

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml lijeka Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 50 mg amiodaronklorida što odgovara 46,9 mg amiodarona.

Svaka ampula s 3 ml lijeka Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 150 mg amiodaronklorida.

Jedna ampula lijeka Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju razrijeđen prema preporuci u 250 ml 5 %-tne otopine glukoze rezultira koncentracijom amiodaronklorida od 0,6 mg/ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml lijeka sadrži 22,2 mg benzilnog alkohola.

Jedna ampula od 3 ml sadrži 66,6 mg benzilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za injekciju i infuziju.

Bistra blijedožuta sterilna otopina.

pH 3,5 – 4,5

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Amiodaronklorid indiciran je za liječenje ozbiljnih srčanih aritmija, u slučajevima kada ostale terapije nisu učinkovite ili su kontraindicirane:

- atrijska aritmija, uključujući fibrilaciju ili undulaciju atrijske
- AV nodalne aritmije i AV kružne tahikardije, npr. kao manifestacija Wolff-Parkinson-Whiteovog sindroma
- po život opasne ventrikularne aritmije, uključujući perzistentne ili neperzistentne ventrikularne tahikardije ili epizode ventrikularne fibrilacije.

Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju može se upotrijebiti kada je potrebna brza reakcija ili kada nije moguća peroralna primjena.

Amiodaronklorid može se upotrijebiti prije kardioverzije istosmjernom strujom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i pratiti samo pod bolničkim ili stručnim liječničkim nadzorom.

Amiodaronklorid može se upotrebljavati samo kada postoji oprema za praćenje srca, defibrilaciju i elektrostimulaciju srca.

Prema potrebi, kod svih bolesnika treba ispitati funkciju štitne žlijezde prije davanja terapije.

Doziranje

Standardna preporučena doza je 5 mg/kg tjelesne težine primijenjena intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 20 minuta do 2 sata. Dozu treba primijeniti u obliku razrijeđene otopine u 250 ml 5 %-tne glukoze. Nakon toga može slijediti ponovljena infuzija s do 1200 mg (približno 15 mg/kg tjelesne težine) u najviše 500 ml 5 %-tne glukoze tijekom 24 sata, a brzinu infuzije treba prilagoditi na temelju kliničkog odgovora (vidjeti dio 4.4).

U slučaju iznimne kliničke hitnosti lijek se može, prema odluci liječnika, dati i kao spora intravenska injekcija od 150 do 300 mg u 10 do 20 ml 5 %-tne glukoze tijekom najmanje 3 minute. To se ne smije ponoviti najmanje 15 minuta. Bolesnike liječene na taj način amiodaronkloridom treba pažljivo motriti, npr. u jedinici intenzivnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijelaz s intravenske na peroralnu terapiju

Čim se dobije odgovarajući odgovor, potrebno je istovremeno započeti peroralnu terapiju pri uobičajenoj udarnoj dozi (npr. 200 mg tri puta dnevno). Primjenu amiodaronklorida treba zatim postupno prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost amiodarona u djece i adolescenata. Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 i 5.2. Zbog prisutnosti benzilnog alkohola, intravenska primjena lijeka Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju kontraindicirana je u novorođenčadi (vidjeti dio 4.3) i mora se koristiti s oprezom u dojenčadi i djece do 3 godine starosti (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Kao i kod svih bolesnika, važno je da se upotrijebi najmanja učinkovita doza. Iako nema dokaza o potrebi drukčijeg doziranja za ovu skupinu bolesnika, oni mogu biti podložniji bradikardiji i poremećajima provodljivosti ako se primijeni previsoka doza. Posebnu pozornost treba obratiti na praćenje funkcije štitne žlijezde (vidjeti dio 4.3, 4.4 i 4.8).

Kardiopulmonalna reanimacija

Preporučena doza za ventrikularnu fibrilaciju / ventrikularnu tahikardiju bez pulsa otpornu na defibrilaciju iznosi 300 mg (ili 5 mg/kg tjelesne težine) razrijeđeno u 20 ml 5 %-tne glukoze i brzo injicirano. Ako ventrikularna fibrilacija ustraje, može se uzeti u obzir davanje dodatne IV doze od 150 mg (ili 2,5 mg/kg tjelesne težine).

Vidjeti dio 6.2 za informacije o inkompatibilnostima.

Oštećenje jetre i bubrega

Iako tijekom liječenja kronične bolesti oralnom primjenom amiodarona nije definirano prilagođavanje doze za bolesnike s abnormalnostima bubrega ili jetre, razborito je pažljivo praćenje starijih bolesnika, npr. u jedinici intenzivnog liječenja.

Način primjene

Intravenska uporaba.

Infuzijom: Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, jod ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. (Jedna ampula sadrži približno 56 mg joda.)
- Zbog prisutnosti benzilnog alkohola, intravenska primjena lijeka Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju kontraindicirana je u novorođenčadiz.
- Ozbiljno respiratorno zatajenje, cirkulatorni kolaps ili teška arterijska hipotenzija; hipotenzija, zatajenje srca i kardiomiopatija također su kontraindikacije kada se Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml upotrebljava kao bolus injekcija.
- Dokaz ili anamneza disfunkcije štitne žlijezde (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
- Sinusna bradikardija, sinus-atrijski srčani blok i sindrom poremećaja sinus-atrijskog čvora u bolesnika bez elektrostimulatora srca. Kod bolesnika s teškim poremećajima provodljivosti (AV blok visokog stupnja, bifascikularni ili trifascikularni blok) ili bolesti sinusnog čvora, amiodaron se može upotrebljavati samo u specijaliziranim jedinicama zajedno s elektrostimulatorom srca.
- Istodobna upotreba lijekova koji produljuju QT-interval (vidjeti dio 4.5).
- Trudnoća i dojenje. Upotreba je dopuštena samo u posebnim okolnostima opasnim po život kako je navedeno u dijelovima 4.1, 4.4 i 4.6.

Gore navedene kontraindikacije ne odnose se na upotrebu amiodaronklorida za kardiopulmonalnu reanimaciju ventrikularne fibrilacije otporne na šok.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sadrži benzilni alkohol (22,2 mg/ml).

Benzilni alkohol može izazvati toksičnu i alergijsku reakciju.

Najmanja količina benzilnog alkohola u kojoj se može javiti toksičnost je nepoznata s povećanim rizikom u mlađe djece zbog akumulacije. Primjena lijekova koji sadrže benzilni alkohol u novorođenčadi ili nedonoščadi povezana je sa ozbiljnim štetnim događajima i smrtonosnim „sindromom nedostatka zraka“ (engl. *gasping syndrome*) (simptomi uključuju brzi početak sindroma nedostatka zraka, hipotenziju, bradikardiju i kardiovaskularni kolaps). Ovaj lijek je kontraindiciran u novorođenčadi (vidjeti dio 4.3) i mora se koristiti s oprezom u dojenčadi i djece do 3 godine starosti (vidjeti dio 4.2).

Budući da benzilni alkohol može prijeći u posteljicu, ovaj lijek treba oprezno upotrebljavati tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Velike količine lijekova koji sadrže benzilni alkohol treba koristiti s oprezom i samo ako je potrebno, osobito kod osoba s oštećenjem jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Primjena:

Amiodaronklorid smije se upotrebljavati samo u jedinicama posebne njege pod neprestanim nadzorom (EKG i krvni tlak).

Intravenskoj infuziji daje se prednost pred intravenskim bolusom zbog hemodinamičkih učinaka koji se ponekad povezuju se brzim injiciranjem (vidjeti dio 4.8). Cirkulatorni kolaps može se ubrzati prebrzom primjenom ili predoziranjem (u takvih bolesnika s prisutnom bradikardijom uspješno se primjenjuje atropin). Ponovljena ili kontinuirana infuzija putem perifernih vena može izazvati reakcije na mjestu uboda (vidjeti dio 4.8). Kada se očekuje ponovljena ili kontinuirana infuzija, preporučuje se primjena centralnim venskim kateterom.

Amiodaron se ne smije miješati sa ostalim pripravcima u istoj štrcaljki i ne smije se injicirati sa ostalim pripravcima u istoj liniji. Ako se liječenje amiodaronom treba nastaviti, to treba biti putem intravenske infuzije (vidjeti dio 4.2).

Kada se primjenjuje infuzijom, amiodaronklorid može smanjiti veličinu kapi i, ako je potrebno, treba prilagoditi brzinu infuzije.

Anestezija (vidjeti dio 4.5): Prije operacije, anesteziologa treba obavijestiti da bolesnik uzima amiodaron.

Primljeni su izvještaji o kristalizaciji za Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju:

- Pregledajte svaku ampulu i provjerite ima li kristalnog sadržaja prije primjene. Otopinu treba koristiti samo ako je bistra, bez čestica i ako je spremnik neoštećen i netaknut.
- Razmotrite korištenje in-line filtera kao dodatnu mjeru predostrožnosti.

Srčani poremećaji:

Potreban je oprez kod bolesnika s hipotenzijom i dekompenziranom kardiomiopatijom te teškim zatajenjem srca (također vidjeti dio 4.3).

Amiodaron ima nizak proaritmijski učinak. Prijavljen je početak novih aritmija ili pogoršanje liječenih aritmija, ponekad sa smrtonosnim ishodom. Važno je, ali teško razlikovati nedostatak djelotvornosti lijeka od proaritmijskog učinka, bez obzira na to je li to povezano s pogoršanjem stanja srca ili nije. Proaritmijski učinci općenito se javljaju u kontekstu faktora produljenja QT-intervalu kao što je interakcija lijekova i/ili poremećaji elektrolita (vidjeti dio 4.5 i 4.8). Usprkos produljenju QT-intervalu, amiodaron pokazuje nisku torsadogenu aktivnost.

Previsoka doza može izazvati tešku bradikardiju i poremećaje provodljivosti s pojavom idioventrikularnog ritma, posebno kod starijih bolesnika ili tijekom terapije srčanim glikozidima. U tim okolnostima, liječenje amiodaronkloridom potrebno je prekinuti. Ako je potrebno, mogu se dati beta-adrenostimulansi ili glukagon. Zbog dugog poluvijeka amiodarona, ako je bradikardija teška i simptomatska, u obzir treba uzeti ugradnju elektrostimulatora srca.

Farmakološko djelovanje amiodarona potiče promjene na EKG-u: produljenje QT-intervalu (povezano je produljenom repolarizacijom) s mogućim razvojem U-valova i deformiranih T-valova; te promjene ne odražavaju toksičnost.

Teška bradikardija i zastoj srca nakon sofosbuvira

Po život opasne bradikardije i zastoj srca primijećeni su kada se režimi koji sadrže sofosbuvir koriste u kombinaciji s amiodaronom.

Bradikardija se općenito javljala u roku od nekoliko sati do dana, ali kasnije slučajevi su uglavnom primijećeni do 2 tjedna nakon početka liječenja hepatitisa C.

Amiodaron se smije upotrebljavati u bolesnika na režimu koji sadrži sofosbuvir samo kada se drugi tretmani antiaritmije ne podnose ili su kontraindicirani.

Ako se istodobna primjena amiodarona smatra nužnom, preporuča se bolesnike podvrgnuti nadzoru srca tijekom prvih 48 sati istovremene primjene, a nakon toga bi se svakodnevno tijekom najmanje prva dva tjedna liječenja trebao provoditi nadzor u ambulanti ili samokontrolom pulsa.

Zbog dugog poluvijeka eliminacije amiodarona, praćenje srca kao što je gore navedeno, trebalo bi provoditi i kod bolesnika koji su prekinuli primjenu amiodarona u posljednjih nekoliko mjeseci i koji će započeti sa režimom koji sadrži sofosbuvir.

Sve bolesnike koji primaju amiodaron u kombinaciji s režimom koji sadrži sofosbuvir treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog zastoja, te im savjetovati da hitno zatraže liječničku pomoć ukoliko osjete neki od simptoma.

Primarna disfunkcija grafta (PDG) nakon transplantacije srca

U retrospektivnim studijama, primjena amiodarona kod primatelja transplantata prije transplantacije srca bila je povezana s povećanim PDG rizikom.

PDG je po život opasna komplikacija transplantacije srca koja se manifestira disfunkcija lijevog, desnog ili biventrikularnog sustava koja se javlja u prva 24 sata od operacije transplantacije za koju ne postoji sekundarni uzrok koji se može identificirati (vidjeti dio 4.8). Teški PDG može biti nepovratan.

Za pacijente koji se nalaze na listi čekanja za transplantaciju srca treba razmotriti mogućnost uporabe alternativnog antiaritmika što je ranije moguće prije transplantacije.

Opća anestezija:

Preporučuje se oprez kod bolesnika koji se podvrgavaju općoj anesteziji ili primaju terapiju s visokim dozama kisika. Prijavljene su potencijalno teške komplikacije u bolesnika koji uzimaju amiodaron i podvrgavaju se općoj anesteziji: bradikardija koja ne reagira na atropin, hipotenzija, poremećaji provodljivosti, smanjeni minutni volumen srca (vidjeti dio 4.5).

Endokrini poremećaji (vidjeti dio 4.8):

Amiodaron može izazvati hipertireozu, posebno u bolesnika s osobnom anamnezom poremećaja štitne žlijezde ili bolesnika koji uzimaju ili su uzimali amiodaron oralno. Treba izmjeriti razinu vrlo osjetljivog tiroid stimulirajućeg hormona (usTSH) u serumu kada se sumnja na poremećaj funkcije štitne žlijezde. Prema potrebi, kod svih bolesnika treba ispitati funkciju štitne žlijezde prije davanja terapije.

Amiodaron sadrži jod i stoga može utjecati na aktivni unos radioaktivnog joda. Međutim, ispitivanja funkcije štitne žlijezde (slobodni-T₃, slobodni-T₄, usTSH) i dalje su podložna tumačenju. Amiodaron blokira perifernu konverziju tiroksina (T₄) u trijodtironin (T₃) i može izazvati izolirane biokemijske promjene (povećanje slobodnog-T₄ u serumu, a slobodni-T₃ je neznatno smanjen ili čak normalan) u klinički eutiroidnih bolesnika. Nema razloga da se u takvim slučajevima prekine liječenje amiodaronom ako nema kliničkih ili daljnjih bioloških (usTSH) dokaza bolesti štitne žlijezde.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (vidjeti dio 4.8):

Pojava dispneje ili neproduktivnog kašlja može biti povezana s plućnom toksičnošću kao što je intersticijski pneumonitis. Kod intravenske primjene amiodarona prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi intersticijskog pneumonitisa. Kada se sumnja na dijagnozu, treba izvršiti rendgensko snimanje prsnog koša. Terapiju amiodaronom treba ponovno procijeniti budući da je intersticijski pneumonitis općenito reverzibilan nakon ranog prekida primjene amiodarona, a u obzir treba uzeti terapiju kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8). Klinički simptomi često se povlače unutar nekoliko tjedana nakon čega slijedi sporije radiološko poboljšanje i poboljšanje funkcije pluća. Kod nekih bolesnika može doći do pogoršanja bez obzira na prekid primjene amiodaronklorida. Prijavljeni su slučajevi toksičnosti za pluća sa smrtnim ishodom.

Vrlo rijetki slučajevi teških respiratornih komplikacija, ponekad sa smrtnim ishodom, opaženi su obično u razdoblju neposredno nakon operacije (sindrom akutnog respiratornog distresa kod odraslih); moguća interakcija s visokom koncentracijom kisika može na to utjecati (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Poremećaji jetre i žuči (vidjeti dio 4.8):

Do ozbiljne hepatocelularne insuficijencije može doći unutar prva 24 sata od IV primjene amiodarona, a ponekad može imati smrtni ishod. Stoga se preporučuje pomno praćenje transaminaza čim krene primjena amiodarona.

Teške bulozne reakcije:

Kožne reakcije opasne po život, ili čak fatalne: Stevens-Johnson sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.8). Ako su prisutni simptomi ili znakovi SJS, TEN (npr. progresivni kožni osip s mjehurićima ili lezijama sluznice), liječenje amiodaronom treba odmah prekinuti.

Poremećaji vida (vidjeti dio 4.8.)

Ako se pojavi zamućeni ili smanjeni vid, treba odmah izvršiti cjeloviti oftalmološki pregled, uključujući fundoskopiju. Pojava optičke neuropatije i/ili optičkog neuritisa zahtjeva prekid liječenja amiodaronom zbog potencijalne progresije sljepoće.

Interakcije s lijekovima (vidjeti dio 4.5):

Ne preporučuje se istodobna upotreba amiodarona sa sljedećim lijekovima: beta blokatori, inhibitori kalcijevih kanala za snižavanje srčane frekvencije (verapamil, diltiazem), stimulirajući laksativi koji mogu izazvati hipokalijemiju.

U slučaju hipokaliemije, potrebno je poduzeti korektivne radnje i pratiti QT-interval. U slučaju torsade de pointes ne smiju se davati antiaritmici; može se uspostaviti elektrostimulacija i može se primjenjivati magnezij intravenski.

Uz primjenu zajedno s amiodaronom prijavljene su povećane razine flekainida u plazmi. Dozu flekainida treba smanjiti u skladu s tim, a bolesnika treba pomno nadzirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji induciraju „Torsade de Pointes“ ili produljuju QT-interval

Neki od važnijih lijekova koji imaju interakciju s amiodaronom uključuju varfarin, digoksin, fenitoin i druge lijekove koji produljuju QT-interval.

Kontraindicirana je kombinirana terapija sa sljedećim lijekovima koji produljuju QT-interval (vidjeti dio 4.3) zbog povećanog rizika od torsade de pointes, na primjer:

- Antiaritmici skupine Ia npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid;
- Antiaritmici skupine III, npr. sotatol, bretilij;
- intravenski eritromicin, kotrimoksazol ili injekcija pentamidina;
- neki antipsihotici, npr. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulprid i sertindol;
- litij i triciklički antidepresivi, npr. doksepin, maprotilin, amitriptilin;
- neki antihistaminici, npr. terfenadin, astemizol, mizolastin;
- antimalarici, npr. kinin, meflokin, klorokin, halofantrin;
- moksifloksacin.

Fluorokinoloni

Rijetko su prijavljeni slučajevi produljenja QTc-interval, sa ili bez torsade de pointes, u bolesnika koji su uzimali amiodaron s fluorokinolonima. Potrebno je izbjegavati istodobnu upotrebu amiodarona s fluorokinolonima (istodobna upotreba s moksifloksacinom je kontraindicirana, vidjeti gore).

Lijekovi koji usporavaju srčanu frekvenciju, izazivajući poremećaje automatizma ili provodljivosti

Kombinirana terapija sa sljedećim lijekovima nije preporučena:

- Beta blokatori i neki inhibitori kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil); može doći do potencijacije negativnih kronotropnih svojstava i učinka usporavanja provodljivosti.
- Sofosbuvir: Istodobna primjena amiodarona sa režimom koji sadrži sofosbuvir može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije. Ako se istovremena primjena ne može izbjeći, preporučuje se nadzor srca (vidjeti dio 4.4).
- Stimulirajući laksativi koji mogu izazvati hipokaliemiju čime se povećava rizik za „torsade de pointes“, potrebno je upotrebljavati ostale vrste laksativa.

Kombiniranu terapiju sa sljedećim lijekovima koja također može izazvati hipokaliemiju i/ili hipomagnezemiju treba uzeti u obzir s oprezom:

- diuretici,
- sistemski kortikosteroidi,
- tetrakozaktid,
- intravenska primjena amfotericina B.

Opća anestezija

Potencijalno teške komplikacije kao što su bradikardija koja ne reagira na atropin, hipotenzija, poremećaji provođenja, smanjeni minutni volumen srca, prijavljene su kod bolesnika koji su uzimali amiodaron i koji su podvrgnuti općoj anesteziji (vidjeti dio 4.4).

Obično u razdoblju neposredno nakon operacije, opaženi su vrlo rijetki slučajevi teških respiratornih komplikacija (sindrom akutnog respiratornog distresa kod odraslih), ponekad sa smrtnim ishodom. Na to može utjecati moguća interakcija s visokom koncentracijom kisika (vidjeti dio 4.4).

Učinci amiodaronklorida na ostale lijekove

Amiodaron i/ili njegov metabolit, desetilamiodaron, inhibiraju CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i P-glikoprotein te mogu povećati izloženosti njihovim supstratima. Zbog dugog poluvijeka amiodarona, interakcije se mogu opaziti i nekoliko mjeseci nakon prekida primjene amiodarona.

PgP supstrati

Amiodaron je P-gp inhibitor. Očekuje se da će zajednička primjena s P-gp supstratima rezultirati povećanjem izloženosti njima.

Digoksin

Primjena amiodaronklorida bolesniku koji već prima digoksin povećat će koncentraciju digoksina u plazmi čime će se ubrzati simptomi i znaci povezani s visokim razinama digoksina; može doći do poremećaja automatizma (pretjerana bradikardija), sinergističnog učinka na srčanu frekvenciju i atrioventrikularnu provodljivost. Preporučuje se klinički, EKG i biološki nadzor radi praćenja znakova toksičnosti srčanog glikozida, a dozu digoksina potrebno je prepoloviti.

Dabigatran

Potreban je oprez kada se amiodaron primjenjuje zajedno s dabigatranom zbog opasnosti od krvarenja. Može biti potrebno prilagoditi doziranje dabigatrana kako je navedeno u njegovoj uputi.

Supstrati CYP2C9

Amiodaron povećava koncentraciju supstrata CYP 2C9 u plazmi kao što su oralni antikoagulansi (varfarin) i fenitoin, tako da inhibira citokrom P450 2C9.

Varfarin

Dozu varfarina treba smanjiti u skladu s tim. Preporučuje se češća provjera protrombinskog vremena i tijekom i nakon liječenja amiodaronom.

Fenitoin

Potrebno je smanjiti doziranje fenitoina ako se pojave znaci predoziranja i mogu se mjeriti razine u plazmi.

Supstrati CYP2D6

Flekainid

S obzirom na to da CYP 2D6 uglavnom metabolizira flekainid, inhibiranjem ovog enzima, amiodaron može povećati razine flekainida u plazmi; preporučuje se smanjiti dozu flekainida za 50 % i pazljivo pratiti bolesnika kako bi se utvrdilo je li došlo do štetnih učinaka. U takvim se slučajevima snažno preporučuje praćenje razina flekainida u plazmi.

Supstrati CYP P450 3A4

Kada se lijekovi primjenjuju zajedno s amiodaronom, inhibitorom CYP 3A4, to može rezultirati većom razinom njihovih koncentracija u plazmi, što može izazvati moguće povećanje njihove toksičnosti:

- Ciklosporin: razine ciklosporina u plazmi mogu se povećati i dvostruko kada se upotrebljava u kombinaciji. Može biti potrebno smanjiti dozu ciklosporina kako bi se koncentracija u plazmi održala unutar terapijskog raspona.
- Statini: opasnost od mišićne toksičnosti (npr. rabdomioliza) povećana je s istodobnom primjenom amiodarona sa statinima koje metabolizira CYP 3A4 kao što je simvastatin, atrovastatin i lovastatin. Preporučuje se upotreba statina kojeg ne metabolizira CYP 3A4 kada se primjenjuje s amiodaronom.
- Ostali lijekovi koje metabolizira citokrom P450 3A4: primjeri takvih lijekova su lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin i kolhicin.

Interakcije sa supstratima drugih izoenzima CYP 450

In vitro istraživanja pokazala su da amiodaron isto tako ima potencijal inhibiranja CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6 putem svog osnovnog metabolita. Kada se zajedno primjenjuje, očekuje se da bi amiodaron povećao koncentraciju lijekova u plazmi čiji metabolizam ovisi o CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6.

Učinci drugih lijekova na amiodaronklorid

Inhibitori CYP3A4 i inhibitori CYP2C8 mogu imati potencijal inhibiranja metabolizma amiodarona i povećanja izloženosti amiodaronu. Preporučuje se izbjegavati inhibitore CYP 3A4 (npr. sok od grejpfruta i određene lijekove) tijekom liječenja amiodaronom. Sok od grejpfruta inhibira citokrom P450 3A4 i može povećati koncentraciju amiodarona u plazmi. Sok od grejpfruta treba izbjegavati tijekom liječenja amiodaronom peroralno.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća. Amiodaron i N-desmetilamiodaron prolaze placentalnu barijeru i kod djeteta dostižu koncentraciju od 10 – 25 % koncentracije iz majčine plazme. Najčešće komplikacije uključuju zastoj u rastu, prijevremeni porod i pogoršanje funkcije štitne žlijezde u novorođenčadi. Hipotireoza, bradikardija i produljeni QT-intervali opaženi su kod približno 10 % novorođenčadi. U izoliranim je slučajevima pronađena povećana štitna žlijezda ili srčani šum. Ne čini se da je stopa malformacija povećana. Međutim, na umu treba imati mogućnost srčanih nedostataka. Stoga se amiodaron ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće osim ako nije izrazito potrebno te je potrebno odvući ponovno javljanje aritmija opasnih po život i moguće opasnosti za fetus. Uzimajući u obzir dugi poluvijek amiodarona, žene fertile dobi trebaju planirati početak trudnoće najmanje pola godine nakon završetka terapije kako bi se izbjegla izloženost embrija/fetusa tijekom rane trudnoće.

Dojenje

Dokazan je prolazak djelatne tvari i aktivnog metabolita u majčino mlijeko. Ako je terapija potrebna tijekom dojenja ili ako je amiodaron primjenjivan tijekom trudnoće, potrebno je prekinuti dojenje. Primjena je dopuštena samo u posebnim okolnostima koje ugrožavaju život, kako je navedeno u dijelovima 4.1, 4.3 i 4.4.

Plodnost

Povećane razine luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u serumu evidentirane su kod muških bolesnika nakon dugotrajnog liječenja, ukazujući na disfunkciju testisa.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Amiodaronklorid može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešći štetni učinci lijeka prijavljeni s intravenski primijenjenim amiodaronkloridom jesu infuzijski flebitis, bradikardija i hipotenzija.

Tablica 1: Učestalost nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 i < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10000)	Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>						- U bolesnika koji primaju amiodaron bilo je slučajnih nalaza granuloma koštane srži. Klinički značaj nije poznat. - Neutropenija - Agranulocitoza
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>					Anafilaktički šok.	Angioneurotski sindrom (Quinckeov edem)
<u>Endokrini poremećaji</u>					Sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH).	- Hipertireoza, ponekad smrtonosna (vidjeti dio 4.4). - Hipotireoza.
<u>Psijhijatrijski poremećaji</u>		Smanjeni libido				- Delirij (uključujući konfuziju) - Halucinacije
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>		Ekstrapiramidni tremor.	Periferna senzorno motorična neuropatija i/ili miopatija, obično reverzibilna nakon prekida primjene lijeka.		- Benigna intrakranijalna hipertenzija (lažni moždani tumor). - Glavobolja.	
<u>Poremećaji oka</u>	Mikrodepoziti na prednjoj površini rožnice					Optička neuropatija / neuritis koji može prerasti u

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 i < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10000)	Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
	evidentirani su kod gotovo svakog bolesnika, a obično su ograničeni na područje ispod zjenice. Mogu biti povezani s obojenim prstenom na zasljepljujućem svjetlu ili zamućenim vidom. Obično se povlače 6 do 12 mjeseci nakon prekida primjene amiodaronklorida.					sljepoću
<u>Srčani poremećaji</u>		Bradikardija ovisna o dozi.			- Teška bradikardija (u slučajevima disfunkcije sinusnog čvora i kod starijih osoba) ili (rjeđe) sinusni arest: zbog ovoga može biti potrebno prekinuti liječenje. - Javljanje novih i egzacerbacija postojećih aritmija, nakon čega ponekad slijedi srčani zastoj (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5). - Poremećaji provodljivosti (sinusatrijski blok, AV blok).	Torsades de pointes (vidjeti dio 4.4)
<u>Krvožilni poremećaji</u>		Hipotenzija i povećana srčana frekvencija neposredno nakon injekcije. Oni su općenito			Navale vrućine.	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 i < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10000)	Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
		blagi i prolazni. Prijavljeni su slučajevi jake hipotenzije ili šoka nakon predoziranja ili prebrze primjene (bolusna injekcija).				
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>					<ul style="list-style-type: none"> - Intersticijski pneumonitis ili fibroza, ponekad smrtonosna (vidjeti dio 4.4). - Akutni sindrom respiratornog distresa kod odraslih ponekad sa smrtnim ishodom. - Bronhospazam i/ili apneja u bolesnika s ozbiljnim respiratornim problemima, posebno u bolesnika s astmom. 	
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>					Mučnina.	Pankreatitis (akutni).
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>					<ul style="list-style-type: none"> - Blago do umjereno povećanje razina transaminaza (1,5 do 3 puta u odnosu na normalne vrijednosti) na početku liječenja što je često prolazno i spontano se rješava smanjenjem doze. - Akutni 	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 i < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10000)	Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
					poremećaji funkcije jetre s povišenim vrijednostima transaminaze u serumu i/ili žuticom, uključujući zatajenje jetre, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).	
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Ekcem.			Znojenje.	- Urtikarija. - Teška reakcije kože u obliku toksične epidermalne nekrolize (TEN) / Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), buloznog dermatitisa i reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS).
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>						Bol u leđima.
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki						Smanjen libido
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>		Na mjestu injekcije ili infuzije: bol, eritem, edem, nekroza, ekstravazacija, infiltracija, upala, induracija, tromboflebitis, flebitis, celulitis, infekcija, pigmentacijske promjene.		Pomoćna tvar benzilni alkohol može izazvati reakcije preosjetljivosti.		
Ozljede,						Primarna graft

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 i < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10000)	Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
trovanja i proceduralne komplikacije						disfunkcija nakon transplantacije srca (vidjeti dio 4.4)

Prijavljeno je malo slučajeva s raznim kliničkim simptomima koji upućuju na reakcije preosjetljivosti: vaskulitis, smanjena funkcija bubrega s povećanjem vrijednosti kreatinina, trombocitopenija, anafilaksa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju amiodaronom primijenjenim intravenski.

U slučajevima akutnog predoziranja ili prebrze intravenske primjene, može se opaziti sljedeće: mučnina, povraćanje, konstipacija, znojenje, bradikardija i produljeni QT-interval. Nakon znatnog predoziranja može se očekivati početak hipotenzije, srčanog bloka i torsades de pointes. U iznimnim slučajevima može doći do hipertireoze.

Nakon znatnog predoziranja mora se izvršiti produljeno EKG praćenje. U obzir treba uzeti prijam u jedinicu intenzivnog liječenja. Hipotenzija se može liječiti infuzijskim tekućinama ili vazopresorima. Može se indicirati upotreba alfa ili beta adrenergičkih tvari ili privremena elektrostimulacija. Treba izbjegavati antiaritmike skupine Ia i III jer su povezani s produljenjem QT-intervalu i induciranjem torsades de pointes. Daljnje liječenje treba biti pomoćno i simptomatsko.

Amiodaron i njegovi metaboliti ne mogu se odstraniti dijalizom.

Zbog farmakokinetičkih svojstava amiodarona, preporučuje se odgovarajući nadzor bolesnika tijekom duljeg razdoblja, posebice statusa srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: terapija srca, antiaritmici, skupina III
ATK oznaka: C01BD01

Amiodaron je di-jodiniran derivat benzofurana i klasificiran je kao antiaritmik skupine III zbog svoje mogućnosti da poveća trajanje akcijskog potencijala srca i u atrijskom i u ventrikularnom miocitu blokiranjem srčanih kanala K^+ (uglavnom brze komponente odgođenog ispravljača K^+ struje, IKr). Stoga produljuje refrakterni period akcijskog potencijala dovodeći do spuštanja ektopija i reaktivacijskih aritmija te do produljenja QTc-intervalu na EKG-u. Nadalje, amiodaron blokira i srčane struje Na^+ (učinak skupine I) i struje Ca^{2+} (učinak skupine IV). Potonje može izazvati usporavanje provodljivosti putem sinusatrijskih i atrioventrikularnih čvorova.

Tijekom dugotrajne primjene čini se da amiodaron također inhibira prometovanje ionskih kanala iz endoplazmine mrežnice u membranu plazme u srčanih miocita i ti učinci mogu doprinijeti elektrofiziološkim srčanim akcijama amiodarona pri kroničnoj primjeni.

Nadalje, amiodaron je nekompetitivni antagonist i β - i α -adrenergičkih receptora te stoga ima hemodinamičke učinke: proširenje koronarnih arterija i periferna vazodilatacija koje izazivaju smanjenje sistemskog krvnog tlaka. Čini se da β -adrenergički antagonistički učinci inducirani amiodaronom induciraju negativne inotropne, negativne kronotropne i negativne dromotropne učinke.

Neki učinci amiodarona mogu se usporediti s hipotireozom što može biti izazvano inhibicijom sinteze hormona štitne žlijezde. Amiodaron je potentni inhibitor aktivnosti jodotironin-5'-monodejodinaze (glavni pretvorbeni enzim T4-T3). Kod štakora je opaženo povećanje vrijednosti tirotropina (TSH), tiroksina (T4) i reverznog trijodtironina (rT3) te smanjenje vrijednosti trijodtironina (T3) u serumu kao rezultat inhibicije dejodiniranja T4 do T3. Te antitiroidne akcije amiodarona mogu doprinijeti njegovim elektrofiziološkim učincima na srce.

Glavni metabolit N-desetilamiodaron ima učinke na elektrofiziologiju srca slične onima ishodišnog spoja.

Sigurnost i djelotvornost amiodarona IV u bolesnika sa srčanim zastojem izvan bolnice koji je rezultat ventrikularne fibrilacije otporne na šok procijenjena je u dva dvostruka slijepa ispitivanja: ispitivanje ARREST u kojoj se uspoređivao amiodaron s placebom i ispitivanje ALIVE u kojoj se uspoređivao amiodaron s lidokainom. Primarni ishod oba ispitivanja bio je broj bolesnika koji su preživjeli do prijma u bolnicu.

U studiji ARREST, 504 bolesnika sa zastojem srca izvan bolnice koji je rezultat ventrikularne fibrilacije ili ventrikularne tahikardije bez pulsa refraktorna na 3 ili više šoka defibrilatorom i epinefrin dobilo je 300 mg amiodarona razrijeđenog u 20 ml 5 %-tne glukoze kao brzu injekciju u perifernu venu (246 bolesnika) ili placebo (258 bolesnika). Od 197 bolesnika (39 %) koji su preživjeli putovanje do bolnice, amiodaron je značajno povećao vjerojatnost oživljavanja i prijema u bolnicu: 44 % u skupini koji su primili amiodaron naspram 34 % u skupini koji su liječeni placebom ($p = 0,03$). Nakon prilagođavanja za druge neovisne prediktore, prilagođeni omjer za preživljavanje do prijema u bolnicu bio je 1,6 (95 % interval pouzdanosti, 1,1 do 2,4; $p = 0,02$) u skupini koja je primila amiodaron u usporedbi sa skupinom koja je primila placebo. Incidencija hipotenzije (59 % naspram 25 %, $p = 0,04$) i bradikardije (41 % naspram 25 %, $p = 0,004$) bila je češća u bolesnika koji su primili amiodaron u odnosu na bolesnike koji su primili placebo.

U studiji ALIVE, 347 bolesnika s ventrikularnom fibrilacijom refraktornom na 3 ili više šoka defibrilatorom, epinefrin i drugi šok defibrilatorom ili opetovana ventrikularna fibrilacija nakon početne uspješne defibrilacije dobilo je ili amiodaron (5 mg/kg) ili lidokain (1,5 mg/kg). Amiodaron je značajno povećao vjerojatnost oživljavanja i prijema u bolnicu: 22,8 % u skupini koja je primila amiodaron (41 od 180 bolesnika) naspram 12 % u skupini koja je primila lidokain (20 od 167 bolesnika), $p = 0,009$. Nakon prilagođavanja za druge faktore koji utječu na preživljenje, prilagođeni omjer za preživljenje do prijema u bolnicu bio je 2,49 (95 % interval pouzdanosti, 1,28 do 4,85; $p = 0,007$) u skupini koja je primila amiodaron u usporedbi sa skupinom koja je primila lidokain. Postotak bolesnika koji su pretrpjeli srčani zastoj nakon primjene početnog ispitivanog lijeka, nakon defibrilacije, bio je značajno veći u skupini koja je primila lidokain (28,9 %) u odnosu na skupinu koja je primila amiodaron (18,4 %), $p = 0,04$.

Pedijatrijska populacija:

Nisu provedene kontrolirane pedijatrijske studije.

U objavljenim studijama sigurnost primjene amiodarona procijenjena je u 1118 pedijatrijskih bolesnika s različitim aritmijama. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima korištene su sljedeće doze.

Oralno

- Udarana doza: 10 do 20 mg/kg/dan tijekom 7 do 10 dana (ili 500 mg/m²/dan ako je izraženo po četvornom metru),
- Doza održavanja: potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu; prema individualnom odgovoru može se nalaziti u rasponu od 5 do 10 mg/kg/dan (ili 250 mg/m²/dan ako je izraženo po četvornom metru).

Intravenski

- Udarana doza: 5 mg/kg tjelesne težine tijekom 20 minuta do 2 sata,
- Doza održavanja: 10 do 15 mg/kg/dan tijekom nekoliko sati do nekoliko dana.

Ako je potrebno, istodobno se može započeti oralna terapija pri uobičajenoj udarnoj dozi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Amiodaron ima sporu eliminaciju i izražen afinitet za tkivo. Apsorpcija amiodaronklorida iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primjene iznosi 50 %. Nakon jedne doze, razine u plazmi bit će dostignute za 3 do 7 sati. Potrebno je nakupljanje amiodarona u tkivu miokarda kako bi on bio terapijski djelotvoran. Ovisno o doziranju zasićenja terapijski učinci mogu se očekivati za nekoliko dana do dva tjedna.

Intravenska primjena

Nakon injekcije maksimalni učinak postiže se nakon 15 minuta. Nakon tog vremena dolazi do distribucije u tkivo i brzog smanjenja razine u plazmi unutar 4 sata.

Kako bi se postiglo zasićenje tkiva, liječenje treba nastaviti intravenski ili oralno. Tijekom zasićenja amiodaron se nakuplja posebno u masnom tkivu i stanje dinamičke ravnoteže postiže se u razdoblju od jednog do nekoliko mjeseci.

Zbog ovih svojstava potrebno je primijeniti preporučenu dozu zasićenja kako bi se postigla brza zasićenost tkiva što je preduvjet terapijske djelotvornosti.

Amiodaronklorid ima dugi poluvijek što varira od pojedinca do pojedinca od 20 do 100 dana.

Glavni put eliminacije je putem jetre i žuči. 10 % supstance eliminira se putem bubrega.

Zbog niske eliminacije putem bubrega, uobičajena doza može se dati bolesnicima sa zatajenjem bubrega.

Nakon prekida primjene, amiodaron se izlučuje tijekom nekoliko mjeseci.

Pedijatrijska populacija:

Nisu provedene kontrolirane pedijatrijske studije. U dostupnim ograničenim objavljenim podacima za pedijatrijske bolesnike nije bilo primijećenih razlika u usporedbi s odraslim bolesnicima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima kronične toksičnosti, amiodaron je izazvao oštećenje pluća (fibroza, fosfolipidoza; u hrčaka, štakora i pasa). Čini se da pulmonalna toksičnost rezultira iz radikalne formacije i perturbacije proizvodnje stanične energije. Nadalje, amiodaron je izazvao oštećenje jetre u štakora. Što se tiče aspekta genotoksičnosti, proveden je in vitro Ames test i in vivo test mikronukleusa koštane srži miša. Obje studije dale su negativne rezultate.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, amiodaron je izazvao povećanje folikularnih tumora štitnjače (adenomi i/ili karcinomi) u oba spola pri klinički relevantnim izlaganjima. Budući da su nalazi mutagenog potencijala bili negativni, za izazivanje ove vrste tumora predlaže se epigeni mehanizam umjesto genotoksičnog mehanizma. Kod miševa tumori nisu opaženi, ali je opažena folikularna hiperplazija štitne žlijezde ovisna o dozi. Ti učinci na štitnu žlijezdu kod štakora i miševa vrlo vjerojatno su izazvani učincima amiodarona na sintezu i/ili otpuštanje hormona štitne žlijezde. Relevantnost ovih nalaza za čovjeka je niska.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 80 (E433)
benzilni alkohol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Amiodaronklorid nije kompatibilan s otopinom soli i može se primjenjivati samo u 5 %-tnoj otopini glukoze.

Upotreba opreme za primjenu koja sadrži sredstva za omekšavanje kao što je DEHP (di-2-etilheksil ftalat) u prisutnosti amiodarona može izazvati ispiranje DEHP-a u otopinu. Kako bi se smanjila izloženost bolesnika DEHP-u, razblažene otopine amiodarona za infuziju treba primijeniti uz pomoć kompleta koji ne sadrže DEHP, kao što su kompleti od poliolefina (PE, PP) ili stakla. U infuzije amiodarona ne smiju se dodati druga sredstva.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene ampule: 2 godine

Priprava otopina:

Kemijska i fizikalna stabilnost pri upotrebi dokazana je za 24 sata na 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u uporabi prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako se razrjeđivanje nije provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Ampule čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaka kutija sadrži prozirne staklene ampule od 5 ml, tipa I, s 3 ml sterilnog koncentrata.

Veličine pakiranja:

Ampule od 5, 10 x 5 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Primljeni su izvještaji o kristalizaciji za Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju. Prije upotrebe treba vizualno provjeriti sterilni koncentrat radi provjere bistroće, čestica, promjene boje i cjelovitosti spremnika. Otopina se smije upotrijebiti samo ako je bistra, bez čestica i spremnik je neoštećen i netaknut. Razmotrite korištenje in-line filtera kao dodatnu mjeru predostrožnosti.

Prije primjene intravenskom infuzijom, Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju treba razrijediti u skladu s uputama s 5 %-tnom otopinom glukoze. Jedna ampula lijeka Amiodaronklorid hameln 50 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju razblažena prema preporuci u 250 ml 5 %-tne otopine glukoze rezultira koncentracijom amiodaronklorida od 0,6 mg/ml.

Primijeniti 5 mg po kg tjelesne težine u 250 ml otopine 5 %-tne glukoze tijekom razdoblja od 20 minuta do 2 sata.

Radi stabilnosti otopine, ne upotrebljavajte koncentracije niže od 300 mg u 500 ml i nemojte dodavati druge lijekove infuzijskoj tekućini (vidjeti dio 4.2).

Samo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-082154106

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. veljače 2018

Datum obnove odobrenja: 29. studenog 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29.11.2022.