

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lidocaine Grindeks, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg chlorowodoru lidokainy.  
Każda ampułka 5 ml zawiera 100 mg chlorowodoru lidokainy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.  
Klarowny, bezbarwny lub jasnożółty płyn, bez widocznych cząstek.  
pH roztworu 5,0 – 7,0.  
Osmolalność roztworu 0,310-0,340 Osmol/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Dożylnie znieczulenie miejscowe, znieczulenie nasiękowe, blokady nerwów i znieczulenie nadtwardówkowe.  
Lidocaine Grindeks jest wskazany do leczenia dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Lidocaine Grindeks może być podawany tylko przez lekarza z doświadczeniem w znieczulaniu miejscowym lub pod jego nadzorem. Należy podawać najmniejszą możliwą dawkę na zapewnienie pożądanego efektu.

Przed wstrzyknięciem pełnej dawki zaleca się kontrolną aspirację w celu zapobieżenia przypadkowemu podaniu dożylnemu produktu. Wstrzykiwać powoli i utrzymywać kontakt z pacjentem podczas wstrzykiwania. W wypadku podania nadtwardówkowego zaleca się zastosowanie małej dawki próbnej 3-5 ml.

Należy unikać wstrzyknięciu zimnego roztworu poniżej temperatury ciała, ponieważ może to być bolesne.

##### *Dożylnie znieczulenie miejscowe*

Ramię: 5-10 ml roztworu (100-200 mg chlorowodoru lidokainy).

Noga: 10 ml roztworu (200 mg chlorowodoru lidokainy).

##### *Blokady nerwów*

1-2 ml roztworu (20-40 mg chlorowodoru lidokainy).

##### *Znieczulenie nadtwardówkowe*

Znieczulenie lędźwiowe: 12,5-20 ml roztworu (250-400 mg chlorowodoru lidokainy).

Znieczulenie w odcinku piersiowym: 10-15 ml roztworu (200-300 mg chlorowodoru lidokainy).  
Znieczulenie krzyżowe w chirurgii: 20 ml roztworu (400 mg chlorowodoru lidokainy).  
Znieczulenie krzyżowe w położnictwie: 10-15 ml roztworu (200-300 mg chlorowodoru lidokainy).

Maksymalna dawka jednorazowa chlorowodoru lidokainy dla dorosłego pacjenta nie powinna przekroczyć 400 mg.  
U pacjentów w złym stanie ogólnym należy zmniejszyć dawkę.

#### *Dzieci i młodzież*

Inne postacie farmaceutyczne i moce są bardziej odpowiednie do podawania tych grupach pacjentów.

#### Sposób podawania

Sposób podawania lidokainy różni się w zależności od wybranej procedury (dożylnie znieczulenie miejscowe, znieczulenie nasiękowe, blokada nerwów lub znieczulenie nadtwardówkowe).

Lidocaine Grindeks może być podawany dożylnie, domięśniowo, podskórnym lub nadtwardówkowo.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, amidowe środki znieczulające miejscowo lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Lidocaine Grindeks nie należy stosować do znieczulenia nadtwardówkowego u pacjentów ze znacznym niedociśnieniem lub we wstrząsie kardiogenym lub hipowolemicznym.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Lidokainę powinny podawać osoby umiejące reanimować i mające sprzęt do resuscytacji. Aparatura do resuscytacji powinna być dostępna podczas znieczulenia miejscowego. Przy jakiegokolwiek dużej blokadzie, należy przed wprowadzeniem leku miejscowo znieczulającego wprowadzić do żyły kaniulę. Jak każdy lek miejscowo znieczulający, lidokaina może powodować ostre reakcje toksyczności ze strony centralnego układu nerwowego oraz układu sercowo-naczyniowego, jeżeli jej stężenie we krwi będzie wysokie, szczególnie podczas podania donaczyniowego.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku znieczulania następujących grup pacjentów:

- pacjenci w podeszłym wieku i ogólnie osłabionych pacjenci,
- pacjenci z blokiem AV typu II i III, ponieważ miejscowe znieczulenie może powodować obniżenie przewodnictwa mięśnia sercowego,
- pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, bradykardią, zaburzoną funkcją oddechową,
- pacjenci z ciężkim uszkodzeniem wątroby lub niewydolnością nerek,
- pacjenci z padaczką,
- pacjenci leczeni lekami przeciwyrytmicznymi klasy III (np. amiodaronem), którzy wymagają stałego monitorowania w tym monitorowania EKG, ponieważ oddziaływanie lidokainy na mięsień sercowy może nasilać się przy stosowaniu leków przeciwyrytmicznych klasy III (patrz punkt 4.5).

Znieczulenie nadtwardówkowe może powodować ciężkie działania niepożądane takie jak niewydolność sercowo-naczyniowa, szczególnie przy współistniejącej hipowolemii. Szczególne środki ostrożności należy zachować zawsze u pacjentów z zaburzoną funkcją układu sercowo-naczyniowego.

Głównymi przyczynami są pourazowe uszkodzenia nerwów i/lub lokalnie toksyczny wpływ na mięśnie i nerwy spowodowane znieczuleniem miejscowym. Zakres uszkodzeń tkanek zależy od ciężkości urazów, stężenia leku miejscowo znieczulającego oraz czasu jego oddziaływania na poszczególne tkanki. Dlatego należy stosować zawsze najniższą skuteczną dawkę znieczulenia.

Rozległe wstrzyknięcia donaczyniowe w obrębie głowy i szyi mogą powodować wystąpienie objawów mózgowych nawet przy zastosowaniu niskich dawek.

Skuteczność znieczulenia miejscowego może się zmniejszyć po wstrzyknięciu w obszar zakażony lub zmieniony zapalnie.

Znieczulenie nadtwardówkowe może prowadzić do spadku ciśnienia krwi i bradykardii. Ryzyko to zmniejsza podanie dożylnie płynu w postaci krystaloidalnej lub koloidalnej. Spadek ciśnienia krwi wymaga natychmiastowego zastosowania np. efedryny 5-10 mg dożylnie, powtórnego jeśli konieczne.

Domięśniowo podana lidokaina może powodować zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyniny, co może wpływać równocześnie na diagnozę ostrego zawału mięśnia sercowego.

Prawdopodobnie lidokaina ma działanie porfirogenne i nie powinna być stosowana u pacjentów z ostrą porfirią, chyba że jest to absolutnie konieczne. Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania lidokainy u pacjentów z porfirią.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki spowalniające metabolizm lidokainy (np. cymetydyna) mogą powodować uzyskanie potencjalnie toksycznego stężenia lidokainy w surowicy, w przypadku szybkiego podania dużych dawek przez dłuższy okres czasu. Efekt ten nie ma klinicznego znaczenia, jeśli lidokaina podawana jest w krótkim czasie w zalecanych dawkach.

Lidocaine Grindeks powinien być ostrożnie stosowany w połączeniu z innymi lekami znieczulającymi miejscowo oraz lekami przeciwwarytmicznymi klasy IB, jako że sumuje się efekt toksyczny obu leków.

Dotychczas nie zostały przeprowadzone badania specyficznych interakcji z miejscowymi lekami znieczulającymi i lekami przeciwwarytmicznymi klasy III (np. amiodaronem), jednak zalecana jest ostrożność w tych przypadkach (patrz punkt 4.4)

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania lidokainy u kobiet w ciąży.

Lidokaina przenika przez łożysko. Można przyjąć, że lidokaina była stosowana u dużej liczby kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym. Nie ma dowodów, że lidokaina zaburza procesy reprodukcji lub zwiększa ilość przypadków wystąpienia wad rozwojowych, czy w jakikolwiek pośredni lub bezpośredni sposób oddziałuje na płód. Jednakże nie przeprowadzono dostatecznych badań ryzyka u ludzi.

Badania na zwierzętach są niekompletne w odniesieniu do wpływu lidokainy na ciążę, rozwój embrionu i płodu, poród oraz rozwój dziecka po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

W przypadku stosowania krótkoterminowego lidokainy podczas ciąży i porodu należy rozważyć czy oczekiwane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Zastosowanie lidokainy do blokady okołoszyjkowej lub blokady sromu podczas porodu zwiększa ryzyko wystąpienia u płodu reakcji takich jak bradykardia lub tachykardia. Dlatego należy monitorować z dużą ostrożnością tętno płodu (patrz punkt 5.2).

##### Karmienie piersią

Lidokaina przenika w małym stopniu do mleka kobiecego. Wpływ na dziecko jest nieznaczny, podczas stosowania zalecanych dawek. Dlatego nie ma potrzeby przerwania karmienia piersią w trakcie stosowania Lidocaine Grindeks.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W zależności od dawki i drogi podania, lidokaina może przejściowo wpływać na ruch i koordynację.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane spowodowane wyłącznie przez lidokainę są trudne do odróżnienia od takich efektów fizjologicznych jak blokada nerwowa (np. obniżenie ciśnienia krwi, bradykardia) oraz stanów spowodowanych bezpośrednio przez ukłucie igłą (np. uszkodzenie nerwów) lub pośrednio (np. ropień nadtwardówkowy).

Działania niepożądane wymieniono w Tabeli 1 z zastosowaniem konwencji częstości występowania MedDRA: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bardzo często	<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie
	<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności
Często	<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Parestezja, zawroty głowy
	<i>Zaburzenia serca</i>	Bradykardia
	<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Nadciśnienie
	<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Wymioty
Niezbyt często	<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Objawy toksyczności ze strony OUN (drgawki, parestezje okołoustne, drętwienie języka, zwiększona ostrość słuchu, zaburzenia widzenia, utrata przytomności, drżenie mięśniowe, senność, uczucie pustki w głowie, szumy w uszach, uczucie zatrucia, zaburzenia mowy)
Rzadko	<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcje nadwrażliwości, pokrzywka, wysypka, obrzęk naczynioruchowy, w ciężkich przypadkach wstrząs anafilaktyczny
	<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Neuropatia, uszkodzenie nerwów obwodowych, zapalenie pajęczynówki
	<i>Zaburzenia oka</i>	Podwójne widzenie
	<i>Zaburzenia serca</i>	Zatrzymanie akcji serca, arytmia
	<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Zahamowanie oddechu

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## 4.9 Przedawkowanie

W rzadkich przypadkach wstrzyknięcie dożylnie leku miejscowo znieczulającego może powodować natychmiastową reakcję toksyczności (w ciągu kilku sekund lub minut). Objawy te w wyniku przedawkowania występują znacznie później (15-60 minut po wstrzyknięciu), w wyniku stopniowego narastania w surowicy stężenia leku miejscowo znieczulającego (patrz punkt 4.8). Jeżeli wystąpią objawy zatrucia ogólnoustrojowego należy natychmiast wstrzymać podawanie leku.

#### *Toksyczność:*

Podanie doustne: Wydaje się, że podanie małym dzieciom mniej niż 50 mg nie stwarza ryzyka zatrucia. Podanie 75 mg 2-letniemu dziecku zmniejszyło ból, 100 mg podawane 5-miesięcznemu dziecku spowodowało ciężkie zatrucie, podanie 300 mg + 300 mg w ciągu 4 godzin 3,5-rocznemu dziecku spowodowało ciężkie lub bardzo ciężkie zatrucie, 400-500 mg podawane 2-letniemu dziecku i 1 g w ciągu 12 godzin rocznemu dziecku spowodowało bardzo ciężkie zatrucie. Podanie 600 mg osobie dorosłej zmniejszyło ból, 2 g podane osobie dorosłej spowodowało umiarkowane zatrucie.

Podanie pozajelitowe: Dożylnie podanie 50 mg miesięcznemu dziecku spowodowało bardzo poważne zatrucie. Nasiętkowe podanie 200-400 mg dorosłemu pacjentowi spowodowało ciężkie zatrucie a 500 mg - 80-letniej osobie oraz dożylnie podanie osobom dorosłym 1 g spowodowało bardzo ciężkie zatrucie.

Podanie miejscowe: Podanie 8,6-17,2 mg/kg mc. małym dzieciom, gdy zastosowano do ran po oparzeniach skóry spowodowało ciężkie zatrucie.

#### *Objawy*

Najpierw występują objawy pobudzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego a następnie następuje spowolnienie (depresja). Przy dużych dawkach szybkie wystąpienie konwulsji może być pierwszym objawem. Innymi objawami po przedawkowaniu mogą być: uczucie zmęczenia, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, parestezja okołoustna, nudności. Dalszymi objawami są: ataksja, zmiany nastroju, euforia, splątanie, trudności w mówieniu, błądliwość, nadmierne pocenie, drżenie, konwulsje, śpiączka, zatrzymanie akcji serca. Dużym dawkom może towarzyszyć wystąpienie arytmii, szczególnie bradyarytmii, także tachykardia komorowa, migotanie komór, poszerzenie QRS, AV blok, niewydolność serca, obniżenie ciśnienia krwi (opisywano pojedyncze przypadki methemoglobinemii).

#### *Leczenie*

W razie przedawkowania po podaniu doustnym należy zastosować węgiel aktywny. (Sprowokowanie wymiotów może być niebezpieczne ze względu na ryzyko znieczulenia śluzówki i drgawek na wczesnym etapie. Jeśli płukanie żołądka jest konieczne, należy przeprowadzić je za pomocą rury i po intubacji dotchawiczej.)

W przypadku przedawkowania należy niezwłocznie podjąć kroki w celu zapewnienia właściwego krążenia i oddychania oraz kontrolowania konwulsji. Należy podać pacjentowi tlen i stosować wspomagające wentylowanie, jeżeli konieczne. Krążenie należy utrzymywać poprzez wstrzyknięcie surowicy lub dożylnie płynów takich jak dobutamina i jeśli konieczne noradrenalina (początkowo 0,05 µg/kg/min, podwyższając w razie potrzeby o dalsze 0,05 µg/kg/min. co 10 minut), łącznie ze stałym monitoringiem hemodynamicznym w cięższych przypadkach. Można także zastosować efedrynę.

Konwulsje można opanować podając dożylnie diazepam lub tiopental sodu, uwzględniając, że czynnik zapobiegający konwulsjom może spowodować depresję oddychania oraz krążenia. W przypadku wystąpienia bradykardii można zastosować atropinę. Jeżeli nastąpi zatrzymanie akcji serca należy zastosować standardowe procedury resuscytacji.

Dializa w przypadkach ostrego przedawkowania nie jest skuteczna.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki miejscowo znieczulające, amidy; kod ATC: N01BB02

Lidocaine Grindeks 20 mg/ml roztwór do wstrzykiwań zawiera lidokainę, która jest lekiem miejscowo znieczulającym o budowie amidu. Lidokaina hamuje odwracalnie powstawanie i przewodzenie bodźców we włóknach nerwowych poprzez blokowanie kanałów sodowych błon komórek nerwowych. Podobny efekt jest obserwowany w pobudzonych błonach komórek mózgu i mięśnia sercowego. Lidokaina wykazuje szybką odpowiedź na zastosowanie, wysoką zdolność znieczulenia oraz niską toksyczność. Im mniejsze stężenie lidokainy tym mniejsza zdolność blokowania nerwowych włókien ruchowych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i dystrybucja

Szybkość wchłaniania zależy od wielkości dawki, drogi podania i perfuzji w miejscu podania. Blokada nerwów międzyżebrowych prowadzi do najwyższego stężenia w osoczu (ok. 1,5 µg/ml na 100 jednostek wstrzykniętych), podczas gdy wstrzyknięcie podskórne w obrębie brzucha prowadzi do najmniejszego stężenia w surowicy (ok. 0,5 µg/ml na 100 jednostek wstrzykniętych). Objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi 91 litrów, natomiast wiązanie z białkami osocza głównie z kwasem alfa-1- glikoproteinowym wynosi 65%.

Z przestrzeni nadtwardówkowej absorpcja jest całkowita i dwufazowa z okresem półtrwania odpowiednio ok. 9,3 minut i 82 minuty. Powolna absorpcja jest czynnikiem limitującym czas eliminacji lidokainy, co wyjaśnia wolniejszą eliminację po wstrzyknięciu nadtwardówkowo niż po podaniu dożylnym.

### Metabolizm i eliminacja

Eliminacja lidokainy następuje zwłaszcza poprzez metabolizm, głównie poprzez dealkylację do monoetyloglicynoksylicydu (MEGX) katalizowanego za pomocą CYP1A2 oraz CYP3A4. MEGX jest metabolizowany do 2,6-dimetyloaniliny i ksylidydu glicyny (GX). 2,6-dimetyloanilina jest dalej przekształcana za pomocą CYP2A6 do 4-hydroksy-2,6-dimetyloaniliny, która jest głównym metabolitem wydalonym z moczem (80%) w postaci koniugatu. MEGX wykazuje aktywność do wywoływania konwulsji, podobnie do lidokainy, podczas gdy GX nie wykazuje takiej aktywności. MEGX występuje w osoczu w podobnych stężeniach jak substancja wyjściowa. Szybkość eliminacji lidokainy i MEGX wynosi po podaniu dożylnym odpowiednio 1,5-2 godzin i 2,5 godziny.

Ze względu na szybki metabolizm w wątrobie, kinetyka zależy od wszystkich stanów wątrobowych.

Lidokaina przenika przez barierę łożyska i u płodu stężenie we krwi niezwiązanej lidokainy jest takie samo jak w organizmie matki. Jednakże, całkowite stężenie w osoczu będzie niższe u płodu, ze względu na mniejsze wiązanie z białkami.

### Zaburzenia czynności wątroby

Okres półtrwania może być dwukrotnie dłuższy u pacjentów z niewydolnością wątroby.

### Zaburzenia czynności nerek

Niewydolność nerek nie wpływa na kinetykę, ale może powodować kumulację metabolitów we krwi.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

W badaniach nad rozwojem embrionu/płodu u szczurów i królików, podczas podawania leku w czasie organogenezy nie stwierdzono działania teratogennego. Embriotoksyczność występowała u królików w przypadku zastosowania dawek toksycznych dla matek. Młode króliki po zastosowaniu dawek toksycznych dla matek w późnej ciąży i laktacji wykazywały mniejszą przeżywalność w okresie pourodzeniowym.

### *Genotoksyczność i kancerogenność*

W świetle przeprowadzonych badań stwierdzono, że lidokaina nie powoduje mutacji genowych. Nie przeprowadzono badań kancerogenności lidokainy. Metabolit lidokainy 2,6-dimetyloanilina *in vitro* wykazuje potencjał genotoksyczny. W badaniach kancerogenności 2,6-dimetyloaniliny przeprowadzonych u szczurów, poddając je działaniu metabolitu w macicy, w okresie pourodzeniowym i podczas całego cyklu życia, zaobserwowano guzy w nozdrzach, tkance podskórnej i wątrobie. Nie jest jednak znany związek kliniczny tych zmian chorobowych z ekspozycją na krótkoterminowe/sporadyczne stosowanie lidokainy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (1 M) (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Odnotowano niezgodność chlorowodoru lidokainy z roztworem amfoterycyny B, sulfadiazyny sodu, metoheksytalu sodu, kafazoliny sodu oraz fenytoiny sodu.

Leki stabilne w środowisku kwaśnym takie jak: chlorowodorek adrenaliny, winian noradrenaliny lub izoprenalina mogą ulegać rozkładowi w ciągu kilku godzin od zmieszania z chlorowodorkiem lidokainy, ponieważ roztwory lidokainy mogą podwyższać pH końcowego roztworu powyżej maksymalnego pH, przy którym są stabilne.

Alkaliczacja może spowodować precypitację, ponieważ lidokaina jest słabo rozpuszczalna przy pH powyżej 6,5.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki z bezbarwnego szkła zawierające 5 ml roztworu.

10 ampulek po 5 ml w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Lek należy użyć bezpośrednio po otwarciu.

Roztworu do wstrzykiwań nie można przechowywać w kontakcie z metalami, np. igłami lub metalowymi częściami strzykawek, ponieważ rozpuszczone jony metalu mogą powodować obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AS GRINDEKS.  
Krustpils iela 53,  
Rīga, LV-1057,  
Ļotwa  
Tel: +371 67083205  
Fax: +371 67083505  
E-mail: grindeks@grindeks.lv

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

19507

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2011-12-06  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2016-07-22

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2018-09-19