

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Amiokordin – Амиокордин 150 mg/3 ml раствор за инјектирање/инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор содржи 50 mg амиодарон хидрохлорид, што е еквивалентно на 47,33 mg амиодарон. Една ампула (3 ml) содржи 150 mg амиодарон хидрохлорид, што е еквивалентно на 141,98 mg амиодарон.

Експципиенс:

1 ml раствор содржи 20,2 mg бензил алкохол (E1519); Една ампула (3 ml) содржи 60,6 mg бензил алкохол.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање/инфузија

Растворот е бистар, малку жолт и речиси без видливи честички.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Растворот на лекот Амиокордин се користи кога е потребен брз одговор на терапија или кога пероралната терапија не е можна, главно за лекување на тешки нарушувања на срцевиот ритам, како што се:

- нарушувања на суправентрикуларниот ритам со брзи вентрикуларни стапки,
- тахикардии поврзани со синдром на предексцитација (синдром на Волф-Паркинсон-Вајт),
- документиран симпоматски нарушувања на вентрикуларниот ритам.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Растворот за инјектирање Амиокордин треба да се користи само кога постојат услови за следење на срцето, дефибрилација и за вградување на пејсмејкер.

Растворот за инјектирање Амиокордин може да се користи пред електрична кардиоверзија.

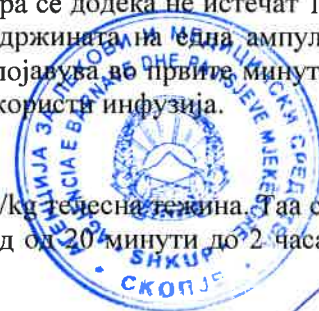
Дозирањето секогаш треба да се прилагоди врз основа на состојбата и потребите на пациентот.

Интравенска инјекција

Препорачаната доза е 5 mg/kg телесна тежина и таа треба да се дава во текот на најмалку 3 минути. Повторена интравенска инјекција не треба да се администрира се додека не истечат 15 минути од првата инјекција, дури и ако била инјектирана само содржината на една ампула (поради можноста од неповратен колапс). Терапевтското дејство се појавува во првите минути и потоа постепено се намалува. За да се одржи дејството, треба да се користи инфузија.

Интравенска инфузија

Почетна терапија (доза на оптоварување): Препорачаната доза е 5 mg/kg телесна тежина. Таа се администрира во 250 ml на 50 mg/ml раствор на декстроза во период од 20 минути до 2 часа.



Стапката на инфузија треба да се прилагоди врз основа на дејството. Дозата може да се повтори два до три пати во рок од 24 часа. Максималната дневна доза не треба да надмине 1200 mg. Доза на одржување: 10-20 mg/kg на ден (најчесто 600-800 mg на ден, но не повеќе од 1200 mg на ден) администрирана во 250 ml на 50 mg/ml раствор на декстроза. Терапијата со инфузија вообичаено трае 4 до 5 дена. Пероралната терапија треба да започне на првиот ден од терапијата со користење на дозата на одржување. Интравенската инфузија треба да се администрира со волуменска пумпа преку централен венски катетер.

Кардиопулмонална реанимација на вентрикуларна фибрилација што не одговара на електрошокови

Препорачаната доза за вентрикуларни фибрилации/безпулсна вентрикуларна тахикардија што не одговара на дефибрилација е 300 mg (или 5 mg/kg телесна тежина) разредена во 20 ml 5% раствор на декстроза, која треба брзо да се инјектира. Дополнителни 150 mg (или 2,5 mg/kg телесна тежина) на IV доза може да се земат предвид доколку вентрикуларната фибрилација не се повлекува.

За информации за инкомпатибилностите погледнете во точка 6.2.

Префрлање од интравенска на перорална терапија

Веднаш штом се добие соодветен одговор, пероралната терапија треба да се започне истовремено со вообичаената доза на оптоварување (т.е. 200 mg три пати на ден). Терапијата со амиодарон потоа треба постепено да се повлекува.

Постари пациенти

Како и кај сите пациенти, многу е важно е да се користи минималната ефикасна доза. Иако нема докази дека потребите за дозирање се различни кај оваа група на пациенти, тие можат да бидат поподложни на брадикардија и нарушувања на спроводливоста, доколку се користи преголема доза. Посебно внимание треба да се обрне на следењето на функцијата на тироидната жлезда. (Погледнете во точките 4.3, 4.4 и 4.8).

За информации за инкомпатибилностите погледнете во точка 6.2.

Пациенти со хепатално и ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатално и ренално нарушување (освен при многу тешка хепатална инсуфициенција) (погледнете во точка 5.2).

Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на растворот на лекот Амиокордин кај деца.

Податоците што се достапни во моментот се опишани во точките 5.1 и 5.2.

Поради присуството на бензил алкохол, интравенската администрација на амиодарон е контраиндицирана кај новороденчиња, доенчиња и деца до 3-годишна возраст (погледнете во точка 4.3).

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите,
- Преосетливост на јод (една ампула содржи приближно 56 mg јод),
- Синусна брадикардија и синоатријален срцев блок и синдром на болен синус. Кај пациенти со сериозни нарушувања на атриовентрикуларната спроводливост (AV блок од висок степен, бифасцикуларен или трифасцикуларен блок) или болест на синусниот јазол, лекот Амиокордин треба да се користи само заедно со пејсмејкер.
- Атриовентрикуларен, бифасцикуларен или трифасцикуларен блок на гранка кога пациентот нема пејсмејкер, освен ако пациентот не се наоѓа на оддел за посебна нега и амиодарон се користи под заштита на пејсмејкер,
- Циркулаторен колапс,
- Тешка артериска хипотензија,
- Истовремена терапија со лекови кои можат да предизвикаат полиморфна вентрикуларна



- тахикардија од типот на „torsade de pointes“ (погледнете во точка 4.5),
- болести на тироидната жлезда,
- бременост (освен во најитните случаи, кога очекуваната корист го оправдува ризикот) (погледнете во точка 4.6),
- лактација (погледнете во точка 4.6),
- поради присуството на бензил алкохол, интравенска употреба на амиодарон е контраиндицирана кај новороденчиња, доенчиња и деца до 3-годишна возраст.

Контраиндикациите за интравенските инјекции исто така вклучуваат тешка респираторна инсуфициенција, декомпензирана кардиомиопатија и тешка срцева слабост.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Терапијата со растворот за инјектирање треба да биде воведен и следен од страна на лекар кој има соодветно знаење и искуство во лекувањето на нарушувањата на срцевиот ритам.

Пациентите треба да се третираат со растворот за инјектирање само на одделите за интензивна нега, каде што може постојано да се следи дејството и можните несакани дејства на лекот.

Специфично за интравенската инјекција: погледнете исто така во точка 4.3 контраиндикации

Интравенските инјекции обично не се препорачуваат поради можните хемодинамски нарушувања (тешка хипотензија, циркулаторна слабост). Тие можат да се администрираат само во итни случаи (ЕКГ, крвен притисок), кога заменското лекување не е ефикасно.

Интравенската инјекција не треба да се повторува се додека не истечат 15 минути од првата инјекција, дури и ако била инјектирана само содржината на една ампула (поради можноста од неповратен колапс).

Секогаш кога е можно, растворот за инјектирање треба да се администрира преку интравенска инфузија.

Дозирањето е 5 mg/kg телесна тежина.

Освен при кардиопулмонална реанимација на вентрикуларна фибрилација што не одговара на електрошокови, амиодарон треба да се инјектира во период од најмалку 3 минути, а интравенската инјекција не треба да се повторува се додека не истечат 15 минути од првата инјекција, дури и ако последната инјекција се состоела од само 1 ампула (можен е неповратен колапс).

Немојте да мешате други препарати во истиот шприц. Немојте да инјектирате други препарати преку иста инфузиона линија. Доколку треба да се продолжи терапијата со амиодарон, тоа треба да се изврши по пат на интравенска инфузија (погледнете во точка 4.2)

Кардијални нарушувања

Амиодарон има мало проаритмично дејство. Пријавени се појава на нови аритмии или влошување на третираните аритмии, што понекогаш биле фатални. Важно е, но истовремено и тешко, да се разликува недостатокот на ефикасност на лекот од проаритмичното дејство, без разлика дали е тоа поврзано со влошување на срцевата состојба. Проаритмичните дејства обично се појавуваат во контекст на факторите на продолжување на QT, како што се интеракциите со лековите и/или електролитните нарушувања (погледнете во точките 4.5 и 4.8). И покрај продолжувањето на QT интервалот, амиодарон покажува мала торсадогена активност. Преголемата доза може да доведе до сериозна брадикардија и нарушувања на спроводливоста, со појава на идиовентрикуларен ритам, особено кај постари пациенти или за време на терапијата со дигиталис. Во овие околности, третманот со амиодарон треба да се повлече. Доколку е потребно, може да се дадат бета-адреностимуланси или глуксагон. Поради долгиот полуживот на амиодарон, доколку брадикардијата е тешка и симптоматска, треба да се размисли за вградување на пејсмејкер.

Фармаколошкото дејство на амиодарон предизвикува промени во ЕКГ продолжување на QT (поврзано со продолжена реполаризација) со можен развој на U-бранови и деформирани T-бранови; Овие промени не се знак за кардиотоксичност.

Примарна дисфункција на графот по трансплантација на срце



Во ретроспективните студии, употребата на амиодарон кај примателот на трансплантиран орган пред трансплантацијата на срце била поврзана со зголемен ризик од појава на примарна дисфункција на графтоот (PGD).

PGD е животозагрозувачка компликација на трансплантацијата на срце, што се манифестира како лево, десно или бивентрикуларна дисфункција која се појавува во текот на првите 24 часа по операцијата за трансплантација, чијашто причина за појавување не може да се идентификува (погледнете во точка 4.8). Тешката PGD може да биде ирверзибилна.

Кај пациентите кои се на листа на чекање за трансплантација на срце, треба да се размисли за употреба на алтернативен антиаритмичен лек што е можно порано пред трансплантацијата.

Тешка брадикардија и срцев блок

При употребата на режими што содржат софосбувир во комбинација со амиодарон била забележана појавата на брадикардија и срцев блок што биле опасни по животот.

Брадикардијата генерално се појавувала во рок од неколку часа до неколку дена, но подоцнежните случаи биле претежно забележани до 2 недели од почетокот на терапијата на HCV.

Амиодарон треба да се користи кај пациенти на режим што содржи софосбувир само кога останатите алтернативни антиаритмични третмани не се толерираат или се контраиндирани.

Доколку истовремената употреба на амиодарон се смета за неопходна, се препорачува пациентите да бидат подложени на срцев мониторинг во болнички услови во текот на првите 48 часа на коадминистрацијата, по што треба да се врши амбулантно или самостојно мониторирање на срцевиот ритам на дневно ниво барем во текот на првите 2 недели од терапијата.

Како резултат на долгиот полуживот на амиодарон, срцевиот мониторинг, како што е наведено погоре, треба да се спроведе и кај пациенти кои ја прекинале терапијата со амиодарон во последните неколку месеци и треба да започнат со режим што содржи софосбувир.

Сите пациенти кои примаат амиодарон во комбинација со режим што содржи софосбувир треба да бидат предупредени за симптомите на брадикардија и срцев блок и доколку ги доживеат, треба да се советуваат веднаш да побараат медицински совет.

Белодробни нарушувања

Почетокот на диспнеа или непродуктивна кашлица може да биде поврзан со пулмонална токсичност како што е интерстицијален пневмонитис. Многу ретки случаи на интерстицијален пневмонитис биле пријавени со употребата на интравенски амиодарон. Кога постои сомневање за дијагнозата, треба да се направи рендген на градите. Терапијата со амиодарон треба повторно да се процени затоа што интерстицијалниот пневмонитис е вообичаено реверзибилен по раното повлекување на амиодарон, и треба да се земе предвид употреба на кортикостероиди (погледнете во точка 4.8). Клиничките симптоми често се повлекуваат за неколку недели проследено со побавно радиолошко подобрување на функцијата на белите дробови. Состојбата на некои пациенти може да се влоши и покрај прекинот на терапијата со лекот Амиокордин.

Пријавени се фатални случаи на пулмонална токсичност.

Многу ретки случаи на тешки респираторни компликации, понекогаш фатални, биле забележани вообичаено во периодот непосредно по операцијата (синдром на акутен респираторен дистрес кај возрасни); Може да постои импликација за можна интеракција со висока концентрација на кислород (погледнете во точките 4.5 и 4.8).

Нарушувања на црниот дроб (погледнете во точка 4.8)

Се препорачува внимателно следење на тестовите за функцијата на црниот дроб (трансаминази) веднаш штом ќе се започне со третманот со амиодарон и редовно за време на третманот. Акутни нарушувања на црниот дроб (вклучувајќи и тешка хепатоцелуларна инсуфициенција или хепатална инсуфициенција, понекогаш фатална) и хронични нарушувања на црниот дроб може да се појават со пероралните и интравенските формулации во текот на првите 24 часа од терапијата со интравенски амиодарон. Затоа, доколку трансаминазите се зголемат за повеќе од три пати од нормалниот опсег, треба да се намали дозата на амиодарон или да се прекине терапијата.



Клиничките и биолошките знаци на хронични нарушувања на црниот дроб предизвикани од перорален амиодарон може да бидат минимални (хепатомегалија, трансаминази зголемени до 5 пати повеќе од нормалниот опсег) и реверзибилни по повлекувањето на терапијата, но сепак биле пријавени и фатални случаи.

Дисфункција на тироидната жлезда

Тестовите за функцијата на тироидната жлезда треба да се вршат онаму каде што е соодветно, пред да се спроведе терапијата кај сите пациенти (погледнете во точка 4.3).

Хипертироидизам може да се појави за време на терапијата со амиодарон, или до неколку месеци по прекинувањето. За тешките случаи, со клиничка презентација на тиреотоксикоза, кои понекогаш можат да бидат и фатални, потребна е итна терапија.

Нарушувања на очите (погледнете во точка 4.8)

Ако се појави заматен или намален вид, треба веднаш да се изврши целосен офталмолошки преглед, вклучително и фундоскопија. При појавата на оптичка невропатија и/или оптички невритис потребно е повлекување на терапијата со амиодарон поради потенцијалната прогресија кон слепило. Доколку не се појави заматен или намален вид, се препорачува вршење на офталмолошки преглед еднаш годишно.

Тешки булозни реакции

Може да се појават животозагрозувачки па дури и фатални кожни реакции, Стивенс-Џонсонов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (погледнете во точка 4.8). Доколку се присутни симптоми или знаци на SJS, TEN (на пример, прогресивен исип на кожата често проследен со плускавци или мукозни лезии), терапијата со амиодарон треба веднаш да се прекине.

Интеракции со лекови (погледнете во точка 4.5)

Истовремената употреба на амиодарон не се препорачува со следниве лекови: бета-блокатори, инхибитори на калциумовите канали за забавување на срцевиот ритам (верапамил, дилтиазем), стимулативни лаксативи кои можат да предизвикаат хипокалемија.

Треба да се внимава во случај на хипотензија, тешка респираторна инсуфициенција, некомпензирана или тешка срцева слабост (погледнете исто така во точка 4.3).

Инјекцијата/инфузијата со лекот Амиокордин треба да се дава само на оддел за посебна нега под постојан мониторинг (ЕКГ и крвен притисок).

За да се избегнат реакции на местото на инјектирање (погледнете во точка 4.8), IV амиодарон секогаш кога е можно треба да се администрира преку централна венска линија.

Кога се дава со инфузија, лекот Амиокордин може да ја намали големината на капките, и доколку е соодветно треба да се направат прилагодувања на стапката на инфузија.

Анестезија

Пред операцијата, анестезиологот треба да биде известен дека пациентот зема амиодарон (погледнете во точка 4.5).

Лабораториски тестови

Амиодарон содржи јод и затоа може да ги промени резултатите од тестовите за функцијата на тироидната жлезда, особено во однос на T3, T4 и TSH.

За време на терапија со амиодарон, треба редовно да се следат плазматските нивоа на црнодробните ензими, особено на аминотрансферазите.

Постари пациенти

Треба да се внимава при лекувањето на постари пациенти. Кај овие пациенти може да бидат ослабени функцијата на црниот дроб и бубрезите, како и функцијата на срцето. Некои од нив исто така може да имаат други истовремени болести и да земаат различни лекови. Затоа, се препорачува терапија со најниски дози на оптоварување и одржување.

Педијатриска популација



Лекот Амиокордин содржи бензил алкохол (E1519). 1 ml раствор содржи 20,2 mg и една ампула (3 ml) содржи 60,6 mg бензил алкохол. Тој не смее да им се дава на предвремено родени бебиња или на новороденчиња. Може да предизвика токсични и анафилактични реакции кај новороденчиња и деца до 3-годишна возраст.

Постојат извештаи за појава на фатален „синдром на задушување“ кај новороденчињата (деца помлади од еден месец) по администрација на интравенски раствори што содржат бензил алкохол. Симптомите вклучуваат брз развој на синдром на задушување, хипотензија, брадикардија и кардиоваскуларен колапс (погледнете во точка 4.3).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Во некои од поважните лекови кои имаат потенцијал за интеракција со амиодарон се вклучени варфарин, дигоксин, фенитоин и било кој друг лек што го продолжува QT интервалот.

- Лекови кои предизвикуваат Torsade de Pointes или го продолжуваат QT интервалот

Лекови кои предизвикуваат Torsade de Pointes

Комбинираната терапија со следниве лекови кои го продолжуваат QT интервалот е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3) како резултат на зголемениот ризик од појава на Torsade de Pointes; на пример:

- Антиритмични лекови од класа I, на пр. кинидин прокаинамид, дисопирамид, бепридил,
- Антиаритмични лекови од класа III, на пр. соталол, бретилим,
- интравенозен еритромицин, ко-тримоксазол или пентамидин, бидејќи постои зголемен ризик од појава на потенцијално смртоносна „Torsade de pointes“,
- некои антипсихотици, на пр. хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол, амисулпирид и сертиндол,
- литиум и трициклически антидепресиви, на пр. доксепин, мапротилин, амитриптилин,
- одредени антихистаминици, на пр. терфенадин, астемизол, мизоластин,
- антималярици, на пр. кинин, мефлокин, хлорокин, халофантрин.

Лекови што го продолжуваат QT интервалот

Истовремената администрација на амиодарон со лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот мора да се заснова на внимателна проценка на потенцијалните ризици и придобивки за секој пациент поединечно, поради тоа што може да се зголеми ризикот од појавата на Torsade de Pointes (погледнете во точка 4.4) и пациентите треба да се следат за продолжување на QT интервалот.

Флуорохинолоните треба да се избегнуваат кај пациенти кои примаат амиодарон.

- Лекови што ја намалуваат срцевата стапка или предизвикуваат нарушувања на автоматизмот или на спроводливоста

Комбинираната терапија со следниве лекови не се препорачува:

- бета блокатори и инхибитори на калциумовите канали што ја намалуваат срцевата стапка (дилтиазем, верапамил); може да се појави потенцирање на негативните хронотропни својства и дејства на забавување на спроводливоста.

- Лекови што можат да предизвикаат хипокалемија:

Комбинираната терапија со следниве лекови не се препорачува:

- стимулативни лаксативи, што може да предизвикаат хипокалемија, со што се зголемува ризикот од појавата на Torsade de pointes; Треба да се користат други видови на лаксативи.



Потребна е петпазливост кога амиодарон се користи истовремено со следниве лекови:

- диуретици кои предизвикуваат хипокалемија, самостојно или во комбинација,
- системски кортикостероиди, (глюкокортикостероиди, минералокортикостероиди), тетракосактид,
- интравенозен амфотерицин Б

Во случаи на хипокалемија, треба да се преземат корективни мерки и да се следи QT интервалот. Во случај на *Torsade de pointes*, не треба да се даваат антиаритмични лекови; Може да се вгради срцев електростимулатор и може да се користи IV магнезиум.

- Општа анестезија (погледнете во точките 4.4 и 4.8)

Потребна е претпазливост при општата анестезија или при примањето на терапија со високи дози на кислород. Потенцијално тешки компликации биле пријавени кај пациентите кои земале амиодарон и биле под општа анестезија: брадикардија што не реагира на атропин, хипотензија, нарушувања на спроводливоста и намален срцев минутен волумен.

Забележани се неколку случаи на синдром на акутен респираторен дистрес најчесто во периодот непосредно по операцијата. Тоа може да се должи на можна интеракција со високи концентрации на кислород.

ВЛИЈАНИЕ НА АМИОДАРОН НА ДРУГИ ЛЕКОВИ

Амиодарон и/или неговиот метаболит, дезетиламиодарон, ги инхибираат CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-гликопротеин и може да ја зголемат изложеноста на нивните супстрати.

Поради долгиот полуживот на амиодарон, интеракции може да се забележат дури и неколку месеци по прекинувањето на терапијата со амиодарон.

- Супстрати на PgP

Амиодарон е инхибитор на P-gr. Кoadминистрацијата со супстрати на P-gr се очекува да доведе до зголемување на нивната изложеност:

- *Дигиталис*

Може да се појават нарушувања на автоматизмот (прекумерна брадикардија) и на атриовентрикуларната спроводливост (синергистично дејство); Покрај тоа, можно е зголемување на концентрацијата на дигоксин во плазмата како резултат на намалениот клиренс на дигоксин. Треба да се врши ЕКГ следење и следење на нивоата на дигоксин во плазмата, а пациентите треба да се следат за клинички знаци на токсичност на дигиталис. Може да биде потребно да се прилагоди дозата на терапијата со дигиталис.

- *Дабигатран*

Треба да се внимава кога амиодарон се администрира заедно со дабигатран поради ризикот од крварење. Може да биде потребно да се прилагоди дозата на дабигатран во согласност со препораките за дозирање.

- Супстрати на CYP 2C9

Амиодарон ги зголемува плазматските концентрации на пероралните антикоагуланси како што се варфарин и фенитоин преку инхибиција на цитохром P450 2C9.

- *Варфарин*

Комбинацијата на варфарин со амиодарон може да го зголеми дејството на пероралниот антикоагуланс со што се зголемува ризикот од крварење. Потребно е поредовно да се следат протромбинските нивоа (INR) и да се прилагодат пероралните дози на антикоагулансите како



за време на терапијата со амиодарон така и по прекинувањето на терапијата со амиодарон.

- Фенитоин

Амиодарон ги зголемува плазматските концентрации на фенитоин преку инхибиција на цитохром P450 2C9. Поради тоа, комбинацијата на фенитоин со амиодарон може да доведе до предозирање со фенитоин, што резултира со невролошки знаци. Веднаш штом се појават знаци на предозирање треба да се преземе клинички мониторинг и да се намали дозата на фенитоин; Треба да се утврдат нивоата на фенитоин во плазмата.

- Супстрати на CYP 2D6

- Флекаинид

Амиодарон ги зголемува плазматските концентрации на флекаинид преку инхибиција на цитохром P450 2D6. Поради тоа треба да се прилагоди дозата на флекаинид.

Комбинирана терапија со следниве лекови кои го продолжуваат QT интервалот е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3) поради зголемениот ризик од појава на Torsade de pointes; на пример:

Комбинираната терапија со следниве лекови не се препорачува:

- Постојат ретки извештаи за продолжување на QTc интервалот, со или без Torsade de pointes, кај пациенти кои земале амиодарон со флуорохинолони. Истовремената употреба на амиодарон со флуорохинолони треба да се избегнува.

Неопходно е да се спречи појавата на хипокалемија (и да се корегира хипокалемијата); Треба да се следи QT интервалот и, во случај на појава на “torsade de pointes”, анти-аритмици не треба да се даваат (треба да се започне со вентрикуларен псјсмсјксер; IV магнезиум може да се употреби).

- Супстрати на CYP P450 3A4

Кога овие лекови се администрираат заедно со амиодарон, кој е инхибитор на CYP 3A4, тоа може да доведе до нивна повисока плазматска концентрација, што може да резултира со можно зголемување на нивната токсичност:

- Циклоспорин: плазматските нивоа на циклоспорин може да се зголемат до 2 пати кога се користи во комбинација со амиодарон. Може да биде потребно намалување на дозата на циклоспорин за одржување на плазматската концентрација во рамки на терапевтскиот опсег.
- Фентанил: комбинацијата со амиодарон може да ги засили фармаколошките дејства на фентанил и да го зголеми ризикот од негова токсичност.
- Статини: при истовремената администрација на амиодарон со статини што се метаболизирани од страна на CYP 3A4 како што се симвастатин, аторвастатин и ловастатин се зголемува ризикот од мускулна токсичност. Кога се дава заедно со амиодарон се препорачува да се користи статин кој не е метаболизиран од страна на CYP 3A4
- Други лекови што се метаболизирани од страна на цитохром P450 3A4: примери за такви лекови се лидокаин, сиролимус, такролимус, силденафил, мидазолам, триазолам, дихидроерготамин, ерготамин и колхицин.

ВЛИЈАНИЕ НА ДРУГИ ЛЕКОВИ НА АМИОДАРОН

Инхибиторите на CYP3A4 и инхибиторите на CYP2C8 може да имаат потенцијал да го инхибираат метаболизмот на амиодарон и да ја зголемат неговата изложеност. За време на терапијата со амиодарон, се препорачува да се избегнуваат инхибитори на CYP 3A4 (на пр. сок од грејпфрут и одредени лекови).



ДРУГИ ИНТЕРАКЦИИ НА ЛЕКОВИ СО АМИОДАРОН (погледнете во точка 4.4)

Кoadминистрација на амиодарон со софосбувир во комбинација со друг антивирусен лек со директно дејство на HCV (како даклатасвир, симепревир или ледипасвир) не се препорачува затоа што може да доведе до сериозна симптоматска брадикардија. Механизмот на овој ефект на брадикардија не е познат.

Доколку коадминистрацијата не може да се избегне, се препорачува мониторинг на срцето (погледнете во точка 4.4).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постојат доволно податоци за употребата на амиодарон за време на бременоста. Со оглед на неговото дејство врз тироидната жлезда на фетусот, амиодарон е контраиндициран за време на бременоста, освен во исклучителни околности (погледнете во точка 4.3).

Доење

Амиодарон се излучува во мајчиното млеко во значителни количини. Затоа, доењето за време на терапијата со амиодарон е контраиндицирано (погледнете во точка 4.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Врз основа на безбедносните податоци за амиодарон, нема докази дека амиодарон ја нарушува способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства што можат да се појават за време на терапијата со амиодарон се класифицираат во следните групи според честотата на појавување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$),
- многу ретки ($< 1/10.000$),
- непознати (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

	Чести	Многу ретки	Непознати
<i>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</i>			Неутропенија, агранулоцитоза
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>		Анафилактичен шок	
<i>Ендокрини нарушувања</i>		Синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH)	Хипертироидизам, (погледнете во точка 4.4)
<i>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</i>			Намален апетит
<i>Психијатриски нарушувања</i>	Намалено либидо		Конфузна состојба, делириум, халуцинација



Нарушувања на нервниот систем		Бенигна интракранијална хипертензија (псевдо-тумор церебри), главоболка	Паркинсонизам
Нарушувања на очите			Оптичка невропатија/ оптички невритис, кој може да прогредира до слепило (погледнете во точка 4.4).
Кардијални нарушувања	Брадикардија, генерално умерена	Изразена брадикардија, застој на синусите (за кој е потребно да се прекине третманот со амиодарон, особено кај пациенти со нарушувања на спроводливоста на импулсите и/или кај постари пациенти), влошување на постојната аритмија или појава на нова аритмија, понекогаш проследена со срцев застој (погледнете во точките 4.4 и 4.5), <i>Torsade de pointes</i> .	
Васкуларни нарушувања	Хипотензија (сериозна хипотензија или колапс може да се појават по предозирањето или пребрзата администрација на инјекција)	Црвенило на лицето (напливи на топлина)	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Интерстицијален пневмонитис, синдром на акутен респираторен дистрес, бронхоспазам и/или апнеа кај пациенти со тешки респираторни заболувања, а особено кај астматични пациенти	
Гастроинтестинални		Гадење	Панкреатит (акутен)



нарушувања			панкреатит.
Хепатобилијарни нарушувања		Зголемување на серумските нивоа на трансаминазите (што е обично умерено (1,5 до 3 пати повеќе од нормалниот опсег)); нивоата може да се вратат во нормала со намалување на дозата па дури и спонтано), акутни нарушувања на црниот дроб со високи нивоа на серумски трансаминази и/или жолтица (понекогаш фатална) (погледнете во точка 4.4)	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Егзем	Потење	Уртикарија, тешки кожни реакции, понекогаш фатални, како што се токсична епидермална некролиза, Стивенс- Джонсонов синдром, булозен дерматитис, реакција на лекот проследена со еозинофилија и системски симптоми (DRESS).
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво			Болка во грбот
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите			
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Реакции на местото на инјектирање, како што се болка, еритем, едем, некроза, екстравазација, инфилтрација, воспаление, индурација, тромбофлебитис, флебитис.		



	целулитис, инфекција, промени во пигментацијата		
Повреда, труење и процедурални компликации			Примарна дисфункција на графтот по трансплантација на срце (погледнете во точка 4.4).

Доколку се појават сериозни несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа/ризикот на лекот.

Несаканите дејства на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Нема информации во врска со предозирањето со интравенски амиодарон.

Малку информации се достапни во врска со акутното предозирање со перорален амиодарон. Биле пријавени неколку случаи на синусна брадикардија, срцев блок, напади на вентрикуларна тахикардија, *Torsade de pointes*, циркулаторна инсуфициенција и нарушување на црниот дроб.

Во случај на предозирање, терапијата треба да биде симптоматска, покрај општите супортивни мерки. Пациентот треба да се следи и доколку се појави брадикардија може да се дадат бета-адреностимуланси или глугагон.

Исто така, може да се појави и спонтано повлекување на нападите на вентрикуларна тахикардија. Поради фармакокинетиката на амиодарон, сè прпорачува соодветен и продолжен надзор на пациентот, особено на срцевиот статус.

Амиодарон и неговите метаболити не подлежат на процес на дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Антиаритмици, класа III, АТС код: C01BD01.

Механизам на дејство

Амиодарон и припаѓа на групата на антиаритмици од класа III според класификацијата на Вон-Вилијамс; Сепак, тој исто така поседува својства на антиаритмиците од класа I, II и IV. Амиодарон потентно ги блокира калиумовите канали, незначително ги блокира брзите натриумови канали и калциумовите канали и умерено ги блокира алфа- и бета-адренергичните рецептори.

Фармакодинамски дејства

Антиаритмичните дејства на амиодарон се:

- продолжено траење на фазата 3 од акциониот потенцијал,
- намалување на автоматизмот во синусниот јазол,
- неконкурентна инхибиција на стимулативното дејство на алфа- и бета-адренергичните



- рецептори,
- забавување на синоатријалната, атријалната и нодалната спроводливост на импулсите,
- продолжување на рефракторниот период и намалување на ексцитабилноста на миокардот на атријално, нодално и вентрикуларно ниво,
- забавување на импулсната спроводливост и пролонгирање на рефракторниот период на дополнителниот атриовентрикуларен пат.

Хемодинамските и антиисхемичните дејства на амиодарон се:

- умерен пад на периферниот отпор и намалена срцева стапка (што доведува до намалување на потрошувачката на кислород од страна на срцевиот мускул),
- неконкурентна инхибиција на стимулативното дејство на алфа- и бета-адренергичните рецептори
- зголемен проток на крв во коронарните артерии како резултат на директно дејство врз мазните мускули на миокардните артерии.
- одржување на ударниот волумен (како резултат на намалувањето на аортниот притисок и периферниот васкуларен отпор).

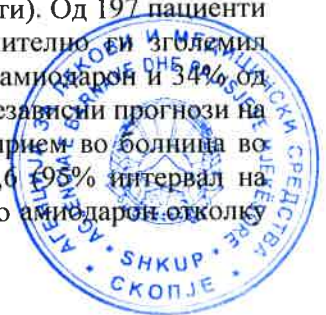
Амиодарон има благо негативно инотропно дејство.

После интравенска администрација, преовладувачки дејства се симпатолитичкото дејство (неконкурентна инхибиција на стимулативното дејство врз алфа- и бета-адренергичните рецептори; слично на дејството на лековите од класа II) и блокирањето на калциумовите канали (слично на дејството на лековите од класа IV). Преовладувачкото хемодинамско дејство по интравенска администрација на амиодарон е хипотензијата, која е резултат на намален системски васкуларен отпор и негативен инотропизам. Крвниот притисок вообичаено опаѓа; Сепак, потешката хипотензија може да се спречи со намалување на стапката на инфузија. Директното негативно инотропно дејство на интравенскиот амиодарон е мало и минливо (обично опстојува еден час по болус инјекција; до 24 часа по инфузија). Тој обично не предизвикува намалување на срцевиот минутен волумен, освен кај пациенти со дисфункција на левата комора, кај кои срцевиот минутен волумен може привремено да се намали. Кога се инјектира амиодарон, може да се појави тахикардија и таа вообичаено трае приближно 5 минути по администрацијата. Брадикардија може да се појави 10 до 15 минути по болус инјекцијата. Брадикардијата може да биде присутна во текот на целата интравенска инфузија. Ако инфузијата се администрира повеќе од 3 до 5 дена, брадикардијата вообичаено се повлекува спонтано.

По интравенска администрација (болус инјекција), антиаритмичното дејство се појавува уште во текот на првиот час по администрацијата; Во продолжение на парентералната терапија (со инфузии), максималното дејство се постигнува во рок од 2 дена.

Безбедноста и ефикасноста на IV амиодарон кај пациенти со срцев удар надвор од болница како резултат на вентрикуларна фибрилација што не одговара на електрошокови биле проценети во две двојно слепи студии: студијата ARREST, споредба на амиодарон со плацебо и студијата ALIVE, споредба на амиодарон со лидокаин. Примарната крајна цел на двете студии била преживувањето до прием во болницата.

Во студијата ARREST, 504 пациенти со срцев удар надвор од болница, како резултат на вентрикуларна фибрилација или безпулсна вентрикуларна тахикардија, што не одговорила на три или повеќе електрошокови на дефибрилација и епинефрин, биле рандомизирани на терапија со доза на амиодарон од 300 mg разреден во 20 ml на 5% раствор на декстроза брзо инјектиран во периферна вена (246 пациенти), или на плацебо (258 пациенти). Од 197 пациенти (39%) кои преживеале да бидат примени во болница, амиодарон значително ги зголемил шансите за реанимација и хоспитализација: 44% од групата третирана со амиодарон и 34% од плацебо групата, соодветно, $p = 0,03$. По прилагодувањето на останатите независни прогнози на исходот, прилагодениот коефициент на веројатност за преживување до прием во болница во групата третирана со амиодарон во споредба со плацебо групата бил 1,6 (95% интервал на доверба, 1,1 до 2,4; $p = 0,02$). Кај повеќе пациенти во групата третирана со амиодарон отколку



во плацебо групата се појавила хипотензија (59% наспроти 25%, $p = 0,04$) или брадикардија (41% наспроти 25%, $p = 0,004$).

Во студијата ALIVE, 347 пациенти со вентрикуларна фибрилација што не одговорила на три или повеќе електрошокови на дефибрилација, епинефрин и дополнителен електрошок на дефибрилација, или со повторување на вентрикуларната фибрилација по првично успешна дефибрилација, биле рандомизирани на терапија со амиодарон (5 mg на килограм проценета телесна тежина разреден во 30 ml 5% раствор на декстроза) и лидокаин што одговара на плацебо или лидокаин (1,5 mg на килограм со концентрација од 10 mg на милилитар) и амиодарон што одговара на плацебо што содржи ист разредувач (полисорбат 80). Од 347 вклучени пациенти, амиодарон значително ги зголемил шансите за реанимација и прием во болница: 22,8% во групата третирана со амиодарон (41 пациент од 180) и 12% во групата третирана со лидокаин (20 пациенти од 167), $p = 0,009$. По прилагодувањето според другите фактори кои можат да влијаат на веројатноста за преживување, прилагодениот коефициент на веројатност за преживување до прием во болница кај пациентите третирани со амиодарон во споредба со пациентите третирани со лидокаин е 2,49 (интервал на доверба од 95 проценти, 1,28 до 4,85; $P=0,007$). Немало разлики помеѓу третираните групи во однос на процентите на пациенти на кои им бил потребен третман на брадикардија со атропин или третман со пресори со допамин или во однос на процентите на пациенти кои примале лидокаин во отворената студија.

Процентот на пациенти кај кои се појавила асистола по дефибрилациониот електрошок по администрацијата на почетниот лек во студија, бил значително поголем во групата третирана со лидокаин (28,9%) отколку во групата третирана со амиодарон (18,4%), $p = 0,04$.

Педијатриска популација

Не се спроведени контролирани студии кај педијатриската популација.

Во објавените студии, безбедноста на амиодарон била проценета кај 1118 педијатриски пациенти со различни аритмии. Следниве дози биле користени во педијатриските клинички студии:

Перорално

- Доза на оптоварување: 10-20 mg/kg/ден во текот на 7-10 дена (или 500 mg/m²/ден изразено на метар квадратен).
- Доза на одржување: треба да се користи минималната ефикасна доза; Врз основа на индивидуалниот одговор, таа може да се движи помеѓу 5 и 10 mg/kg/ден (или 250 mg/m²/ден изразено на метар квадратен).

Интравенозно

- Доза на оптоварување: 5 mg/kg телесна тежина во текот на 20 минути до 2 часа.
- Доза на одржување: 10 до 15 mg/kg/ден во период од неколку часа до неколку дена.

Доколку е потребно, пероралната терапија може да се започне истовремено со користење на вообичаената доза на оптоварување.

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетиката на амиодарон е невообичаена и комплексна и не е разјаснета во целост.

Апсорпција

По интравенска инјекција, амиодарон брзо постигнува максимални концентрации во плазмата.

Дистрибуција

Брзиот пад на концентрацијата во плазмата главно се должи на неговата дистрибуција во периферните ткива. Волуменот на дистрибуција е од 40 до 130 l/kg. Во срцевиот мускул, тој постигнува максимални концентрации само за неколку минути по интравенската инјекција. Концентрациите на амиодарон во срцевиот мускул се повисоки од оние во плазмата. Амиодарон е во голема мера врзан за протеините (> 95%).



Метаболизам

Метаболизмот и екскрецијата се исти како и при перорална администрација. Полуживотот по единечна интравенска инјекција изнесува во просек од 3,2 до 20,7 часа, по повторена администрација или интравенска инфузија, тој изнесува околу 50 дена. Амиодарон се метаболизира претежно во црниот дроб од страна на CYP3A4, а исто така и од страна на CYP2C8, а делумно и во цревата (т.е. интестиналната мукоза). Главниот метаболит е дезетиламиодарон.

Амиодарон и неговиот метаболит, дезетиламиодарон, покажуваат *in vitro* потенцијал за инхибиција на CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и 2C8. Амиодарон и дезетиламиодарон исто така имаат потенцијал за инхибиција на некои транспортери како што се P-*gp* и органски катјонски транспортер (OCT2) (Една студија покажува 1,1% зголемување на концентрацијата на креатинин (супстрат на OCT 2))

In vivo податоците ги опишуваат интеракциите на амиодарон со супстратите на CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-*gp*.

Елиминација

Амиодарон се излачува преку жолчката (преку фецесот) и преку бубрезите. Реналната екскреција е минимална и фекалната екскреција е главниот пат.

Полуживотот на елиминација по единечна доза на амиодарон се движи во просек од 3,2 до 20,7 часа. По продолжена администрација, полуживотот на амиодарон е многу долг, односно од 13 до 103 дена (во просек 53 ± 24 дена).

Во текот на првите неколку дена од терапијата, амиодарон се акумулира во телото. Неговата елиминација започнува само откако ќе изминат неколку дена. Плазматските концентрации во стабилна состојба се постигнуваат постепено, во рок од неколку недели или месеци. По прекилот на терапијата, елиминацијата на амиодарон продолжува неколку месеци. Поради горенаведените особини на амиодарон, терапијата треба да се започне со големи (оптоварувачки) дози со цел што е можно побрзо да се постигнат концентрациите во ткивата што се неопходни за терапевтското дејство.

Реналната екскреција е минимална и фекалната екскреција е главниот пат. Во студијата на интравенската администрација на амиодарон кај здрави волонтери и кај пациенти било утврдено дека пресметаните количини на дистрибуција и вкупниот клиренс низ крвта со употреба на отворен модел со два патишта на екскреција биле слични за двете групи. Елиминацијата на амиодарон по интравенска инјекција се чини дека е биекспоненцијална со фаза на дистрибуција која трае околу 4 часа. Многу високиот волумен на дистрибуција во комбинација со релативно нискиот очигледен волумен за централниот пат на екскреција сугерира широка дистрибуција во ткивата. При болус IV инјекција од 400 mg бил забележан терминален полуживот $T_{1/2}$ од приближно 11 часа.

Пациенти со вентрикуларна тахикардија или фибрилација, дисфункција на левата комора, ренална или хепатална инсуфициенција

Фармакокинетиката на амиодарон кај здрави доброволци и пациенти со вентрикуларна тахикардија или фибрилација, ренална инсуфициенција, хепатална инсуфициенција или лево вентрикуларна дисфункција се слични; Затоа, не се потребни прилагодувања на дозата (освен за многу тешка хепатална инсуфициенција или дисфункција на левата комора).

Постари пациенти

Фармакокинетиката на амиодарон е до одреден степен променета кај постарите пациенти, но овие промени не се клинички значајни.

Пациенти со дијабетес

Во една клиничка студија, било утврдено дека кај пациентите со дијабетес, антиаритмичните дејства и дејствата на забавување на срцевиот ритам на амиодарон се одложени и покрај непроменетата фармакокинетика (плазматски концентрации). Причината за оваа појава не е целосно испитана, но се смета дека е резултат на дијабетична автономна невропатија.



Педијатриска популација

Не се спроведени контролирани педијатриски студии. Од ограничените податоци што се објавени и достапни за педијатриските пациенти, не се утврдени разлики во однос на возрасните.

Фармакокинетиката на N-дезетиламиодарон (DEA) е слична на фармакокинетиката на амиодарон. По интравенска администрација (болус инјекција или инфузија), не се создаваат значителни количини на DEA (концентрациите во серумот обично не надминуваат 0,05 mg/l). Серумските концентрации на DEA полека се зголемуваат само за време на продолжената терапија и достигнуваат приближно 80% од нивото на амиодарон во серумот во рок од неколку недели или месеци. Неговата дистрибуција е слична на амиодарон, а волуменот на дистрибуција се движи помеѓу 68 и 168 l/kg. Метаболизмот на DEA не е целосно испитан, DEA веројатно се метаболизира преку деалкилација на секундарни во примарни амини. Се елиминира на ист начин како и амиодарон; Полуживотот на елиминација е дури и подолг од оној на амиодарон.

Фармакодинамското дејство на DEA кај луѓето не е целосно испитано. Во студиите кај животни, електрофизиолошките и антиаритмиските дејства на DEA биле слични на оние на амиодарон.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Во студиите за токсичност на единечна доза кај лабораториски животни била пронајдена мала токсичност на амиодарон. Пероралните LD₅₀ вредности кај стаорци и кучиња биле повисоки од 3 g/kg.

Студии за токсичност со повторена доза биле извршени кај стаорци, зајаци и кучиња по перорална, интраперитонеална и интравенска администрација. Терапијата траела од неколку дена до неколку месеци. Најважните токсични дејства на амиодарон, како и N-дезетиламиодарон се забележани во црниот дроб, белите дробови, тироидната жлезда и бубрезите.

Во *in vitro* и *in vivo* тестовите за мутагеност не бил пронајден генотоксичен потенцијал на амиодарон; Сепак, долготрајните студии покажале зголемена инциденца на тумори на тироидната жлезда кај стаорци при дози што биле приближно 1/2 од максималната препорачана доза на одржување кај луѓето.

Администрацијата на амиодарон кај мажјаци и женки стаорци довела до намалена плодност. Ембриотоксичноста била утврдена кај стаорци и глувци, но не и кај зајаци. Кај глувци, стаорци и зајаци, се забележува зголемена инциденца на смртност на фетусот, но не е утврдена тератогеност. Овие несакани дејства врз репродукцијата и развојот биле утврдени при дози што биле 1-8 пати поголеми од максималната препорачана доза на одржување кај луѓето.

Најважните несакани реакции што се забележани кај животните на нивоа на изложеност што се слични на нивоата на клиничка изложеност и со можна важност за клиничката употреба се хепатотоксичност, намалена плодност и зголемена инциденца на тумори на тироидната жлезда. Во една 2-годишна студија за канцерогеност кај стаорци, амиодарон предизвикал зголемување на фоликуларните тумори на тироидната жлезда (аденоми и/или карциноми) кај двата пола при клинички значајни изложености. Поради тоа што наодите за мутагеност се негативни, за овој вид на индукција на тумор се предлага епиген наместо генотоксичен механизам. Кај глувците не биле забележани карциноми, но била забележана дозно-зависна тироидна фоликуларна хиперплазија. Овие дејства врз тироидната жлезда кај стаорци и глувци најверојатно се должат на дејствата на амиодарон врз синтезата и/или ослободувањето на хормоните на тироидната жлезда. Значењето на овие наоди за луѓето е мало.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експоненси

бензил алкохол (E1519)



полисорбат 80 (E433)
вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Растворот за инјектирање Амиокордин е инкомпатибилен со физиолошки раствор и треба да се администрира само во 5% раствор на декстроza. Растворот за инјектирање Амиокордин разреден со 5% раствор на декстроza до концентрација пониска од 0,6mg/ml, е нестабилен. Раствори кои содржат помалку од 2 ампули на растворот за инјектирање Амиокордин во 500 ml на 5% раствор на декстроza се нестабилни и не треба да се користат.

Употребата на опрема за администрација или уреди кои содржат пластификатори како што се DEHP (ди-2-етилхексилфталат) во присуство на амиодарон може да резултира со истекување од DEHP. Со цел да се минимизира изложеноста на пациентот на DEHP, последното разредување на амиодарон за инфузија по можност треба да се администрира преку комплети што не содржат DEHP.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Пакување

Кутија што содржи 5 ампули со 3 ml раствор. Ампулите се направени од безбојно стакло, Ph. Eug. тип I.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Упатства за подготовка и ракување:

Амиокордин растворот за инјектирање/инфузија 150 mg / 3 ml може да се измеша само со 50 mg/ml раствор на декстроza.

Интравенските инјекции треба да се инјектираат во текот на најмалку 3 минути.

Дозата на оптоварување на интравенската инфузија треба да се администрира во 250 ml на 50 mg/ml раствор на декстроza во период од 20 минути до 2 часа.

Дозата на одржување на интравенската инфузија треба да се администрира во 250 ml на 50 mg/ml раствор на декстроza

Интравенската инфузија треба да се администрира со волуменска пумпа преку централен венски катетер.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ



11-6645/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво решение: 10.09.2002 година

Датум на последна обнова: 29.08.2018 година

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

