



15. Juni 2021

Amiodaron-hameln 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung – Mögliche Kristallisation

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit dem *Staatlichen Gewerbeaufsichtsamt Hannover (GAA)* möchte die hameln pharma gmbh Sie über Folgendes informieren:

- **Vor Gebrauch ist das sterile Konzentrat visuell auf Klarheit, Partikel, Verfärbung und Beschädigungen des Gefäßes zu prüfen. Die Lösung ist nur zu benutzen, wenn sie klar ist und das Gefäß unbeschädigt und intakt ist.**

Hintergrundinformationen

Amiodaronhydrochlorid ist ein Arzneimittel, dass zur Therapie lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern), supraventrikulärer Arrhythmien (Flimmern oder Flattern) und Wolff-Parkinson-White-Syndroms, eingesetzt wird.

Das Kristallisationspotential von Amiodaron-Lösungen und das damit assoziierte Potenzial der Amiodaron-induzierten Phlebitis sind bereits bekannt und in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben [1, 2].

Die Kristallisierung hängt mit der schlechten Löslichkeit von Amiodaron in wässrigen Lösungen zusammen. Um dies zu umgehen, wird das Molekül typischerweise als Teil eines *mizellaren Systems*, mit Hilfsstoffen wie Polysorbat 80, als Tensid, gelöst. Der Zusammenbruch des mizellaren Systems führt zu einer Kristallisation der Amiodaron-Lösung, welche sowohl bei höheren Konzentrationen von Amiodaron (z.B. in Ampullen mit Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung) als auch bei niedrigeren Konzentrationen (z.B. in Infusionsbeuteln während der Verabreichung) beobachtet wurde.

Aktuelle Empfehlungen in der Fachinformation des hameln Produktes einhalten folgendes:

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Gebrauch ist das sterile Konzentrat visuell auf Klarheit, Partikel, Verfärbung und Beschädigungen des Gefäßes zu prüfen. Die Lösung ist nur zu benutzen, wenn sie klar ist und das Gefäß unbeschädigt und intakt ist.

[...]

Wegen der Instabilität der Lösung sind keine Konzentrationen unter 300 mg pro 500 ml zu verwenden und der Infusionsflüssigkeit keine anderen Substanzen beizufügen (siehe Abschnitt 4.2).

Obwohl generell das Potential zur Auskristallisierung von Amiodaron Lösungen bekannt ist, wurden dem Zulassungsinhaber zwei Fälle aus zwei unterschiedlichen Chargen übermittelt, bei der eine Kristallisation in Ampullen stattgefunden hat. Die nachfolgenden Untersuchungen, die der Zulassungsinhaber in diesem Rahmen durchgeführt hat haben ergeben, dass es ein erhöhtes Potential zur Auskristallisierung in Ampullen gibt. Die

Ursache dieses erhöhten Potentials wird derzeit untersucht und die Produktqualität wird von der hameln pharma gmbh engmaschig überwacht. Jegliche neuen Erkenntnisse und die daraus resultierende weitere Vorgehensweise wird den Fachkreisen umgehend mitgeteilt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Wie in der Fachinformation des hameln Produkts erläutert, gehört Phlebitis an der Infusionsstelle, zu den häufigen unerwünschten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit intravenös verabreichtem Amiodaronhydrochlorid berichtet wurden.

In den letzten drei Jahren wurden dem Zulassungsinhaber keine direkten Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Kristallisation von Amiodaron während einer Infusion (z.B. Phlebitis, Thrombophlebitis) stehen, gemeldet. Obwohl nicht ganz ausgeschlossen werden kann, dass es zu gesundheitsschädlichen Konsequenzen kommt, liegt es dennoch nahe, dass die Gesamtwahrscheinlichkeit des Eintretens einer solchen Reaktion gering ist.

Dem medizinischen Personal wird daher empfohlen:

jede Ampulle vor dem Gebrauch visuell auf Klarheit, Partikel, Verfärbung und Beschädigungen des Gefäßes zu prüfen. Die Lösung ist nur zu benutzen, wenn sie klar ist und das Gefäß unbeschädigt und intakt ist.

Obwohl der Gebrauch von in-line Filtern für Arzneimittelinfusionen in der EU nicht als Standardpraxis betrachtet wird, sollte das medizinische Fachpersonal in eigenem Ermessen diese für Infusionslösungen, die wie das Amiodaron zur Kristallisation neigen, benutzen [1, 2].

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Das medizinische Fachpersonal wird aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an das BfArM zu melden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Webseite: <http://www.bfarm.de>

Kontaktperson der Firma

Falls Sie weitere Informationen wünschen, kontaktieren Sie bitte Herrn Dr. Stefan Bartsch (Verantwortliche Person nach §52 AMG) der hameln pharma gmbh, Inselstraße 1, D-31787 Hameln, unter der E-Mail-Adresse drug.safety@hameln-pharma.com oder telefonisch unter der Rufnummer +49 (0) 5151 80 50 245.

Mit freundlichen Grüßen



Richard Wysocki
Head of Medical Affairs
hameln pharma gmbh



Sarah Bailey
Stufenplanbeauftragte PV
hameln pharma gmbh

Anhänge

- 1) Phlebitis in Intravenous Amiodarone Administration: Incidence and Contributing Factors. *Crit Care Nurse* (2019) 39 (1): e1–e12
<https://aacnjournals.org/ccnonline/article/39/1/e1/20866/Phlebitis-in-Intravenous-Amiodarone-Administration>
- 2) Phlebitis in Amiodarone Administration. Incidence, Contributing Factors, and Clinical Implications. *Am J Crit Care* (2013) 22 (6): 498-505
<https://medest118.files.wordpress.com/2013/12/phlebitis-in-amiodarone-administration.pdf>