000 ; zeer zelden (<1/10.000) ; of frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer zelden:
- Hemolytische anemie, aplastische anemie.
- Thrombocytopenie.

Niet bekend:

- Neutropenie, agranulocytose.

Hartaandoeningen
Vaak:

- Meestal matige, dosisafhankelijke bradycardie.

Soms:

- Optreden van een nieuwe aritmie of verergering van aritmie, soms gevolg door een hartstilstand (zie rubrieken 4.4.1 en 4.5).
- Geleidingsstoornissen (sino-atriale blok, atrioventriculaire blok van verschillende graad) (zie rubriek 4.4.1)

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 rubrieken 4.4 en 4.5)

Endocriene aandoeningen (zie ook rubriek 4.4)
Vaak :

- Hypothyroïdie
- Hyperthyroïdie die soms fataal kan zijn.

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 stopzetting van de behandeling. In de dosering van 1 tot 2 tabletten per dag, vooral als ze op discontinue wijze worden toegediend, blijven de depots beperkt tot het onderste derde van de cornea en hebben ze geen functionele gevolgen. Vanaf 3 tabletten per dag, die op continue wijze worden toegediend, is de frequentie van depots zeer hoog en is er een risico dat ze zich uitbreiden tot de pre-pupillaire zone met geassocieerde gezichtsstoornissen (voornamelijk gekleurde halo's rond lichtbronnen of een wazig zicht en eventueel afname van de gezichtsscherpte).

Zeer zelden:

- Het optreden van optische neuropathie en/of optische neuritis vereist dat amiodaron gestopt wordt omwille van de mogelijke progressie tot blindheid (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak:

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

Vaak

- Constipate

Soms:
- Droge mond

Niet bekend:

- (acute) Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen
Zeer vaak:

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

Vaak:

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

Zeer zelden:

- Chronisch leverlijden (pseudo-alcoholische 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
Vaak:
- Extra-pyramidale bevingen, slaapstoornissen, nachtmerries.

Soms:

- Sensori-motorische perifere neuropathieën en (of) myopathieën, die gewoonlijk reversibel zijn na de stopzetting van de behandeling (zie ook rubriek 4.4.1).

Zeer zelden:

- Cerebellaire ataxie, hoofdpijn, benigne intracraniële hypertensie (pseudo-tumor cerebri).

Niet bekend:

- Parkinsonisme, parosmie.

Psychische stoornissen
Vaak:

- Verminderd libido

Niet bekend:

- Delirium (inclusief verwarring)
- Hallucinatie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Zeer zelden:
- Epididymitis, impotentie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen.
Vaak:

- Pulmonale toxiciteit (overgevoeligheidspneumopathie, alveolaire/interstitiële pneumopathie of fibrose, pleuritis, georganiseerde pneumopathie met oblitererende bronchiolitis (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia of « BOOP »), met soms fatale afloop (zie ook rubriek 4.4.1).

Zeer zelden:
- Acute Respiratory Distress Syndrome of « ARDS » bij volwassenen, met soms fatale evolutie, werd gerapporteerd, meestal onmiddellijk na een chirurgische interventie (interactie mogelijk met hoge zuurstofconcentraties) (zie rubrieken 4.4.1 en 4.5., subrubriek “Algemene anesthesie, zuurstoftherapie”).

- Bronchospasmen bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie en meer in het bijzonder bij astmapatiënten.

Frequentie niet bekend:
- Pulmonaire hemorragie.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zeer vaak:

- Fotosensibiliteit (zie ook rubriek 4.4.2).

Vaak:

- 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.

- eczeem

Zeer zelden:
- Erytheem na radiotherapie.
- Gewoonlijk weinig specifieke huiduitslag.
- Exfoliatieve dermatitis.
- Alopecia.

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

Bloedvataandoeningen
Zeer zelden:
-Vasculitis.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
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

4.9 Overdosering

Er is weinig informatie in verband met de acute overdosering met oraal amiodaron. Er werden enkele gevallen van bradycardie, hartblok, ventriculaire tachycardie, « torsades de pointes », circulatoire insufficiëntie en leverletsels gerapporteerd. Het is noodzakelijk de patiënt te hospitaliseren.

Bij de beoordeling van de effecten van een overdosering, 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 digitalis-diuretica en andere anti-aritmica. Er moeten adequate maatregelen genomen worden in functie van het klinisch beeld. Naast de klassieke maatregelen (maagspoeling, controle E.C.G.), kan men, in geval van intense bradycardie en/of van idioventriculair ritme, een beroep doen op β-adrenerge geneesmiddelen of een pacemaker. Amiodaron en zijn metabolieten zijn niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-aritmica.
ATC Code: C01BD/01

Anti-aritmische eigenschappen:
- Verlenging van Fase 3 van de actiepotentiaal van de hartspiervezels die hoofdzakelijk het gevolg is van een afname van de kaliumstroom (klasse III van Vaughan-Williams).

- Bradycardiserend effect door afname van het sinusaal automatisme en door intrasinusale remming; dit effect zou niet geantagoniseerd worden door atropine;
- Vertraging van de sino-atriale, atriale en nodale geleiding die des te meer uitgesproken is naarmate het ritme sneller is;
    - Toename van de refractaire perioden en afname van de prikkelbaarheid van het myocard op atriaal, nodaal en ventriculair niveau;
    - Vertraging van de geleiding en toename van de refractaire perioden in de accessoire atrio-ventriculaire banen.

Anti-ischemische eigenschappen:
- Afname van het zuurstofverbruik door matige daling van de perifere weerstand en daling van de hartfrequentie;
- Niet-specifieke inhibitie van de α- en ß-adrenergische effecten
- Matige toename van het coronair debiet;
- Afname van de myocardcontractiliteit die alleen wordt waargenomen na rechtstreekse intraveneuze injectie (aan dosissen hoger dan 5 mg/kg voor een gezond myocard, lagere dosissen voor een beschadigd myocard); maar er is geen significant negatief inotroop effect bij orale toediening;
- Behoud van het hartdebiet door vermindering van de druk in de aorta en afname van de perifere weerstand.

Andere eigenschappen:

- Rekening houdend met zijn farmacologische eigenschappen, is amiodaron bijzonder aangewezen als de aritmieën (zie rubriek 4.1.) een onderliggende hartziekte compliceren, bijvoorbeeld:

. angor of ernstige coronaire insufficiëntie (anti-angineuze en anti-ischemische eigenschap van amiodaron);
. hartinsufficiëntie (geringe impact van amiodaron op de myocardcontraciliteit).

- Er werden twee studies uitgevoerd bij patiënten met hoog risico op overlijden door ritmestoornissen hetzij omwille van een afname van de linkerventrikel ejectiefractie, hetzij omwille van niet aanhoudende ventriculaire ritmestoornissen (aangetoond met Holter). De resultaten toonden een significante afname van de sterfgevallen door ritmestoornissen. De impact van amiodaron op de globale mortaliteit was niet significant.

Pediatrische patiënten:

- Er werden geen gecontroleerde studies bij kinderen uitgevoerd.

In gepubliceerde studies werd de veiligheid van amiodaron geëvalueerd bij 1118 pediatrische patiënten met verschillende aritmieën. De volgende dosissen werden gebruikt in pediatrische klinische studies.
Oraal
- Ladingsdosis: 10 tot 20 mg/kg/dag gedurende 7 tot 10 dagen (of 500 mg/m^2/dag indien de dosis wordt uitgedrukt per vierkante meter)
- Onderhoudsdosis: de minimale effectieve dosering moet gebruikt worden; afhankelijk van de individuele respons kan ze gelegen zijn tussen 5 en 10 mg/kg/dag (of 250 mg/m^2/dag indien de dosis wordt uitgedrukt per vierkante meter)

Intraveneus
- Ladingsdosis: 5 mg/kg lichaamsgewicht toegediend over een periode van 20 minuten tot 2 uur,
- Onderhoudsdosis: 10 tot 15 mg/kg/dag toegediend gedurende enkele uren tot meerdere dagen
Indien nodig kan er een gelijktijdige orale behandeling opgestart worden aan de gebruikelijke ladingsdosis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

- De biodisponibiliteit van het product varieert van 25 tot 85 % met een gemiddelde van 50 tot 60 %;

Distributie

- Amiodaron is een molecule met uitgesproken weefselaffiniteit die zich opstapelt in de weefsels, met name in het spier- en vetweefsel en sterk geperfundeerde organen zoals de longen, de lever en het hart ; dit geldt ook voor een metaboliet, desethylamiodaron die zich ook opstapelt in deze weefsels;

Biotransformatie

- Amiodaron wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2C8 (zie rubriek 4.5). Amiodaron en zijn metaboliet, desethylamiodaron, vertonen *in vitro* het vermogen om CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 en 2C8 te inhiberen. Amiodaron en desethylamiodaron hebben tevens het vermogen om 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 een inname van 200 mg/dag wordt er 6 mg jodium per 24u aangevoerd die men in de urine terugvindt onder de vorm van jodide.

Eliminatie

- De eliminatiehalfwaardetijd van amiodaron is lang met een grote interindividuele variabiliteit (20 tot 100 dagen); zijn volledige eliminatie kan dus over 3 tot 12 maanden gespreid zijn. Desethylamiodaron, dat hoogstwaarschijnlijk ook een rol speelt in de activiteit en de ongewenste effecten van de behandeling, heeft ook een lang eliminatiehalfleven;

- De eliminatie van amiodaron via de nieren is volledig verwaarloosbaar;

Farmakokinetische/farmacodynamische relatie

- In steady state liggen de bloedspiegels die als therapeutisch worden beschouwd tussen 0,5 en 2,5 mg/l; spiegels tussen 0,8 en 1,5 mg/l hebben meestal de beste risico/baten verhouding;

- Omwille van het lange eliminatiehalfleven blijft het therapeutisch effect gedurende meerdere dagen tot meerdere weken na stopzetting van de behandeling aanhouden.

Pediatrische patiënten

- Er werden geen gecontroleerde studies bij kinderen uitgevoerd. De beschikbare beperkte gepubliceerde gegevens bij pediatrische patiënten toonden geen verschillen in vergelijking met volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, maïszetmeel, povidon, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15° tot 25°C) en ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 10, 20 en 60 deelbare tabletten, ziekenhuisverpakking van 250 tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen in de handel zijn 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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02 / 710 54 00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

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

BE048885

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

Datum eerste verlening van de vergunning: 25/10/1967
Datum laatste verlenging: 13/10/2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2025