

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gilurytmal® 50 mg/10 ml Injektionslösung

Wirkstoff: Ajmalin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 10 ml enthält 50 mg Ajmalin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Gilurytmal® 50 mg/10 ml Injektionslösung ist eine klare farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische und behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen mit gesteigerter Herzfrequenz (Tachykardie) im Vorhof des Herzens (supraventrikulär) wie z. B.:
 - AV-junktionale Tachykardien
 - supraventrikuläre Tachykardien bei WPW-Syndrom
 - paroxysmales Vorhofflimmern (anfallsweise Rhythmusstörungen)
- Schwerwiegende symptomatische ventrikuläre Tachykardien, wenn diese nach Beurteilung des Arztes lebensbedrohlich sind

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Wahl der Applikationsform sind grundsätzlich von einer gesicherten Diagnosestellung abhängig.

Die genaue Dosierung muss für den einzelnen Patienten individuell festgelegt werden. Die Einstellung auf das Antiarrhythmikum bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen bedarf einer sorgfältigen kardiologischen Überwachung und darf nur bei Vorhandensein einer kardiologischen Notfallausrüstung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen. Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (z. B. mit Standard-, mit Langzeit-EKG und ggf. Belastungs-EKG). Bei Verschlechterung einzelner Parameter, z. B. Verlängerung der QRS-Zeit bzw. QT-Zeit um mehr als 25% oder der PQ-Zeit um mehr als 50% bzw. einer QT-Verlängerung auf mehr als 500 ms oder einer Zunahme der Anzahl oder des Schweregrades der Herzrhythmusstörungen, sollte eine Therapieüberprüfung erfolgen.

a) i.v.-Injektion

Gilurytmal® soll unter EKG-Kontrolle langsam in eine Körpervene (intravenös) injiziert werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer Herzmuskelerkrankung (dilatative Kardiomyopathie). Die Injektionsgeschwindigkeit soll 10 mg Ajmalin/min nicht überschreiten. Bei vorgeschädigtem Herzen ist die Injektionsdauer für 50 mg Ajmalin auf 15–20 Minuten auszudehnen. Die intravenöse Injektion soll unter Defibrillations-, Intubations- und Reanimationsbereitschaft (Bereitschaft zur externen Inangangsetzung der Herzaktion, zur Einführung eines Be-

atmungsrohres durch den Mund oder die Nase in die Luftröhre zur Wiederbelebung) vorgenommen werden. Es ist grundsätzlich empfehlenswert, hämodynamisch stabile (stabil in Bezug auf Blutdruck, Blutvolumen etc.) Arrhythmien unter klinischen Bedingungen zu beenden.

Höchste Einzeldosis: 50 mg Ajmalin (1 Ampulle).

Die Fortsetzung der Injektion über den Eintritt des gewünschten Erfolges hinaus ist unnötig. Falls erforderlich kann die Injektion nach 30 Minuten wiederholt werden. Zur kontrollierten Infusion ist Gilurytmal® für die Applikation mittels automatischer Infusions-spritzenpumpe geeignet. Eine fortlaufende EKG-Kontrolle ist unbedingt erforderlich. Die Verschlechterung einzelner EKG-Parameter (s. o.) kann ein Zeichen einer zu hohen Dosierung sein. Die Injektion ist dann zu unterbrechen bzw. zu beenden.

b) Dauertropfinfusion

Bei therapierefraktären tachykarden ventrikulären Herzrhythmusstörungen ist es möglich, Gilurytmal® in Form einer Dauertropfinfusion zu verabreichen.

Nach einer kontinuierlichen Infusion von 20 mg Ajmalin/h bis 50 mg Ajmalin/h wurden therapeutische Plasmaspiegel von 0,4 µg/ml bis 2 µg/ml bestimmt.

Daraus ergibt sich folgende Dosierung:

Initial sollte die Infusion auf 20 mg/h (4 ml/h) eingestellt werden. Bei Bedarf kann die Infusion bis zu einer Dosierung von 50 mg/h (10 ml/h) gesteigert werden. Die Höchstdosis von 1.200 mg/24 h sollte nicht überschritten werden.

Die Einrichtung der Infusion soll unter EKG-Kontrolle erfolgen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer Herzmuskelerkrankung (dilatative Kardiomyopathie). Bei länger dauernder Infusion ist ein EKG-Monitoranschluss erforderlich. Die Verschlechterung einzelner EKG-Parameter (s. o.) kann ein Zeichen einer zu hohen Dosierung sein. Die Infusion ist dann entsprechend zu regulieren.

Sollte es unter einer Infusion mit Ajmalin zu einer Verschlechterung hämodynamischer Parameter oder EKG-Parameter kommen, ist die Infusion sofort zu unterbrechen.

Dosierung für Kinder und Jugendliche

Da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern vorliegen, sollte Gilurytmal® nicht bei Kindern eingesetzt werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder dekompensierter Herzinsuffizienz sind aufgrund der reduzierten Clearance (Befreiung des Plasmas von der entsprechenden Substanz pro Zeiteinheit) geringere Dosierungen (10–30 mg/h) ausreichend.

Hinweis:

Die Serumnatriumspiegel sollten Werte von 145–150 mval nicht überschreiten (s. unten, Therapie von Intoxikationen).

Art und Dauer der Anwendung

Gilurytmal® ist problemlos mit handelsüblichen neutralen oder sauren Infusionslösungen mischbar (z. B. Ringer-Lactat-Lösung,

Vollelektrolytlösungen, kalorische Lösungen etc.).

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsbild und wird vom Arzt bestimmt.

Bei der Anwendung ist zu berücksichtigen, dass bisher für kein Antiarrhythmikum der Klasse I nachgewiesen werden konnte, dass eine Behandlung der Herzrhythmusstörungen eine Lebensverlängerung bewirkt.

4.3 Gegenanzeigen

Gilurytmal® darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Ajmalin oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- höhergradigen Erregungsleitungsstörungen zwischen Herzvorhöfen und -kammern (AV-Block II. und III. Grades)
- vorbestehenden Erregungsleitungsstörungen innerhalb der Herzkammern (intraventrikulär)
- Adams-Stokes-Anfälle
- manifester Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz)
- erheblicher Zunahme der Erregungsausbreitung in den Herzkammern (Verbreiterung des QRS-Komplexes) bzw. Verlängerung der gesamten elektrischen Herzkammeraktion (QT-Zeit)
- Vergiftungen mit herzwirksamen Glykosiden (Substanzen zur Förderung der Kontraktionskraft der Herzmuskulatur)
- Myasthenia gravis (Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Substanzen mit der Folge einer gestörten Reizübertragung vom Nerv auf den Muskel)
- krankhafter Vergrößerung des Herzmuskels (hypertrophe Kardiomyopathie)
- zu langsamer Schlagfolge des Herzens (Bradykardien) (< 50 Schläge/Minute)
- zu schneller Schlagfolge des Herzens (Tachykardien), die durch eine Herzmuskelschwäche (Herzdekomensation) bedingt ist
- bekannter Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Ajmalin oder einen der sonstigen Bestandteile
- innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt oder bei Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfaktion von weniger als 35% (Ausnahme: Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen)

Bei gleichzeitig auftretender Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen sollte zunächst eine Therapie der Herzinsuffizienz erfolgen, da die Herzrhythmusstörungen Folge der Herzinsuffizienz sein können.

Da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern vorliegen, sollte Gilurytmal® nicht bei Kindern eingesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit

- eingeschränkter Leberfunktion
- Erkrankung des körpereigenen Schrittmachers für die Herzaktion (Syndrom des kranken Sinusknotens)

- leichteren Erregungsleitungsstörungen zwischen Herzvorhöfen und Herzkammern (AV-Block I. Grades)
- nicht vollständiger Blockade der Erregungsleitung innerhalb der Herzkammern (inkompletter Schenkelblock)
- niedrigem Blutdruck (nicht rhythmogene Hypotonie <90 mmHg systolisch) oder
- verminderter Leberdurchblutungsrate (manifeste Herzmuskelschwäche, akuter Herzinfarkt, niedriger Blutdruck)

muss die Dosierung entsprechend angepasst werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollten nur mit Vorsicht einer Behandlung unterzogen werden.

Die intravenöse Anwendung erfordert eine strenge kardiologische Überwachung und sollte daher nur durchgeführt werden, wenn entsprechende Reanimationsausrüstung und geeignete Überwachungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Ajmalin erhöht die Schrittmacherreizschwelle deutlich.

Bei der Verabreichung als Dauertropfinfusion ist zu berücksichtigen, dass es für Ajmalin so genannte Poor Metabolizer gibt, bei denen Ajmalin langsamer verstoffwechselt wird. Die Häufigkeit des Vorkommens dieses Polymorphismus beträgt 7–8 %. Bei länger dauernder Anwendung kann es bei diesen Patienten zu erheblich höheren Plasmakonzentrationen kommen. Sollte es unter einer Infusion mit Ajmalin zu einer Verschlechterung hämodynamischer Parameter oder EKG-Parameter kommen, ist die Infusion sofort zu unterbrechen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Kombination von Ajmalin mit anderen Antiarrhythmika, mit Beta-Rezeptorenblockern (Mittel zur Blockade von Überträgerstoffen des sympathischen Nervensystems) oder Calciumantagonisten (Mittel zur Behandlung der Angina pectoris und des Bluthochdruckes) muss mit einer additiven hemmenden Wirkung auf die Erregungsüberleitung vom Herzvorhof auf die Herzkammern (AV-Überleitung), die Erregungsleitung innerhalb der Herzkammer (intraventrikulär) und die Kontraktionskraft gerechnet werden.

Eine Kombination von Ajmalin mit anderen Antiarrhythmika der Klasse I sollte wegen der Gefahr des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen unterbleiben.

Ajmalin verstärkt dosisabhängig glykosidbedingte Erregungsleitungsstörungen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ajmalin und Chinidin kommt es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Ajmalin und erhöhter Wirkung auf Teile des Erregungsleitungssystems (His-Purkinje-System).

Die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die die Enzymaktivität steigern (Enzyminduktoren wie z. B. Rifampicin [Mittel gegen Tuberkulose], Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin [Mittel gegen Epilepsie]) führt zur

Beschleunigung des Abbaus von Ajmalin in der Leber und damit zur erheblichen Verminderung der Plasmakonzentration von Ajmalin.

Die Häufigkeit von lang anhaltenden Gallenstauungen (Cholestasen) nimmt bei gleichzeitiger Behandlung mit Hormonen, Sulfonamiden (einschließlich entsprechender oraler Antidiabetika), Salicylaten und Diazepam zu.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten, die zu einer Verlängerung der QTc-Zeit führen, sollte wegen eines möglichen Auftretens lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen (Torsade-de-pointes-Tachykardien) vermieden werden.

Ajmalin wird unter anderem durch das Cytochrom P450 Isoenzym CYP 2D6 metabolisiert und inhibiert dieses. Es können klinisch bedeutsame Wechselwirkungen zwischen Ajmalin und anderen Substanzen, die durch CYP 2D6 metabolisiert werden, auftreten, wie zum Beispiel Betablocker, Antidepressiva sowie Neuroleptika. Dies ist insbesondere bei der Applikation von Gilurytmal® als Dauertropfinfusion zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ajmalin sollte in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da keine Daten bezüglich der Reproduktionstoxikologie aus Tierversuchen vorliegen und auch keine Literaturhinweise zur Anwendung während der Schwangerschaft verfügbar sind.

Die Anwendung von Ajmalin in der fortgeschrittenen Schwangerschaft sollte nur in schwerwiegenden Fällen erwogen werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko gegenüber dem Fetus überwiegt. Prinzipiell sind kardiale und zentralnervöse Auswirkungen auf den Fetus möglich, daher sollte Ajmalin in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn eine strenge Indikationsstellung vorliegt, die Patientin klinisch überwacht werden kann und die Dosis reduziert wird.

Stillzeit

Daten zum Übertritt von Ajmalin in die Muttermilch liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ajmalin kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen vor allem zu Beginn der Behandlung sowie bei Veränderung der Verordnung und in Zusammenhang mit Alkoholaufnahme beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herzerkrankungen:

- Sehr selten Auslösung bzw. Verschlechterung einer Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) durch eine die Kontraktionskraft des Herzens senkende (negativ inotrope) und eine gefäßverengende (vasokonstriktorische) Wirkung
- Sehr selten Veränderungen oder Verstärkung der Herzrhythmusstörungen (proarrhythmische Wirkungen), die zu einer starken Beeinträchtigung der Herzfähigkeit mit der möglichen Folge des Herzstillstandes führen können
- Sehr selten bedrohlicher Anstieg der Kammerfrequenz bei Vorliegen von Vorhofflimmern bzw. -flattern nach Gabe von Ajmalin
- Sehr selten Sinusbradykardie
- Sehr selten sinuatriale Blockierungen
- Sehr selten Hemmung der intraventrikulären Reizausbreitung
- Sehr selten Erregungsleitungsstörungen zwischen Herzvorhöfen und -kammern (AV-Blockierungen) verschiedener Grade
- Sehr selten Asystolie
- Sehr selten erheblicher Blutdruckabfall nach schneller i.v.-Injektion

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

- In Einzelfällen Blutbildveränderungen (Agranulozytosen, Thrombozytopenien)
- Eosinophilie

Erkrankungen des Nervensystems:

- Selten Krampfanfälle und Missempfindungen (Parästhesien) nach schneller i.v.-Infusion

Augenerkrankungen:

- Augenzwinkern

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums:

- Atemstillstand nach zu schneller i.v.-Infusion

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

- Selten Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Appetitlosigkeit, Verstopfung

Gefäßerkrankungen:

- Wärmegefühl
- Hautrötung (Flush-Symptomatik)

Erkrankungen des Immunsystems:

- Immunologische Veränderungen in anderen Organen, wie Hauterscheinungen, Gelenkschmerzen (Arthralgien), Nierenerkrankungen (Glomerulonephritis), beschleunigter Abbau von roten Blutkörperchen (Hämolyse), Niereninsuffizienz, Herabsetzung der blutbildenden Funktion des Knochenmarks (Knochenmarkdepression), Anstieg von bestimmten Antikörpern (IgE, IgG und IgM sowie anti-mitochondriale und antinukleäre Antikörper)

Leber- und Gallenerkrankungen:

- Sehr selten Gallenstauungen in der Leber (intrahepatische Cholestasen), die sich nach Absetzen der Medikation spontan zurückbilden
- Gallenstauung (Cholestase): Die Behandlung muss sofort abgebrochen werden, wenn innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen eines oder mehrerer der nachfolgend beschriebenen Symptome auf-

treten: Fieber, Juckreiz, Gelbfärbung der Augen, brauner Urin, heller Stuhl, wobei der Temperaturanstieg einige Tage vor den übrigen Symptomen auftreten kann. Eine medikamentöse therapeutische Beeinflussung der Gallestauung (Cholestase) ist nicht möglich.

- Selten symptomloser vorübergehender Anstieg von bestimmten Leberenzymen (Transaminasen) bis zum dreifachen Normwert innerhalb der ersten Wochen bei Behandlungsbeginn
- Akute Leberentzündung (Hepatitis)
- In Einzelfällen Leberschäden vom hepatozellulären (die Leber betreffend) Typ

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome treten typischerweise erst nach einer symptomfreien Latenzphase von 50 bis 90 Minuten auf.

Vergiftungen (toxische Dosen):

- Leichte Vergiftungen (Intoxikation) ab 2 mg/kg
- Schwere Vergiftungen (Intoxikation) ab 3 mg/kg
- Lebensbedrohlich ab 5 mg/kg

a) Anzeichen (Symptome)

Verminderung der Depolarisationsgeschwindigkeit und kardiodepressive Wirkung können zu zahlreichen kardiovaskulären Störungen führen:

- Niedriger Blutdruck (Hypotension), kardiogener Schock, Lungenödem, verminderte Harnausscheidung (Oligurie) bis fehlende Harnausscheidung (Anurie)
- Verlangsamte Herzschlagfolge (Bradykardie), Erregungsleitungsstörungen: QRS-Verbreiterung, intraventrikulärer Block, komplette Erregungsleitungsstörungen zwischen Herzvorhöfen und -kammern (totaler AV-Block), Asystolie
- Verschlimmerung von tachykarden Herzrhythmusstörungen (z. B. auch Torsade de pointes) bis zum Kammerflimmern

b) Therapie von Intoxikationen

Bei evtl. auftretenden Zwischenfällen nach i.v.-Gabe sofortige Intensivüberwachung erforderlich.

Bei unregelmäßiger vermehrter Herzschlagfolge (Tachyarrhythmie) Infusion von Natrium als 1-molare Lösung über 2–3 Minuten (z. B. NaCl-Lösung, Natriumbicarbonatlösung, Natriumlactatlösung) in folgender Dosierung: Erwachsene 100–160 mval, Kinder evtl. 0,5–2 mval/kg Körpergewicht bei Kontrolle des Natriumspiegels.

Bei unregelmäßiger verlangsamer Herzschlagfolge (Bradyarrhythmie) und zur Kreislaufunterstützung Infusion von Dopamin (2 bis 10 µg/kg/min) bzw. Orciprenalin, bei Kammerflattern oder -flimmern Elektrokon-

version, bei Asystolie Elektrostimulation, temporärer Schrittmacher oder externe Herzmassage, ggf. frühzeitige Beatmung. Die Hämoperfusion über Amberlite XAD-4 ist eine relativ effektive Methode zur Senkung des Plasmaspiegels und wirksamer als die Hämoperfusion über Kohle.

Hinweis:

Enzymaktivitäten, die ggf. während der akuten Vergiftungsphase angestiegen waren, können sich innerhalb von 2–3 Tagen wieder normalisieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum, Klasse Ia, ATC-Code: C01BA05

Ajmalin hemmt am Herzmuskel den schnellen Natriumstrom der Erregung und reduziert dadurch die Depolarisationsgeschwindigkeit während der Phase 0 des Aktionspotentials. Entsprechend wird die Erregungsgeschwindigkeit in Vorhof und Kammer vermindert. Die Aktionspotentialdauer und die Refraktärzeit werden in Vorhof- und Kammermuskulatur verlängert.

Ajmalin verlängert in den Purkinje-Zellen die diastolische Depolarisation (Phase 4 des Aktionspotentials) und verhindert dadurch das Auftreten von Spontanerregungen.

Ajmalin gehört zur Gruppe Ia der Antiarrhythmika (nach Vaughan-Williams). Bereits bei Anwendung therapeutischer Dosen kann im EKG eine Zunahme der PQ-Zeit, der QRS-Dauer und der QT-Zeit als Ausdruck der Hemmung der Erregungsleitung auftreten. Diese Hemmung ist im His-Purkinje-System (HV-Zeit) besonders stark ausgeprägt. Ajmalin besitzt am Herzmuskel eine negativ inotrope Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ajmalin ist ein tertiäres Indolinderivat mit einem pK_a-Wert von 8,3. Es ist in Wasser nahezu unlöslich, aber gut löslich in Ethanol.

Die zur Pharmakokinetik von Ajmalin vorliegenden Daten zeigen, dass beim Menschen die orale Bioverfügbarkeit niedrig ist. Nach intravenöser Verabreichung fällt die Plasmakonzentration rasch (innerhalb von 5 Minuten) auf niedrige Werte ab. Anschließend erfolgt eine langsame weitere Abnahme. Nach intravenöser Infusion von 50 mg in 5 Minuten werden Halbwertszeiten von 6 Minuten (Verteilungsphase) und 95 Minuten (Eliminationsphase) bestimmt. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 3 l/kg KG. Ajmalin wird zu 75 % an Plasmaproteine gebunden (hauptsächlich an α₁-saureres Glykoprotein).

Die Substanz wird in Leber, Herz und Lunge angereichert, während im Gehirn initial niedrigere Konzentrationen als im Blut vorliegen.

Ajmalin wird wahrscheinlich vorwiegend hepatisch eliminiert, nur 5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Der Abbauweg erfolgt hauptsächlich über eine Monohydroxylierung des Benzolringes. Von den beschriebenen Metaboliten scheint Ajmalin-N-Oxid noch über eine antiarrhythmische

Wirkung zu verfügen, die im Tierversuch etwa 10 % der antiarrhythmischen Wirkung von Ajmalin betrug.

Es gibt Hinweise, dass die Serumkonzentration bei Leberinsuffizienz erhöht, nach Phenobarbitalvorbehandlung vermindert und bei Niereninsuffizienz nicht wesentlich beeinflusst wird. Die kontinuierliche Infusion von Ajmalin zeigt eine lineare Dosis-Plasmaspiegel-Beziehung. Diese Relation besteht bis zu einer Dosis von 40 mg/h. Nach kontinuierlicher Infusion von 10–50 mg Ajmalin/Stunde wurden therapeutische Plasmaspiegel von 0,4–2,0 µg/ml bestimmt. Nach intravenöser Einmalgabe von 50 mg Ajmalin über 5 Minuten fanden sich therapeutische Plasmaspiegel von 0,1–0,45 µg/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die LD₅₀ beträgt bei oraler Verabreichung an Wistar-Ratten 440 mg/kg. Die LD₅₀ bei i.v.-Injektion bei NMRI-Mäusen beträgt 26 mg/kg. Die LD₁₀₀ für Kaninchen beträgt bei i.v.-Verabreichung 8 mg/kg bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 1 mg/kg/min, bei langsamer Infusion bis zu 20 mg/kg und mehr. In einer Dosis von 0,5–2 mg/kg i.v. führt Ajmalin bei Katzen und Kaninchen zu Frequenzabnahme, Verlangsamung der AV-Überleitung und der intraventrikulären Reizausbreitung.

Bei toxischen Einwirkungen ist jedoch zu beachten, dass neben der verabreichten Dosis selbst auch die Zufuhrgeschwindigkeit eine wesentliche Rolle spielt. Daraus ergibt sich für die Klinik, dass einerseits 50 mg i.v. schnell injiziert zu kritischen Situationen führen können, andererseits i.v.-Infusionen bis zu 2.000 mg innerhalb von 24 Stunden gut vertragen werden.

b) Chronische Toxizität

Zur Prüfung der chronischen Toxizität erhielten Ratten einen Monat lang täglich 15 mg/kg und zwei Monate lang täglich 30 mg/kg per os, ohne Beeinflussung von Allgemeinbefinden und Körpergewicht. Veränderungen des Blutstatus wurden nicht festgestellt. Ebenso wenig ließen sich makroskopisch oder mikroskopisch Organschädigungen nachweisen.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Standarduntersuchungen zum Nachweis mutagener Wirkungen liegen für Ajmalin nicht vor.

(Nach In-vitro-Nitrosierung zeigte Ajmalin im Ames-Test positive Befunde.)

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Ajmalin liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

Ajmalin ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Wirkungen geprüft. Die vorliegenden Embryofetotoxizitätsstudien an Ratten, Mäusen und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Fetotale Effekte wurden ab einer Dosis von 50 mg/kg/Tag bei Mäusen beobachtet. Es liegen keine tierexperimentellen Untersuchungen zu Fertilitätsstörungen und zur Anwendung während der Laktationsphase vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Phosphorsäure 84–90 %, Propylenglykol, Wasser für Injektionszwecke, zur pH-Einstellung: Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Gilurytmal® und Furosemid i.v. sind nicht mischbar. Es kommt wegen der pH-Wert-Absenkung der basischen Furosemid-Lösung durch die saure Ajmalin-Lösung zu flockigen Ausfällungen, die ein Y-Stück verstopfen können.

Bei alkalischen Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonatlösung) können, insbesondere wenn das Mischungsverhältnis erhöht wird, Wirkstoff-Ausfällungen auftreten. So wurden bei einem Mischungsverhältnis von 1 : 1 bei einer 4,2 % Natriumhydrogencarbonatlösung nach 24 Stunden Ausfällungen beobachtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Gilurytmal® darf allenfalls schwach gelblich gefärbt sein. Deutlich oder stark gefärbte Lösungen sind zu verwerfen.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Ampullen (Klarglas Typ I gemäß Ph.Eur.)

Packungsgrößen
Packung mit 5 Ampullen zu je 10 ml (= 50 mg Ajmalin),
Packung mit 15 (3 x 5) Ampullen zu je 10 ml (= 50 mg Ajmalin),
Musterpackung mit 5 Ampullen zu je 10 ml (= 50 mg Ajmalin).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CARINOPHARM GmbH
Bahnhofstraße 18
31008 Elze

Telefon: 0180 2 1234-01
Telefax: 0180 2 1234-02
E-Mail: info@carinopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6118316.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.08.2005

10. STAND DER INFORMATION

07/2013

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ABGABEPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin