

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amjodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml zdravila Amjodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 50 mg amjodaronijevega klorida, kar ustreza 46,9 mg amjodarona.

Ena ampula s 3 ml zdravila Amjodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 150 mg amjodaronijevega klorida.

Ena ampula zdravila Amjodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje pri priporočenem redčenju v 250 ml 5-% raztopine glukoze vsebuje koncentracijo 0,6 mg/ml amjodaronijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 22,2 mg benzilalkohola v 1 ml.

Ena ampula s 3 ml vsebuje 66,6 mg benzilalkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bistra, bledorumena sterilna raztopina

pH 3,5–4,5

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Amjodaronijev klorid je indiciran za zdravljenje hude srčne aritmije, kadar druge oblike zdravljenja niso učinkovite ali so kontraindicirane:

- atrijska aritmija, vključno z atrijsko fibrilacijo ali preddvornim migetanjem (flutter),
- aritmije atrioventrikularnega vozla in atrioventrikularna krožeča tahikardija, npr. pojav v obliki Wolff-Parkinson-Whiteovega sindroma,
- življenjsko nevarne ventrikularne aritmije, vključno s perzistentno ali neperzistentno ventrikularno tahikardijo ali epizodami ventrikularne fibrilacije.

Zdravilo Amjodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje se lahko uporabi v primeru, ko je potreben hiter odziv ali kjer peroralno dajanje ni mogoče.

Amjodaronijev klorid je dovoljeno uporabiti pred DC-kardioverzijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti takoj in ga spremljati samo pod nadzorom v bolnišnici oz. s strani specialista.

Amjodaronijev klorid je dovoljeno uporabljati le, če so na voljo naprave za spremljanje srca, defibrilacijo in spodbujanje srca.

Pred začetkom zdravljenja je pri vseh bolnikih, kadar je to potrebno, treba opraviti test delovanja ščitnice.

Odmerjanje

Običajni priporočeni odmerek je 5 mg/kg telesne mase, ki se daje z intravensko infuzijo in traja od 20 minut do 2 uri. Daje se kot razredčena raztopina v 250 ml 5-% glukoze. Temu lahko sledi ponovno infundiranje do odmerka 1200 mg (približno 15 mg/kg telesne mase) v do 500 ml 5-% glukoze na 24 ur, hitrost infundiranja pa se prilagodi glede na klinični odziv (glejte poglavje 4.4).

V izredni klinični situaciji, in po presoji zdravnika, je zdravilo mogoče dati s počasnim intravenskim injiciranjem 150–300 mg v 10–20 ml 5-% glukoze, ki traja najmanj 3 minute. Pred ponovnim postopkom počakajte vsaj 15 minut. Bolnike, ki se na tak način zdravijo z amjodaronijevim kloridom, je treba skrbno spremljati, npr. na oddelku za intenzivno nego (glejte poglavje 4.4).

Preklop z intravenske na peroralno uporabo

Takoj ko je dosežen primeren odziv, je treba sočasno začeti s peroralno terapijo z običajnim začetnim odmerkom (tj. 200 mg trikrat na dan). Amjodaronijev klorid je nato treba postopoma opustiti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost amjodarona pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2. Zaradi prisotnosti benzilalkohola je intravenski Amjodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje kontraindiciran pri novorojenčkih (glejte poglavje 4.3) in ga je treba uporabljati previdno pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Tako kot pri vseh bolnikih je pomembno, da se uporabi najmanjši učinkoviti odmerek. Medtem ko ni dokazov, da bi bile zahteve glede odmerjanja za to skupino bolnikov drugačne, so ti bolniki lahko bolj dovzetni za bradikardijo in okvare pri prevajanju, če se uporabi prevelik odmerek. Posebno pozornost je treba nameniti spremljanju delovanja ščitnice (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Kardiopulmonalno oživljanje

Priporočeni odmerek za ventrikularno fibrilacijo/brezpulzno ventrikularno tahikardijo, ki se ne odziva na defibrilacijo, je 300 mg (ali 5 mg/kg telesne mase), razredčenih v 20 ml 5-% glukoze in hitro injiciranih. Če ventrikularna fibrilacija vztraja, je treba razmisliti o dodatnem 150-mg (ali 2,5 mg/kg telesne mase) IV-odmerku.

Za podatke o inkompatibilnostih glejte poglavje 6.2.

Ledvična in jetra okvara

Čeprav med kroničnim zdravljenjem s peroralnim amjodaronom ni bilo opredeljeno nobeno prilagajanje odmerka za bolnike z nenormalnim delovanjem ledvic ali jeter, je pri starejših bolnikih močno priporočljivo skrbno klinično spremljanje, npr. na oddelku za intenzivno nego.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Z infundiranjem: Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za učinkovino, jod ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (ena

- ampula vsebuje približno 56 mg joda);
- zaradi prisotnosti benzilalkohola je intravenski Amijodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje kontraindiciran pri novorojenčkih;
 - huda respiratorna insuficienca, cirkulacijski kolaps ali huda arterijska hipotenzija; hipotenzija, odpoved srca in kardiomiopatija so prav tako kontraindikacije pri uporabi zdravila Amjodaron hameln 50 mg/ml v obliki bolusne injekcije;
 - znaki nepravilnega delovanja ščitnice ali nepravilno delovanje ščitnice v anamnezi (glejte poglavje 4.2 in 4.4);
 - sinusna bradikardija, sinoatrijski srčni blok in sindrom bolnega sinusa pri bolnikih brez srčnega spodbujevalnika. Pri bolnikih s hudimi motnjami prevajanja (AV-blok visoke stopnje, bifascikularni ali trifascikularni blok) ali sindromom bolnega sinusa, je treba amjodaron uporabljati le na specializiranih oddelkih skupaj s srčnim spodbujevalnikom;
 - sočasno jemanje zdravil, ki podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5);
 - nosečnost in dojenje. Uporaba je dovoljena samo v življenjsko nevarnih okoliščinah, kot je opisano v poglavjih 4.1, 4.4 in 4.6.

Zgoraj navedene kontraindikacije ne veljajo za uporabo amjodaronijevega klorida pri kardiopulmonalnem oživljanju v primeru ventrikularne fibrilacije, ki se ne odziva na električno defibrilacijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsebuje benzilalkohol (22,2 mg/ml).

Benzilalkohol lahko povzroči toksične in alergijske reakcije. Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost s povečanim tveganjem pri majhnih otrocih zaradi kopičenja, ni znana. Dajanje zdravil, ki vsebujejo benzilalkohol, novorojenčkom in nedonošenčkom, je povezano z resnimi neželenimi učinki in usodnim »sindromom lovljenja sape« (simptomi vključujejo izrazit pojav sindroma lovljenja sape, hipotenzije, bradikardije in kardiovaskularnega kolapsa). To zdravilo je kontraindicirano pri novorojenčkih (glejte poglavje 4.3) in ga je treba uporabljati previdno pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti (glejte poglavje 4.2).

Ker benzilalkohol prehaja skozi placento, je treba to zdravilo v nosečnosti uporabljati previdno (glejte poglavje 4.3 in 4.6).

Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki volumni zdravil, ki vsebujejo benzilalkohol, uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

Uporaba:

Amjodaronijev klorid je dovoljeno uporabljati samo na oddelku za intenzivno nego ob stalnem spremljanju (EKG in krvni tlak).

Intravenska infuzija ima pri uporabi prednost pred intravenskim bolusom zaradi svojih hemodinamskih učinkov, ki so večasih povezavi s hitrim injiciranjem (glejte poglavje 4.8). Cirkulacijski kolaps je lahko posledica prehitrega dajanja ali prevelikega odmerka (pri takih bolnikih z bradikardijo je bila uspešna uporaba atropina). Ponavljajoča ali stalna infuzija prek periferne vene lahko povzroči reakcije na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8). Kadar je ponavljajoča ali stalna infuzija pričakovana, je priporočljivo dajanje preko osrednjega venskega katetra.

Amjodaron se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti brizgi in se ne sme hkrati injicirati v isto linijo. Če je treba zdravljenje z amjodaronom nadaljevati, ga je potrebno dati v obliki intravenske infuzije (glejte poglavje 4.2).

Če se Amjodaronijev klorid daje z infuzijo, lahko zmanjša velikost kapljic in bo morda treba prilagoditi hitrost infuzije.

Anestezija (glejte poglavje 4.5): Pred kirurškim posegom je treba anesteziologa obvestiti o tem, da bolnik jemlje amjodaron.

Poročila o kristalizaciji so bila prejeta za Amjodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje:

- Pred dajanjem zdravila preglejte vsako ampulo in preverite, ali vsebuje kristale. Raztopino lahko uporabite le, če je bistra, brez delcev, vsebnik pa je nepoškodovan in še ni bil uporabljen.
- Razmislite o uporabi in-line filtrov kot dodatnem previdnostnem ukrepu.

Srčne bolezni:

Previdnost je potrebna pri bolnikih s hipotenzijo in dekompenzirano kardiomiopatijo ter hudim srčnim popuščanjem (glejte tudi poglavje 4.3).

Amjodaron ima majhen proaritmichen učinek. Poročali so o pojavu novih aritmij ali poslabšanju zdravljenih aritmij, ki so imele včasih smrtni izid. Težko, a pomembno je razlikovati med pomanjkanjem učinkovitosti zdravila in proaritmichnim učinkom, ne glede na to, ali je to povezano s poslabšanjem stanja srca ali ne. Proaritmichni učinki se običajno pojavijo v okviru dejavnikov podaljšanja intervala QT, kot je medsebojno delovanje zdravil in/ali elektrolitske motnje (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Čeprav amjodaron podaljša interval QT, kaže nizko ventrikularno tahikardijo (torsadogeno aktivnost).

Prevelik odmerek lahko povzroči hudo bradikardijo in motnje prevajanja, ki so videti kot idioventrikularni ritem, predvsem pri starejših bolnikih ali pri zdravljenju s kardiotioničnimi glikozidi. V teh primerih je treba zdravljenje z amjodaronijevim kloridom prekiniti. Če je potrebno, je dovoljena uporaba spodbujevalcev beta adrenergičnih receptorjev ali glukagona. Če je bradikardija huda in simptomatska, je zaradi dolge razpolovne dobe amjodarona, treba razmisliti o vstavitvi srčnega spodbujevalnika.

Farmakološko delovanje amjodarona povzroča spremembe EKG: Podaljšanje intervala QT (povezano s podaljšano repolarizacijo) z možnim pojavom U-valov in deformiranih T-valov; te spremembe ne kažejo na toksičnost.

Huda bradikardija in srčni blok

Med uporabo shem s sofosbuvirjem v kombinaciji z amjodaronom so opažali smrtno nevarne primere bradikardije in srčnega bloka.

Bradikardija se je na splošno pojavila v nekaj urah do nekaj dneh, toda opažali so tudi poznejše primere, večinoma do 2 tedna po začetku zdravljenja okužbe z virusom hepatitisa C (HCV).

Med zdravljenjem s shemami, ki vključujejo sofosbuvir, se sme amjodaron uporabljati le, če bolnik drugih antiaritmikov ne prenese ali so kontraindicirani.

Če je sočasna uporaba amjodarona potrebna, je priporočljivo v prvih 48 urah sočasne uporabe nadzorovati delovanja srca v bolnišničnem okolju, nato pa je treba srčni utrip kontrolirati vsak dan ambulantno ali z bolnikovo samokontrolo vsaj prva 2 tedna zdravljenja.

Zaradi dolgega razpolovnega časa amjodarona je treba delovanje srca ustrezno nadzirati, kot je navedeno zgoraj, tudi pri bolnikih, ki so amjodaron nehali prejemati v zadnjih nekaj mesecih in imajo predvideno uvedbo sheme, ki vključuje sofosbuvir.

Vse bolnike, ki prejemajo amjodaron v kombinaciji s shemo, ki vključuje sofosbuvir, je treba opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka. Naročiti jim je treba, naj nujno poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo ti simptomi.

Primarna disfunkcija presadka (PGD - primary graft dysfunction) po presaditvi srca

V retrospektivnih študijah je bila uporaba amjodarona pri prejemnikih presadka pred presaditvijo srca povezana z večjim tveganjem za PGD.

PGD je smrtno nevaren zaplet presaditve srca, ki se kaže kot disfunkcija levega prekata, desnega prekata ali obeh prekatov in se pojavi v prvih 24 urah po presaditveni operaciji in za katerega ni prepoznavnega drugega vzroka (glejte poglavje 4.8). Huda PGD je lahko ireverzibilna.

Pri bolnikih, ki so na čakalnem seznamu za presaditev srca, je treba čim prej pred presaditvijo razmisliti o uporabi nekega drugega antiaritmičnega zdravila.

Splošna anestezija:

Pri bolnikih s splošno anestezijo ali bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke kisika, svetujemo previdnost. Pri bolnikih, ki so jemali amjodaron in imeli splošno anestezijo, so poročali o potencialno hudih zapletih: na atropin rezistentna bradikardija, hipotenzija, motnje prevajanja, zmanjšan minutni volumen srca (glejte poglavje 4.5).

Bolezni endokrinega sistema (glejte poglavje 4.8):

Amjodaron lahko povzroči hipertiroidizem, predvsem pri bolnikih z motnjami delovanja ščitnice v anamnezi ali bolnikih, ki jemljejo oziroma so predhodno jemali peroralni amjodaron. Kadar obstaja sum na motnje delovanja ščitnice, je treba izmeriti raven ultrasenzitivnega tiroideo stimulirajočega hormona (usTSH) v serumu. Pred začetkom zdravljenja je pri vseh bolnikih, kadar je to potrebno, treba opraviti test delovanja ščitnice.

Amjodaron vsebuje jod in lahko zato vpliva na privzem radioaktivnega joda. Izvidi preiskav o delovanju ščitnice (prosti T₃, prosti T₄, usTSH) kljub temu še vedno pokažejo dejansko sliko. Amjodaron zavira periferno pretvorbo tiroksina (T₄) v trijodotironin (T₃) in lahko povzroči izolirane biokemične spremembe (zvečanje serumske vrednosti prostega T₄, vrednosti prostega T₃ pa so nekoliko manjše ali celo normalne) pri klinično evtirotičnih bolnikih. V takih primerih ni razloga za prekinitev zdravljenja, če ni kliničnih ali nadaljnjih bioloških dokazov (usTSH) za bolezen ščitnice.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora (glejte poglavje 4.8):

Napad dispneje ali neproduktivnega kašlja sta lahko povezana s pljučno toksičnostjo, kot je intersticijska pljučnica. Pri uporabi intravenskega amjodarona so v zelo redkih primerih poročali o intersticijski pljučnici. Če obstaja sum na to diagnozo, je treba opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Zdravljenje z amjodaronom je treba ponovno ovrednotiti, saj je intersticijska pljučnica na splošno reverzibilna po zgodnji prekinitvi zdravljenja z amjodaronom in je treba razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.8). Klinični simptomi pogosto minejo v nekaj tednih s počasnejšim radiološkim izboljšanjem in izboljšanjem pljučne funkcije. Pri nekaterih bolnikih se lahko stanje poslabša ne glede na to, da so prekinili jemanje amjodaronijevega klorida. Poročali so o smrtnih primerih zaradi škodljivega delovanja na pljuča.

Zelo redki primeri hudih respiratornih zapletov, včasih s smrtnim izidom, so bili opaženi običajno v obdobju takoj po operaciji (akutni sindrom dihalne stiske pri odraslih); možna je interakcija z visokimi koncentracijami kisika (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (glejte poglavje 4.8):

Huda hepatocelična insuficienca se lahko pojavi v prvih 24 urah po intravenski uporabi amjodarona in je včasih lahko usodna. Zato je takoj po uvedbi amjodarona priporočljivo skrbno spremljanje transaminaz.

Hude bulozne reakcije

Poročali so o smrtno nevarnih ali celo smrtnih kožnih reakcijah, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo simptomi ali znaki SJS ali TEN (npr. napredujoč kožni izpuščaj, pogosto z mehurji ali spremembami na sluznici), je treba zdravljenje z amjodaronom nemudoma končati.

Očesne bolezni (glejte poglavje 4.8)

Če se pojavi zamegljen vid ali zmanjšanje vida, je treba nemudoma opraviti celoten oftalmološki pregled, vključno s fundoskopijo. V primeru, da se pojavi optična nevropatija in/ali optični nevritis, je treba amjodaron ukiniti zaradi možnega napredovanja v slepoto.

Medsebojno delovanje zdravil (glejte poglavje 4.5):

Sočasna uporaba amjodarona ni priporočljiva z naslednjimi zdravili: selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki upočasnijo srčni utrip (verapamil, diltiazem), stimulirajoča odvajala, ki lahko povzročijo hipokaliemijo.

V primeru hipokaliemije sta potrebna korektivni ukrep in spremljanje intervala QT. V primeru pojava »torsade de pointes« dajanje protiaritmičnih zdravil ni dovoljeno; lahko se uvede srčno spodbujanje ali uporabi intravenski magnezij.

Pri sočasnem dajanju amjodarona so poročali o povišanih ravneh flekainida v plazmi. Odmerek flekainida je treba ustrezno zmanjšati in bolnika skrbno spremljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki povzročajo »torsade de pointes« ali podaljšajo interval QT

Med pomembnejšimi zdravili, ki medsebojno delujejo z amjodaronom, so med drugim varfarin, digoksin, fenitoin in zdravila, ki podaljšujejo interval QT.

Kombinirano zdravljenje z naslednjimi zdravili, ki podaljšajo interval QT, je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) zaradi povečanega tveganja za »torsade de pointes«, na primer:

- antiaritmiki iz skupine Ia, npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid,
- antiaritmiki iz skupine III, npr. sotalol, bretilij,
- intravenska injekcija eritromicina, kotrimoksazola ali pentamidina,
- nekateri antipsihotiki, npr. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulpirid in sertindol,
- litij in triciklični antidepresivi, npr. doksepin, maprotilin, amitriptilin,
- nekateri antihistaminiki, npr. terfenadin, astemizol, mizolastin,
- zdravila proti malariji, npr. kinin, metflokin, klorokin, halofantrin,
- moksifloksacin.

Fluorokinoloni

Redko so poročali o podaljšanju intervala QT (s »torsade de pointes« ali brez) pri bolnikih, ki so amjodaron prejeli skupaj s fluorokinoloni. Sočasni uporabi amjodarona in fluorokinolonov se je treba izogibati (sočasno jemanje z moksifloksacinom je kontraindicirano; glejte zgoraj).

Zdravila, ki upočasnjujejo srčni utrip, povzročajo motnje avtomatizma ali prevajanja

Kombinirano zdravljenje z naslednjimi zdravili ni priporočljivo:

- zaviralci beta receptorjev in določeni zaviralci kalcijevih kanalčkov (diltiazem, verapamil); lahko pride do potenciranja negativnih kronotropnih lastnosti in do upočasnitve prevajanja;
- sočasna uporaba amjodarona in shem, ki vključujejo sofosbuvir, lahko povzroči resno simptomatsko bradikardijo. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo spremljanje delovanja srca (glejte poglavje 4.4).
- stimulirajoča odvajala, ki lahko povzročijo hipokaliemijo in s tem povečajo tveganje za pojav »torsade de pointes«; treba je uporabiti druge vrste odvajal;

Pri kombiniranem zdravljenju z naslednjimi zdravili, ki prav tako lahko povzročijo hipokaliemijo in/ali hipomagnezemijo je potrebna previdnost:

- diuretiki,
- sistemski kortikosteroidi,

- tetrakozaktidi,
- intravenski amfotericin B.

Splošna anestezija

Pri bolnikih, ki so jemali amjodaron v splošni anesteziji, so poročali o potencialno hudih zapletih, kot je na atropin rezistentna bradikardija, hipotenzija, motnje prevajanja, zmanjšan minutni volumen srca (glejte poglavje 4.4).

Zelo redki primeri hudih respiratornih zapletov (akutni sindrom dihalne stiske pri odraslih), včasih s smrtnim izidom, so bili opaženi običajno v obdobju takoj po operaciji. Možno je medsebojno delovanje z visokimi koncentracijami kisika (glejte poglavje 4.4).

Vpliv amjodaronijevega klorida na druga zdravila

Amjodaron in/ali njegov presnovek, desetilamjodaron, zavirata CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 in P-glikoprotein ter lahko povečata izpostavljenost njihovih substratov. Zaradi dolge razpolovne dobe amjodarona je medsebojno delovanje mogoče opaziti še nekaj mesecev po prekinitvi jemanja amjodarona.

Substrati P-gp

Amjodaron je zaviralec P-gp. Pričakovati je, da sočasno jemanje substratov P-gp poveča njihovo izpostavljenost.

Digoksin

Uporaba amjodaronijevega klorida pri bolniku, ki že jemlje digoksin, bo povečalo koncentracijo digoksina v plazmi in s tem simptome ter znake, povezane z visokimi ravnmi digoksina; lahko se pojavijo motnje avtomatizma (prekomerna bradikardija), sinergistični učinek na srčni utrip in atrioventrikularno prevajanje. Priporočljiv je kliničen nadzor, nadzor EKG in spremljanje bioloških parametrov, da bi opazili znake toksičnosti kardiotoničnega glikozida, odmerek digoksina pa je treba razpoloviti.

Dabigatran

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi amjodarona in dabigatrana zaradi tveganja za krvavitve. Morda bo treba prilagoditi odmerek dabigatrana glede na oznako.

Substrati CYP2C9

Amjodaron zvišuje plazemske koncentracije substratov CYP 2C9, kot so peroralni antikoagulant (varfarin) in fenitoin, z zaviranjem citokroma P450 2C9.

Varfarin

Odmerek varfarina je treba ustrezno zmanjšati. Priporočljivo je pogostejše spremljanje protrombinskega časa tako med zdravljenjem z amjodaronom kot tudi po njem.

Fenitoin

Odmerek fenitoina je treba zmanjšati, če se pojavijo znaki prekomernega odmerka; morda bo treba izmeriti tudi plazemske ravni.

Substrati CYP2D6

Flekainid

Glede na to, da se flekainid presnavlja v glavnem s CYP 2D6, lahko amjodaron z zaviranjem tega izoencima poveča ravni flekainida v plazmi. Svetujemo zmanjšanje odmerka flekainida za 50 % in pozorno spremljanje bolnika glede pojava neželenih učinkov. V takih primerih je zelo priporočljivo spremljanje ravni flekainida v plazmi.

Substrati CYP P450 3A4

Če se zdravila uporabljajo sočasno z amjodaronom, zaviralcem CYP 3A4, lahko to povzroči višje ravni njihovih plazemskih koncentracij, kar lahko privede do morebitnega povečanja njihove toksičnosti.

- Ciklosporin: ravni ciklosporina v plazmi se lahko 2-kratno povečajo, če ciklosporin uporabljate kombinirano. Zmanjšanje odmerka ciklosporina bo morda potrebno za ohranjanje plazemskih koncentracij znotraj terapevtskega območja.
- Statini: tveganje za mišično toksičnost (npr. rabdomioliza) je povečano pri sočasnem dajanju amjodarona in statinov, ki se presnavljajo s CYP 3A4, kot so simvastatin, atorvastatin in lovastatin. Pri sočasnem jemanju amjodarona je priporočljiva uporaba statina, ki se ne presnavlja s CYP 3A4.
- Ostala zdravila, ki se presnavljajo s citokromom P450 3A4: primeri teh zdravil so lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin in kolhicin.

Medsebojno delovanje s substrati drugih izoencimov preko CYP 450

In vitro raziskave kažejo, da amjodaron lahko zavira tudi CYP 1A2, CYP 2C19 in CYP 2D6 preko njegovega glavnega presnovka. Kadar se daje sočasno, amjodaron lahko zviša plazemsko koncentracijo zdravil, katerih presnova je odvisna od CYP 1A2, CYP 2C19 in CYP 2D6.

Vpliv drugih zdravil na amjodaronijev klorid

Zaviralci CYP3A4 in zaviralci CYP2C8 lahko zavirajo presnovo amjodarona in povečajo njegovo izpostavljenost. Med zdravljenjem z amjodaronom je priporočljivo izogibanje zaviralcem CYP 3A4 (npr. sok grenivke in določena zdravila). Sok grenivke zavira citokrom P450 3A4 in lahko poveča koncentracijo amjodarona v plazmi. Zato se je med zdravljenjem s peroralno uporabo amjodarona treba izogibati uživanju soka grenivke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo so podatki o omejenem številu izpostavljenih nosečnosti. Amjodaron in N-dezmetilamjodaron prehajata skozi pregrado placente in pri novorojenčku dosežeta 10–25 % materine plazemske koncentracije. Med najpogostejše zaplete spadajo zaviranje rasti, prezgodnji porod in motnje delovanja žleze ščitnice pri novorojenčkih. Hipotiroidizem, bradikardija in podaljšan interval QT so bili opaženi pri približno 10 % novorojenčkih. V izoliranih primerih je bila opažena povečana ščitnica ali šum na srcu. Stopnja malformacij ni videti povečana. Vendar pa je treba upoštevati možnost srčnih okvar. Zato uporaba amjodarona med nosečnostjo ni dovoljena, razen če je to nujno potrebno. Pretehtati je treba dejansko tveganje za ponovni pojav življenjsko nevarnih aritmij in morebitne nevarnosti za plod. Zaradi dolge razpolovne dobe amjodarona morajo ženske v rodni dobi nosečnost načrtovati za vsaj pol leta po prenehanju zdravljenja z amjodaronom, da se izognejo izpostavljanju zarodka/ploda v zgodnji nosečnosti.

Dojenje

Znano je, da se učinkovina in presnovek izločata v materino mleko. Če je v času dojenja potrebno zdravljenje ali če je bolnica amjodaron jemala v času nosečnosti, je treba dojenje prekiniti. Uporaba je dovoljena samo v življenjsko nevarnih okoliščinah, kot je opisano v poglavjih 4.1, 4.3 in 4.4.

Plodnost

Povečane ravni luteinizirajočega hormona (LH) in folikle stimulirajočega hormona (FSH) v serumu so po dolgotrajnem zdravljenju opazili pri moških z disfunkcijo testisov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Amjodaronijev klorid lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v povezavi z intravenskim amjodaronijevim kloridom, so infuzijski flebitis, bradikardija in hipotenzija.

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov:

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)	Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$)	Zelo redki ($<1/10\ 000$)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						- Pri bolnikih, ki so jemali amjodaron, so naključno našli granulome kostnega mozga. Njihov klinični pomen ni znan. - Nevtropenija - Agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema					anafilaktični šok	Angionevrotični edem (Quinckejev edem)
Bolezni endokrinega sistema					sindrom neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	- hipertiroidizem, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4), - hipotiroidizem
Psihiatrične motnje		zmanjšanje libida				- delirij (vključno z zmedenostjo) - halucinacije
Bolezni živčevja		ekstrapiramidni tremor	periferna senzorično-motorična nevropatija in/ali miopatija, običajno reverzibilna ob ukinitvi zdravila		- benigna intrakranialna hipertenzija (pseudo-tumour cerebri), - glavobol	
Očesne bolezni	Mikrodepozite na anteriorni površini roženice je mogoče najti pri skoraj vseh bolnikih, so pa običajno omejeni na območje pod zenico. Lahko so povezani z vidnim zaznavanjem barvnega obroča pri bleščeči svetlobi ali z zamegljenim vidom. Običajno izginejo 6–12 mesecev po prenehanju jemanja amjodaronijeve					Optična nevropatija/nevritis, ki lahko napreduje v slepoto (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do <1/1000)	Zelo redki (<1/10 000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
	ga klorida.					
Srčne bolezni		od odmerka odvisna bradikardija			- huda bradikardija (v primerih disfunkcije sinusnih vozlov in pri starejših) ali (redkeje) sinusni zastoj: zaradi tega bo morda treba zdravljenje prekiniti; - pojav novih in poslabšanje obstoječih aritmij, čemur včasih sledi srčni zastoj (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5), - motnje prevajanja (sinoatrijski blok, AV-blok)	»torsade de pointes« (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni		hipotenzija in povečan srčni utrip takoj po injekciji. Na splošno so ti učinki zmerni in prehodne narave. O primerih hude hipotenzije ali šoka so poročali po prevelikem odmerjanju ali prehitrem dajanju (bolusna injekcija).			vročinski oblivi	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					- intersticijska pljučnica ali fibroza, včasih smrtna (glejte poglavje 4.4), - akutni sindrom dihalne stiske pri odraslih, včasih s smrtnim izidom, - bronhospazem in/ali apneja pri bolnikih s hudimi respiratornimi težavami, predvsem pri bolnikih z astmo.	
Bolezni prebavil					navzea	pankreatitis (akutni)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					- blago do zmerno povečanje ravni transaminaze (1,5-do 3-kratnik	

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do <1/1000)	Zelo redki (<1/10 000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
					normalne vrednosti) na začetku zdravljenja, kar je pogosto prehodne narave in spontano preneha po zmanjšanju odmerka; - akutne motnje delovanja jeter, s povečano serumsko transaminazo in/ali zlatenico, vključno z odpovedjo jeter, ki ima včasih smrtni izid (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja		ekcem			Potenje	- urtikarija, - hude kožne reakcije, npr. toksična epidermalna nekroliza (TEN)/Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), bulozni dermatitis in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						bolečina v hrbtu
Motnje reprodukcije in dojk						Zmanjšanje spolnega nagona
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		na mestu injiciranja ali infundiranja: bolečina, eritem, edem, nekroza, ekstravazacija, infiltracija, vnetje, induracija, tromboflebitis, flebitis, celulitis, okužba, spremembe pigmentacije		pomožna snov benzilalkohol lahko povzroči preobčutljivostne reakcije		
Poškodbe, zastrupitve in						Primarna disfunkcija

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do <1/1000)	Zelo redki (<1/10 000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
zapleti pri posegih						presadka po presaditvi srca (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o nekaj redkih primerih z različnimi kliničnimi simptomi, ki so kazali na preobčutljivostne reakcije: vaskulitis, zmanjšano delovanje ledvic s povišanimi ravnmi kreatinina, trombocitopenija, anafilaksija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov v zvezi s prevelikim odmerjanjem intravenskega amjodarona.

V primerih akutnega prevelikega odmerjanja ali prehitre intravenske administracije se lahko pojavijo med drugim: navzea, bruhanje, konstipacija, potenje, bradikardija in podaljšan interval QT. V primeru prevelikega odmerka je pričakovati začetek hipotenzije, srčni blok in »torsade de pointes«. V redkih primerih se pojavi hipertiroidizem.

V primeru prevelikega odmerka je treba opraviti podaljšano spremljanje z EKG. Razmisliti je treba o sprejemu na oddelek za intenzivno nego. Hipotenzijo je mogoče zdraviti z infuzijo tekočine ali vazopresornih sredstev. Lahko je indicirana uporaba alfa- ali beta-adrenergičnih zdravil ali začasno srčno spodbujanje. Izogibati se je treba uporabi antiaritmikov iz skupine Ia in III, saj so povezana s podaljšanjem intervala QT in induciranjem »torsade de pointes«. Nadaljnje zdravljenje mora biti podporno in simptomatsko.

Amjodarona in njegovih presnovkov ni mogoče dializirati.

Zaradi farmakokinetike amjodarona je priporočljivo primerno in podaljšano spremljanje bolnika, zlasti stanje njegovega srca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, antiaritmiki skupine III

Oznaka ATC: C01BD01

Amjodaron je derivat dijodiranega benzofurana, razvrščen pa je med antiaritmike skupine III zaradi svoje sposobnosti, da podaljša trajanje srčnega akcijskega potenciala tako pri atrijskih kot ventrikularnih miocitih zaradi zaviranja kanalčkov K^+ v srcu (predvsem hitro komponento zakasnjene izravnalnega toka ionov K^+ , IKr). Na ta način podaljšuje refrakturno obdobje akcijskega potenciala, kar ima za posledico zavrtje ektopij in ponavljajočih se aritmij, ter podaljšanje QTc intervala na EKG. Poleg tega amjodaron blokira tudi tokove ionov Na^+ v srcu (učinek skupine I) in tokove ionov Ca^{2+} (učinek skupine IV). Ta zadnji način delovanja ima lahko za posledico upočasnitev prevajanja preko sinoatrijskih in atrioventrikularnih vozlov.

Zdi se, da med dolgotrajnim dajanjem amjodaron zavira prehajanje ionskih kanalčkov iz endoplazemskega retikuluma v plazemsko membrano v srčnih miocitih, ti učinki pa lahko prispevajo k elektrofiziološkim aktivnostim amjodarona v srcu pri kroničnem dajanju.

Poleg tega je amjodaron nekompetitiven antagonist tako β - kot tudi α -adrenoceptorjev in ima zato hemodinamske učinke: razširitev koronarnih arterij in periferno vazodilatacijo, kar vodi k zmanjšanju sistemskega krvnega tlaka. Negativne inotropne, negativne kronotropne in negativne dromotropne učinke sprožajo antagonistični učinki na β -adrenergičnih receptorjih, ki jih sproži amjodaron.

Nekateri učinki amjodarona so primerljivi s hipotiroidizmom, kar je lahko posledica zavrtja sinteze ščitničnega hormona. Amjodaron je močan zaviralec aktivnosti jodotironin- 5'-monodejodinaze (glavni encim, ki pretvarja T4 v T3). Pri podganah so opazili povečanje serumske koncentracije tiroid stimulirajočega hormona (TSH), tiroksina (T4) in reverznega trijodotironina (rT3), in zmanjšanje koncentracij trijodotironina (T3) v serumu, kar je posledica zaviranja dejodinacije T4 v T3. Ta protiščitnična delovanja amjodarona bi lahko dodatno prispevala k njegovim elektrofiziološkim učinkom na srce.

Najpomembnejši presnovek N-desetilamjodaron ima podobne učinke na elektrofiziologijo v srcu kot sam amjodaron.

Varnost in učinkovitost intravenske uporabe amjodarona pri bolnikih z zaustavitvijo srca zunaj bolnišnice, do katere je prišlo zaradi na šok odporne ventrikularne fibrilacije, so ocenjevali v dveh dvojno slepih študijah: študija ARREST, v kateri so primerjali amjodaron in placebo, in študija ALIVE, v kateri so primerjali amjodaron in lidokain. Primarni opazovani dogodek v obeh študijah je bilo število bolnikov, ki so preživeli do sprejetja v bolnišnico.

V študiji ARREST je 504 bolnikov (z zaustavitvijo srca zunaj bolnišnice, do katere je prišlo zaradi ventrikularne fibrilacije ali ventrikularne tahikardije brez pulza, ki se ni odzivala na tri ali več šokov, poslanih z defibrilatorja, in na adrenalin) prejelo 300 mg amjodarona, razredčenega v 20 ml 5-% glukoze, ki so ga hitro injicirali v periferno veno (246 bolnikov), ali skupino, ki je prejela placebo (258 bolnikov). Od 197 bolnikov (39 %), ki so preživeli do sprejetja v bolnišnico, je amjodaron pomembno povečal možnosti uspeha oživljanja in sprejetja v bolnišnico: za 44 % v skupini, ki je prejela amjodaron, in za 34 % v skupini, ki je prejela placebo ($p = 0,03$). Po prilagoditvi glede na druge neodvisne napovedovalce izida, je prilagojeno razmerje verjetnosti za preživetje do sprejetja v bolnišnico v skupini, ki je prejela amjodaron, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, znašalo 1,6 (95-% interval zaupanja, 1,1 do 2,4; $p = 0,02$). V skupini, ki je prejela amjodaron, je več bolnikov kot v skupini, ki je prejela placebo, potrebovalo zdravljenje zaradi hipotenzije (59 % proti 25 %, $p = 0,004$) ali zaradi bradikardije (41 % proti 25 %, $p = 0,004$).

V študiji ALIVE je 347 bolnikov (z ventrikularno fibrilacijo, ki se ni odzivala na tri ali več defibrilacijskih šokov, adrenalin in drugi defibrilacijski šok, ali s ponovitvijo ventrikularne fibrilacije po prvi uspešni defibrilaciji) prejelo amjodaron (5 mg/kg) ali lidokain (1,5 mg/kg). Amjodaron je pomembno povečal možnosti uspeha oživljanja in sprejetja v bolnišnico: 22,8 % v skupini, ki je prejela amjodaron (41 od 180 bolnikov), v primerjavi z 12 % v skupini, ki je prejela lidokain (20 od 167 bolnikov; $p = 0,009$). Po prilagoditvi glede na druge dejavnike, ki bi lahko vplivali na verjetnost preživetja, je prilagojeno razmerje verjetnosti za preživetje do sprejetja v bolnišnico v skupini, ki je prejela amjodaron, v primerjavi s skupino, ki je prejela lidokain, znašalo 2,49 (95-% interval

zaupanja, 1,28 do 4,85; $p = 0,007$). Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do srčnega zastoja po uporabi začetnega, v raziskavi uporabljenega zdravila, je bil po defibrilaciji pomembno večji v skupini bolnikov, ki je prejela lidokain (28,9 %), kot v skupini bolnikov, ki je prejela amjodaron (18,4 %; $p = 0,04$).

Pediatrična populacija:

Na voljo ni kontroliranih pediatričnih študij.

V objavljenih študijah so varnost amjodarona ocenjevali na 1118 pediatričnih bolnikih z različnimi aritmijami. V pediatričnih kliničnih preskušanjih so uporabili naslednje odmerke:

Peroralno

- Začetni odmerek: 10 do 20 mg/kg/dan za 7 do 10 dni (ali 500 mg/m²/dan, izraženo na kvadratni meter).
- Vzdrževalni odmerek: uporabi se najmanjši učinkovit odmerek; glede na posameznikov odziv je odmerek 5 do 10 mg/kg/dan (ali 250 mg/m²/dan, izraženo na kvadratni meter).

Intravensko

- Začetni odmerek: 5 mg/kg telesne mase v času 20 minut do 2 ure.
- Vzdrževalni odmerek: 10 do 15 mg/kg/dan v času nekaj ur do nekaj dni.

Če je potrebno, se lahko sočasno uvede peroralno zdravljenje z običajnim začetnim odmerkom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Amjodaron ima nizko hitrost izločanja in opazno afiniteto za tkivo. Absorpcija amjodaronijevega klorida iz gastrointestinalnega trakta po peroralnem dajanju je 50 %. Po enkratnem odmerku so plazemske ravni dosežene v 3 do 7 urah. Kopičenje amjodarona v miokardnem tkivu je potrebno zaradi njegove terapevtske učinkovitosti. Terapevtske učinke je pričakovati po nekaj dneh do dveh tednih, odvisno od nasičenosti odmerka.

Intravensko dajanje

Po injiciranju se največji učinek doseže po 15 minutah. Zatem se v obdobju 4 ur porazdeli v tkivo, plazemska raven pa hitro upade.

Za doseganje nasičenosti v tkivu je treba nadaljevati intravensko ali peroralno dajanje. V fazi doseganja nasičenosti se amjodaron kopiči predvsem v maščobnem tkivu, stanje ravnovesja pa je doseženo v obdobju od enega do več mesecev.

Zaradi opisanih lastnosti amjodarona začnemo zdravljenje z priporočenimi (nasičevalnimi) odmerki, da čim hitreje dosežemo nasičenost tkiv, kar je nujno za terapevtski učinek..

Amjodaronijev klorid ima dolgo razpolovno dobo, ki se med posamezniki razlikuje, in sicer traja od 20 do 100 dni.

Glavna pot izločanja je preko jeter in žolča. 10 % učinkovine se izloči preko ledvic.

Zaradi nizke stopnje izločanja skozi ledvice običajne odmerke lahko prejemajo tudi bolniki z ledvično insuficienco.

Po prenehanju jemanja se amjodaron več mesecev izloča z blatom.

Pediatrična populacija:

Na voljo ni kontroliranih pediatričnih študij. Omejeni razpoložljivi objavljeni podatki pri pediatričnih bolnikih ne kažejo razlik v primerjavi z odraslimi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah kronične toksičnosti je amjodaron povzročil boleznj pljuč (fibroza, fosfolipidoza, pri hrčkih, podganah in psih). Zdi se, da je toksičnost za pljuča posledica nastajanja radikalov in motnje proizvodnje celične energije. Poleg tega je amjodaron pri podganah povzročil okvaro jeter. Kar zadeva vidike genotoksičnosti so izvedli *in vitro* Amesov test in *in vivo* test na mikronukleusih kostnega mozga pri miših. Pri obeh raziskavah so dobili negativne rezultate.

V dve leti trajajoči študiji kancerogenosti na podganah je amjodaron povečal število folikularnih tumorjev ščitnice (adenomi in/ali karcinomi) s klinično pomembno izpostavljenostjo pri obeh spolih.

Ker so bili rezultati mutagenosti negativni, je za indukcijo te vrste tumorja predpostavljen epigenetski in ne genotoksični mehanizem delovanja. Pri miših karcinomi niso bili opaženi, je bila pa opažena folikularna hiperplazija ščitnice, povezana z odmerkom. Učinki na ščitnico pri podganah in miših so najverjetneje posledica učinkov amjodarona na sintezo in/ali sproščanje ščitničnih hormonov. Za uporabo pri človeku je pomembnost teh ugotovitev majhna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 80 (E433)
benzilalkohol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Amjodaronijev klorid se ne sme mešati s fiziološko raztopino in se lahko daje le v 5-% raztopini glukoze.

Ob prisotnosti amjodarona lahko pri uporabi opreme za dajanje, ki vsebuje sredstva za mehčanje, kot je DEHP (bis(2-etilheksil)ftalat), pride do prodiranja DEHP v raztopino. Da se zmanjša izpostavljenost bolnika DEHP, je treba razredčene raztopine amjodarona za infundiranje dajati s pomočjo kompletov, ki ne vsebujejo DEHP, na primer poliolefinskih (PE, PP) ali steklenih kompletov. Infuzijam amjodarona se ne sme dodajati nobeno drugo sredstvo.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte ampule: 2 leti

Pripravljene raztopine:

Kemična in fizikalna stabilnost za uporabo sta bili dokazani za obdobje 24 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba to zdravilo uporabiti takoj.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, sta čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno naj čas ne bi bil daljši od 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bila razredčitev opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Ena zložljiva škatla vsebuje 5-ml prozorne steklene ampule tipa I, s 3 ml sterilnega koncentrata.

Velikosti pakiranja:

5, 10 × 5-ml ampule

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Poročila o kristalizaciji so bila prejeta za Amjodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje. Pred uporabo je sterilni koncentrat treba vizualno pregledati ter se prepričati, da

je bister, ne vsebuje delcev in ni obarvan, prav tako pa je treba preveriti neoporečnost vsebnika. Raztopino se lahko uporabi samo, če je bistra, brez delcev in je vsebnik nepoškodovan in še ni bil uporabljen. Razmislite o uporabi in-line filtrov kot dodatnem previdnostnem ukrepu.

Pred dajanjem v obliki intravenske infuzije je treba zdravilo Amjodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje v skladu z navodili razredčiti s 5-% raztopino glukoze. Ena ampula zdravila Amjodaron hameln 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje pri priporočenem redčenju v 250 ml 5-% raztopine glukoze vsebuje koncentracijo 0,6 mg/ml amjodaronijevega klorida.

Uporabite 5 mg na kilogram telesne mase v 250 ml 5-% raztopine glukoze, odmerjanje naj poteka od 20 minut do 2 uri.

Zaradi stabilnosti raztopine ne uporabite koncentracij, nižjih od 300 mg na 500 ml in v infuzijsko tekočino ne dodajajte drugih zdravil (glejte poglavje 4.2).

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02486/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 10. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 09. 2022