

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amiokordin, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mg amiodaronu chlorowodorku (*Amiodaroni hydrochloridum*), co odpowiada 47,33 mg amiodaronu.

3 ml roztworu (1 ampulka) zawiera 150 mg amiodaronu chlorowodorku, co odpowiada 141,98 mg amiodaronu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera 20,2 mg alkoholu benzylowego,

3 ml roztworu (1 ampulka) zawiera 60,6 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, lekko żółty, roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amiodaron podaje się dożylnie, jeśli konieczne jest uzyskanie szybkiego działania leku lub jeśli podawanie doustne leku nie jest możliwe.

Leczenie groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca:

- zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a
- migotanie i trzepotanie przedsionków, napadowe tachyarytmie nadkomorowe: częstoskurcz nadkomorowy i węzłowy, jeśli inne leki nie mogą być zastosowane
- komorowe zaburzenia rytmu (częstoskurcz komorowy, migotanie komór), jeśli inne leki przeciwarytmiczne są nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Amiokordin, roztwór do wstrzykiwań należy stosować wyłącznie w ośrodkach intensywnej opieki dysponujących możliwością monitorowania kardiologicznego, defibrylacji i stymulacji serca. Lek należy stosować w infuzji dożylniej. W przypadku infuzji ciągłej lub powtarzanej, amiodaron należy podawać przez centralny dostęp żylny, aby uniknąć niepożądanych reakcji w miejscu podania (patrz punkt 4.8).

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i zapaści krążeniowej, amiodaron we wstrzyknięciu dożylnym można podawać tylko w nagłych sytuacjach, jeśli inne leki są nieskuteczne, wyłącznie w oddziale intensywnej terapii, prowadząc ciągłe monitorowanie elektrokardiograficzne. Stosowana dawka wynosi około 5 mg/kg masy ciała. Za wyjątkiem

przypadków resuscytacji krążeniowo-oddechowej pacjentów z migotaniem komór, gdy defibrylacja nie jest skuteczna, wstrzyknięcie dawki amiodaronu powinno trwać minimum 3 minuty. Produkt leczniczy Amiokordin, roztwór do wstrzykiwań, wykazuje niezgodność z fizjologicznym roztworem sodu chlorku i może być stosowany wyłącznie z 5% roztworem glukozy. Roztwór amiodaronu o stężeniu mniejszym niż 300 mg (2 ampułki) w 500 ml 5% roztworu glukozy nie jest stabilny i nie należy go stosować.

Infuzja dożylna

Dawka nasycająca: zwykle dawka nasycająca wynosi 5 mg/kg mc. podana w 250 ml 5% roztworu glukozy w infuzji trwającej od 20 minut do 2 godzin. Infuzję można powtarzać 2 do 3 razy na dobę. Szybkość infuzji należy ustalić na podstawie uzyskanego skutku działania leku. Działanie terapeutyczne pojawia się w ciągu kilku pierwszych minut i następnie stopniowo słabnie, dlatego w celu jego przedłużenia należy kontynuować podawanie leku w infuzji.

Dawka podtrzymująca: 10-20 mg/kg mc./dobę (zazwyczaj 600 do 800 mg/24 godziny do dawki 1200 mg/24 godziny) w infuzji w 250 ml 5% roztworu glukozy przez kilka dni. W każdym przypadku należy dążyć do podawania minimalnej skutecznej dawki.

Zmiana z podawania dożylnego na doustne: gdy tylko zostanie uzyskany pożądaný skutek terapeutyczny należy rozpocząć jednocześnie podawanie doustne amiodaronu w zwykłej dawce nasycającej (3 x 200 mg na dobę). Dawkę podawaną dożylnie należy zmniejszać stopniowo.

Dawkowanie w nagłych sytuacjach: stosuje się 150-300 mg amiodaronu w 10-20 ml 5% roztworu glukozy w powolnym, trwającym co najmniej 3 minuty wstrzyknięciu. Następne wstrzyknięcie można powtórzyć nie wcześniej niż po 15 minutach, nawet jeżeli w pierwszym wstrzyknięciu podano tylko roztwór z jednej ampułki (150 mg) ze względu na ryzyko wystąpienia zapaści krążeniowej. Jeżeli konieczne jest podanie następnych dawek amiodaronu, należy je podawać w infuzji dożylniej.

Resuscytacja krążeniowo-oddechowa

W szczególnym przypadku resuscytacji krążeniowo-oddechowej pacjenta z migotaniem komór opornym na defibrylację, pierwszą dawkę 300 mg (lub 5 mg/kg) amiodaronu, rozcieńczając odpowiednią objętość roztworu produktu Amiokordin w 20 ml 5% roztworu glukozy, podaje się w formie bolusu dożylnego. W przypadku utrzymywania się migotania komór można rozważyć dożylné podanie dodatkowej dawki amiodaronu, wynoszącej 150 mg (lub 2,5 mg/kg).

Nie należy mieszać innych leków z amiodaronem w tej samej strzykawce. Nie należy wstrzykiwać innych leków w ten sam dostęp żylny.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma szczegółowych danych dotyczących dawkowania u osób w podeszłym wieku. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególne środki ostrożności ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiej bradykardii lub zaburzeń przewodzenia.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amiodaronu u dzieci. Dlatego też, nie zaleca się stosowania leku u tych pacjentów. Dostępne obecnie dane są opisane w punktach 5.1. i 5.2. Ze względu na obecność alkoholu benzylowego, przeciwwskazane jest podawanie dożylné produktu Amiokordin noworodkom, niemowlętom i dzieciom w wieku do 3 lat (szczegółowe informacje w punkcie 4.4).

Niezgodności farmaceutyczne – patrz punkt 6.2.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na jod, amiodaron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Bradykardia zatokowa, blok zatokowo-przedsionkowy i zespół chorego węzła zatokowego, z wyjątkiem osób z wszczepionym stymulatorem serca (ryzyko zahamowania czynności węzła)
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, z wyjątkiem osób z wszczepionym stymulatorem
- Blok dwu–lub trójwiązkowy, z wyjątkiem osób z wszczepionym stymulatorem serca lub założonym tymczasowym układem stymulacyjnym
- Jednoczesne stosowanie z innymi lekami, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5)
- Choroby tarczycy
- Cięża
- Okres karmienia piersią
- Zapaść krążeniowa, ciężkie niedociśnienie tętnicze
- Dożylne podanie leku jest przeciwwskazane w przypadku niedociśnienia, ciężkiej niewydolności układu oddechowego, kardiomiopatii zastoinowej lub niewydolności serca (możliwe zaostrenie)
- Ze względu na obecność alkoholu benzylowego, podawanie dożylne amiodaronu jest przeciwwskazane u noworodków, niemowląt i dzieci w wieku do 3 lat

Powyższe przeciwwskazania nie mają zastosowania, jeśli amiodaron jest stosowany w oddziale intensywnej terapii, w resuscytacji krążeniowo-oddechowej nagłego zatrzymania krążenia w przebiegu migotania komór, jeśli defibrylacja nie jest skuteczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Amiodaron może być podawany dożylnie wyłącznie w oddziale intensywnej terapii, gdzie stan kliniczny pacjenta jest stale monitorowany (zapis EKG, wartości ciśnienia tętniczego).

W przypadku, gdy tylko jest to możliwe, amiodaron podawany dożylnie należy stosować przez centralny dostęp żylny, aby uniknąć reakcji niepożądanych w miejscu podania (patrz punkt 4.8).

Należy zwrócić uwagę na wszelkie objawy niedociśnienia, ciężkiej niewydolności oddechowej, niewyrównanej lub ciężkiej niewydolności serca.

Szczegółowe informacje dotyczące wstrzyknięć dożylnych

Ze względu na ryzyko zaburzeń hemodynamicznych (ciężkie niedociśnienie, zapaść krążeniowa) wstrzyknięcie dożylne nie jest zalecane rutynowo. Jeśli tylko jest to możliwe, preferowana jest infuzja dożylna.

Amiodaron może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym tylko w nagłych sytuacjach, gdy inne leki są nieskuteczne, wyłącznie w oddziale intensywnej terapii, gdzie stan pacjenta jest ciągle monitorowany (zapis EKG, wartości ciśnienia tętniczego).

Dawka wynosi około 5 mg na kg masy ciała. Amiodaron powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty z wyjątkiem przypadków resuscytacji krążeniowo-oddechowej związanej z migotaniem komór, gdy defibrylacja nie jest skuteczna. Następne wstrzyknięcie można powtórzyć nie wcześniej niż po 15 minutach, nawet jeżeli w pierwszym wstrzyknięciu podano tylko roztwór z jednej ampułki (150 mg), ze względu na ryzyko wystąpienia nieodwracalnej zapaści krążeniowej.

Jeżeli konieczne jest podanie następnych dawek amiodaronu, należy je podawać w infuzji dożylnej. Nie należy mieszać innych leków z amiodaronem w tej samej strzykawce. Nie należy wstrzykiwać innych leków w ten sam dostęp żylny.

Zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8)

Działanie farmakologiczne amiodaronu powoduje zmiany w badaniu EKG: wydłużenie odstępu QT (związane z wydłużeniem okresu repolaryzacji), z możliwym powstaniem fali U. Jednak te zmiany nie świadczą o zatruciu amiodaronem.

Donoszono o wystąpieniu nowego typu zaburzeń rytmu serca lub pogorszeniu leczonych zaburzeń rytmu serca, czasami prowadzących do zgonu. Ważne jest, ale trudne do rozróżnienia, czy wynika to z braku skuteczności leku, który wykazuje działanie proarytmiczne, czy jest to związane z nasileniem zaburzeń rytmu serca. Rzadziej donoszono o działaniu proarytmicznym amiodaronu niż innych leków przeciwarrytmicznych. Działanie proarytmiczne amiodaronu występuje zwłaszcza jako rezultat interakcji z lekami wydłużającymi odstęp QT i (lub) w przypadku zaburzeń elektrolitowych (patrz punkty 4.5 i 4.8). Niezależnie od wydłużenia odstępu QT, amiodaron wykazuje małą aktywność wywoływania zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*.

Ciężka bradykardia i blok serca (patrz punkt 4.5)

Podczas stosowania schematów zawierających sofosbuvir jednocześnie z amiodaronem zaobserwowano zagrażające życiu przypadki bradykardii i bloku serca.

Bradykardia występowała zwykle w ciągu kilku godzin do dni, ale obserwowano także przypadki, w których ten czas był dłuższy, najczęściej do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia HCV.

Pacjentom stosującym schemat zawierający sofosbuvir należy podawać amiodaron wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwarrytmicznych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

Jeśli jednoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, zaleca się monitorowanie czynności serca u pacjentów w warunkach szpitalnych przez pierwsze 48 godzin od rozpoczęcia jednoczesnego podawania; a następnie częstość pracy serca powinna być monitorowana w warunkach ambulatoryjnych lub samodzielnie przez pacjenta, codziennie przez co najmniej pierwsze 2 tygodnie leczenia.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu należy również monitorować czynność serca w sposób opisany powyżej u pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć stosowanie schematu zawierającego sofosbuvir.

Należy powiadomić wszystkich pacjentów przyjmujących amiodaron w skojarzeniu ze schematem zawierającym sofosbuvir o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

Zaburzenia układu oddechowego (patrz punkt 4.8)

Wystąpienie duszności oraz nieproduktywnego kaszlu może być związane z toksycznym działaniem na płuca, takim jak wystąpienie śródmiąższowego zapalenia płuc. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc po zastosowaniu amiodaronu drogą dożylną. W przypadku podejrzenia takiego rozpoznania u pacjenta, u którego wystąpiła duszność wysiłkowa, zarówno jako jedyny objaw, jak i związana z pogorszeniem ogólnego stanu pacjenta (zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka), należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. W takim przypadku należy ponownie ocenić zasadność dalszego leczenia amiodaronem, ponieważ śródmiąższowe zapalenie płuc jest zazwyczaj odwracalne po wczesnym odstawieniu amiodaronu (objawy kliniczne ustępują zazwyczaj po upływie 3 do 4 tygodni, z następową stopniową poprawą wyników badań radiologicznych oraz badań czynnościowych płuc, w okresie kilku miesięcy). Należy rozważyć także rozpoczęcie stosowania kortykosteroidów.

Zgłaszano kilka bardzo rzadkich przypadków ciężkich powikłań oddechowych, czasami prowadzących do zgonu, występujących zwykle bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych). Może być to związane z interakcją tlenu podawanego w dużym stężeniu (patrz poniżej i punkty 4.5 oraz 4.8).

Znieczulenie (patrz punkty 4.5 i 4.8)

Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o stosowaniu przez pacjenta amiodaronu.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8)

Zaleca się regularne, ściśle monitorowanie czynności wątroby (oznaczenie aktywności aminotransferaz) podczas leczenia amiodaronem, począwszy od momentu rozpoczęcia leczenia. Dawkowanie amiodaronu należy zmniejszyć lub zakończyć leczenie w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz 3-krotnie powyżej górnej granicy normy, co może świadczyć o wystąpieniu ostrych, ciężkich zaburzeń czynności wątroby (w tym ciężkiej niewydolności komórek wątrobowych lub niewydolności wątroby, czasami prowadzących do zgonu) lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby. Mogą one wystąpić zarówno podczas stosowania doustnego, jak i dożylnego oraz w ciągu 24 godzin od dożylnego podania amiodaronu. Kliniczne i biologiczne objawy przewlekłych zaburzeń czynności wątroby mogą mieć niewielkie nasilenie (możliwe powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz 1,5 do 5 razy powyżej górnej granicy normy). Te nieprawidłowości zwykle ustępują po odstawieniu amiodaronu. Zgłaszano jednak przypadki zakończone zgonem.

Ciężkie reakcje skórne

Należy natychmiast przerwać leczenie amiodaronem, jeśli podczas jego stosowania pojawią się reakcje skórne mogące wskazywać na wystąpienie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS - Stevens-Johnson syndrome) (postępująca wysypka z pęcherzami lub zmiany na błonach śluzowych, gorączka i ból stawów) lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN - Toxic Epidermal Necrolysis) (ciężka, gwałtownie przebiegająca choroba, objawiająca się pękającymi olbrzymimi pęcherzami podnaskórkowymi, rozległymi nadżerkami na skórze, spęłaniem dużych płatów naskórka oraz gorączką), lub pęcherzowego zapalenia skóry i reakcji polekowej z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS). Objawy te mogą zagrażać życiu pacjenta, a nawet prowadzić do zgonu.

Zaburzenia oka (patrz punkt 4.8)

W przypadku wystąpienia niewyraźnego widzenia lub pogorszenia widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić kompletne badanie okulistyczne, w tym badanie dna oka oftalmoskopem. Stwierdzenie neuropatii nerwu wzrokowego i (lub) zapalenia nerwu wzrokowego wymaga odstawienia leczenia amiodaronem ze względu na możliwość progresji do utraty wzroku.

Interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5)

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie amiodaronu z następującymi lekami: leki beta-adrenolityczne, antagoniści wapnia zwalniający rytm serca (werapamil, diltiazem), drażniące leki przeczyszczające, które mogą powodować hipokaliemię.

Przeszczep serca

W badaniach retrospektywnych stosowanie amiodaronu przed przeszczepem serca u biorcy przeszczepu, wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia pierwotnej dysfunkcji przeszczepu (PGD, ang. *Primary Graft Dysfunction*).

Pierwotna dysfunkcja przeszczepu (PGD) jest zagrażającym życiu powikłaniem przeszczepu serca, które charakteryzuje się zaburzeniami lewej komory, prawej komory lub zaburzeniami dwukomorowymi i występuje w ciągu pierwszych 24 godzin po przeszczepie, dla której nie ma możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny (patrz punkt 4.8). Ciężka postać PGD może być nieodwracalna.

U pacjentów znajdujących się na liście oczekujących na przeszczep serca należy jak najwcześniej przed przeszczepem rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwwarytmicznego.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amiodaronu u dzieci. Dlatego też, nie zaleca się stosowania leku u tych pacjentów. Dostępne obecnie dane są opisane w punktach 5.1 i 5.2. Produkt

Amiokordin w postaci roztworu do wstrzykiwań zawiera alkohol benzylowy o stężeniu 20 mg/ml (patrz punkt 6.1). Ponieważ alkohol benzylowy u noworodków, niemowląt i dzieci w wieku do 3 lat może powodować reakcje toksyczne i alergiczne, przeciwwskazane jest podawanie dożylnie produktu w tych grupach wiekowych. Po podaniu dożylnym roztworów zawierających ten konserwant donoszono o występowaniu „zespołu śmiertelnych zaburzeń oddechowych” (ang. „gaspingsyndrome”), zakończonego zgonem u noworodków (dzieci przed ukończeniem pierwszego miesiąca życia). Objawy obejmują nagłe wystąpienie „zespołu śmiertelnych zaburzeń oddechowych”, niedociśnienia tętniczego, bradykardii i zapaści sercowo-krążeniowej.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące niektórych składników leku

Amiokordin, roztwór do wstrzykiwań, zawiera 20,2 mg alkoholu benzylowego w każdym ml roztworu. 3 ml roztworu (1 ampulka) zawiera 60,6 mg alkoholu benzylowego.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Dożylnie podawanie alkoholu benzylowego noworodkom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i śmierci (tzw. „gaspingsyndrome”). Minimalna ilość alkoholu benzylowego, przy której mogą wystąpić objawy toksyczności jest nieznana.

U małych dzieci istnieje zwiększone ryzyko z powodu kumulacji. Dodatkowe informacje znajdują się powyżej (patrz punkt 4.4 „Dzieci i młodzież”).

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, z powodu ryzyka kumulacji i toksyczności (kwasica metaboliczna).

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem produktu leczniczego, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

- Leki wywołujące zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* lub wydłużające odstęp QT

- Leki wywołujące zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*

Stosowanie amiodaronu wraz z innymi lekami mogącymi spowodować zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Do tych leków należą:

- leki przeciwaritmiczne klasy IA (np.: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid), sotalol, bretylium, beprydyl,
- podawana dożylnie erytromycyna, kotrimoksazol lub pentamidyna (podana pozajelitowo),
- leki przeciwpsychotyczne, takie jak: chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, amisulpiryd, sertindol,
- preparaty litu i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, np. doksepina, amitryptylina,
- niektóre leki przeciwhistaminowe: terfenadyna, astemizol, mizolastyna,
- leki przeciwmalaryczne: chinina, chlorochina, meflochina, halofantryna, winkamina,
- cyzapryd, niektóre leki neuroleptyczne.

- Leki wydłużające odstęp QT

Podczas jednoczesnego podawania amiodaronu i leków o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta, ponieważ może zwiększyć się ryzyko zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4). Należy monitorować stan pacjenta, aby stwierdzić, czy nie wystąpiło wydłużenie odstępu QT.

U pacjentów otrzymujących amiodaron należy unikać podawania fluorochinolonów.

- Leki zwalniające rytm serca, wywołujące zaburzenia automatyzmu lub przewodzenia serca

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania amiodaronu z tymi lekami.

Leki beta-adrenolityczne oraz leki z grupy antagonistów wapnia spowalniających rytm serca (werapamil, diltiazem) mogą spowodować zaburzenia automatyzmu węzła (znaczna bradykardia) i zaburzenia przewodzenia.

- Interakcje innych leków z amiodaronem (patrz punkt 4.4)
Jednoczesne podawanie amiodaronu ze schematami zawierającymi sofosbuvir może prowadzić do poważnej, objawowej bradykardii.
Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego ich stosowania zaleca się uważne monitorowanie pracy serca pacjenta (patrz punkt 4.4).
- Leki mogące wywołać hipokaliemię
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z następującymi lekami:
 - drażniącymi lekami przeczyszczającymi wywołującymi hipokaliemię, co zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* - należy stosować leki przeczyszczające z innej grupy.
 Należy zachować ostrożność podczas stosowania następujących leków w skojarzeniu z amiodaronem:
 - leki mogące wywołać hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię: leki moczopędne, kortykosteroidy (gliko-, mineralo-) stosowane ogólnoustrojowo, tetrakozaktyd, amfoterycyna B podawana dożylnie.
 Należy zapobiegać wystąpieniu hipokalemii, a w przypadku jej stwierdzenia, należy uzupełnić niedobór potasu oraz należy monitorować odstęp QT. W przypadku wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* nie należy stosować leków przeciwarrytmicznych (należy wdrożyć stymulację komorową, można podawać magnez w infuzji dożylniej).
- Znieczulenie ogólne (patrz punkty 4.4 oraz 4.8)
Obserwowano potencjalnie ciężkie powikłania u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu: bradykardia (nie reagująca na podanie atropiny), niedociśnienie, zaburzenia przewodzenia, zmniejszenie pojemności minutowej serca.
Zgłaszano kilka bardzo rzadkich przypadków ciężkich powikłań oddechowych czasami prowadzących do zgonu, występujących zwykle bezpośrednio po zakończeniu zabiegu chirurgicznego (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych). Może być to związane z interakcją z tlenem podawanym w dużym stężeniu. Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o stosowaniu amiodaronu.

Wpływ leku Amiokordin na inne produkty lecznicze

Amiodaron i (lub) jego metabolit, deetyloamiodaron hamują CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i glikoproteinę P i mogą zwiększać narażenie na ich substraty.
Z powodu długiego okresu półtrwania amiodaronu, interakcje mogą być obserwowane nawet po kilku miesiącach od zakończenia leczenia amiodaronem.

- Substraty glikoproteiny P
Amiodaron jest inhibitorem glikoproteiny P. Przypuszcza się, że jednoczesne stosowanie amiodaronu z substratami glikoproteiny P wiąże się ze zwiększeniem narażenia organizmu na te substraty.
 - Glikozydy naparstnicy
Stosowanie amiodaronu u pacjentów leczonych długotrwale digoksyną może spowodować zwiększenie stężenia digoksyny we krwi i wywołać objawy jej przedawkowania - zaburzenia czynności węzła zatokowego, zaburzenia automatyzmu (nadmierna bradykardia) oraz zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego (działanie synergiczne). Dodatkowo możliwe jest zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu ze względu na zmniejszenie klirensu digoksyny.
Należy monitorować EKG oraz stężenie digoksyny w osoczu. Należy obserwować pacjenta, aby stwierdzić, czy nie występują objawy kliniczne toksyczności glikozydów naparstnicy. Może być konieczne dostosowanie dawki glikozydów naparstnicy.
 - Dabigatran
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z dabigatranem ze względu na ryzyko krwawienia. Może być konieczne dostosowanie dawki dabigatranu zgodnie z jego wskazaniami.

- **Substraty CYP2C9**
Amiodaron zwiększa stężenie substratów izoenzymu CYP2C9 w osoczu, takich jak warfaryna lub fenytoina, przez hamowanie izoenzymu 2C9 cytochromu P450.
 - Warfaryna
Skojarzenie warfaryny i amiodaronu może nasilać działanie doustnego leku przeciwzakrzepowego, powodując ryzyko krwawienia. Konieczne jest ściśle monitorowanie czasu protrombinowego (międzynarodowy współczynnik znormalizowany - INR), aby dostosować doustne dawki leków przeciwzakrzepowych, zarówno podczas leczenia amiodaronem, jak i po zakończeniu leczenia amiodaronem.
 - Fenytoina
Skojarzenie fenytoiny i amiodaronu może prowadzić do przedawkowania fenytoiny, wywołując objawy neurologiczne. Należy ściśle monitorować stan kliniczny pacjenta i natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów przedawkowania zmniejszyć dawkę fenytoiny oraz oznaczyć stężenie fenytoiny w osoczu.
- **Substraty CYP2D6**
 - Flekainid
Jednoczesne stosowanie amiodaronu i flekainidu powoduje zwiększenie stężenia flekainidu w osoczu na skutek hamowania izoenzymu 2D6 cytochromu P450. Dlatego należy dostosować dawkowanie flekainidu.
- **Substraty CYP3A4**
Jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4 i amiodaronu, inhibitora CYP3A4, może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu i wystąpienie ich toksyczności.
 - Cyklosporyna
Jednoczesne stosowanie z amiodaronem może powodować zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu. Należy dostosować dawkę cyklosporyny.
 - Fentanyl
Jednoczesne stosowanie z amiodaronem może nasilać działanie fentanylu i zwiększać ryzyko jego toksycznego działania.
 - Statyny
Podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu ze statynami metabolizowanymi przez CYP3A4, takimi jak symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna występuje zwiększone ryzyko toksycznego wpływu na układ mięśniowy (np. rhabdomyoliza). Zaleca się stosowanie statyn nie metabolizowanych przez CYP3A4 podczas leczenia amiodaronem.
 - Inne leki metabolizowane przez CYP3A4:
lidokaina, syrolimus, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamina, ergotamina, kolchicina.

Wpływ innych produktów leczniczych na Amiokordin

Inhibitory CYP3A4 oraz CYP2C8 mogą potencjalnie hamować metabolizm amiodaronu i zwiększać narażenie na amiodaron.

Zaleca się unikanie inhibitorów CYP3A4 (np. soku grejpfrutowego oraz pewnych leków) podczas leczenia amiodaronem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ze względu na wpływ amiodaronu na tarczycę płodu, stosowanie leku w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Amiodaron przenika do mleka kobiecego w znaczących ilościach, dlatego stosowanie leku w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu amiodaronu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie stwierdzono, aby amiodaron powodował zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są wymienione na podstawie klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie z następującą częstością występowania:

bardzo często $\geq 1/10$

często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$

rzadko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$

bardzo rzadko $< 1/10\,000$

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana:

neutropenia, agranulocytoza

Zaburzenia serca

Często:

bradykardia, zazwyczaj umiarkowana

Bardzo rzadko:

znaczna bradykardia, zatrzymanie czynności węzła zatokowego wymagające zakończenia leczenia amiodaronem, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności węzła zatokowego i (lub) u pacjentów w podeszłym wieku, wystąpienie nowego typu zaburzeń rytmu serca lub pogorszenie istniejących zaburzeń rytmu serca, czasami z zatrzymaniem akcji serca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Częstość nieznana:

częstoskurcz typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4 oraz 4.5)

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko:

nudności

Częstość nieznana:

zapalenie trzustki lub ostre zapalenie trzustki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:

reakcje niepożądane w miejscu podania leku, takie jak: ból, rumień, obrzęk, martwica, wynaczynienie krwi, naciek, stan zapalny, stwardnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie, zmiany zabarwienia skóry

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4)

Bardzo rzadko:

izolowane, zazwyczaj umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (1,5 do 3 razy powyżej górnego zakresu normy), występujące na początku leczenia (mogące powrócić do wartości prawidłowych po zmniejszeniu dawki leku lub samoistnie), ostre zaburzenia czynności wątroby z dużą aktywnością aminotransferaz w surowicy i (lub) żółtaczką, w tym niewydolność wątroby, czasami zakończona zgonem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko:

wstrząs anafilaktyczny

Częstość nieznana:

obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego).

Zaburzenia endokrynologiczne (patrz punkt 4.4)

Bardzo rzadko:

zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Częstość nieznana:

nadczynność tarczycy

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko:

nieznaczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (rzekomy guz mózgu), ból głowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana:

ból odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko:

śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc czasami prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.4), ciężkie powikłania oddechowe (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych), czasami zakończone zgonem (patrz punkt 4.4 i 4.5), skurcz oskrzeli i (lub) bezdech w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej (zwłaszcza u pacjentów z astmą oskrzelową)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:

wyprysk

Bardzo rzadko:

nadmierna potliwość

Częstość nieznana:

pokrzywka, ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) lub zespół Stevensa-Johnsona (SJS), pęcherzowe zapalenie skóry i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS)

Zaburzenia naczyniowe

Często:

obniżenie ciśnienia tętniczego, zwykle umiarkowane i przemijające - donoszono o przypadkach ciężkiego niedociśnienia tętniczego lub zapaści krążeniowej w następstwie przedawkowania leku lub zbyt szybkiego podania

Bardzo rzadko:

nagłe zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia oka

Częstość nieznana:

neuropatia i (lub) zapalenie nerwu wzrokowego, które może prowadzić do utraty wzroku (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia psychiczne

Często:

zmniejszone libido

Częstość nieznana:

majaczenie (w tym splątanie), omamy

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Częstość nieznana:

pierwotna dysfunkcja przeszczepu po przeszczepie serca (patrz punkt 4.4)

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, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania amiodaronu podawanego drogą dożylną. Istnieje niewiele doniesień dotyczących przedawkowania amiodaronu podawanego drogą doustną. Może wystąpić bradykardia zatokowa, blok przedsionkowo – komorowy, częstoskurcz komorowy, zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, niewydolność krążenia, a także obniżenie ciśnienia i uszkodzenie wątroby.

Zarówno amiodaron jak i jego metabolity nie są usuwane podczas dializy.

Przedawkowanie leku wymaga fachowej pomocy lekarskiej, leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwaritmiczne, klasa III

kod ATC; C 01 BD 01

Właściwości przeciwaritmiczne

Wydłużenie fazy 3 potencjału czynnościowego komórek mięśnia sercowego, powodujące zwolnienie przepływu jonów potasu (klasa III wg podziału Vaughana Williamsa).

Zwolnienie czynności serca na skutek zmniejszenia automatyzmu węzła zatokowego, działanie to nie jest znoszone przez atropinę.

Działanie blokujące receptory alfa- i beta-adrenergiczne.

Zwolnienie przewodzenia w węźle zatokowo-przedsionkowym, przedsionkach i węźle przedsionkowo-komorowym - im szybszy rytm serca, tym działanie bardziej nasilone; brak wpływu na przewodzenie śródkomorowe.

Wydłużenie okresu refrakcji i zmniejszenie pobudliwości komórek mięśnia sercowego na poziomie przedsionków, węzła przedsionkowo-komorowego i komór.

Zwolnienie przewodzenia i wydłużenie okresu refrakcji w dodatkowych szlakach przedsionkowo-komorowych.

Brak ujemnego działania inotropowego.

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z udziałem dzieci. W opublikowanych badaniach, bezpieczeństwo stosowania amiodaronu oceniono u 1118 dzieci z różnymi zaburzeniami rytmu serca.

Następujące dawki leku zostały zastosowane w klinicznych badaniach pediatrycznych:

Podanie dożylnie:

- dawka nasycająca: 5 mg/kg mc. podana w czasie od 20 minut do 2 godzin,

- dawka podtrzymująca: 10 do 15 mg/kg mc./dobę podana w infuzji ciągłej trwającej od kilku godzin do kilku dni.

W razie konieczności, można rozpocząć jednoczesne leczenie amiodaronem podawanym doustnie.

Stosowanie amiodaronu w resuscytacji krążeniowo-oddechowej

Bezpieczeństwo i skuteczność dożylnego stosowania amiodaronu u pacjentów z zatrzymaniem krążenia w warunkach pozaszpitalnych w mechanizmie migotania komór, gdy defibrylacja nie jest skuteczna, oceniano w dwóch badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby: w badaniu ARREST (porównanie amiodaronu z placebo) oraz badaniu ALIVE (porównanie amiodaronu z lidokainą). Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach było przeżycie do momentu przyjęcia do szpitala. W badaniu ARREST 504 pacjentów z zatrzymaniem krążenia w warunkach pozaszpitalnych, w mechanizmie migotania komór lub częstoskurczu komorowego bez tętna, opornych na trzykrotną lub większą liczbę defibrylacji i adrenalinę, poddano randomizacji do zastosowania amiodaronu w dawce 300 mg, rozpuszczonego w 20 ml 5% glukozy, podanego w szybkim wstrzyknięciu do żyły obwodowej (246 pacjentów) lub placebo (258 pacjentów). Wśród 197 pacjentów (39%), którzy przeżyli do momentu przyjęcia do szpitala, zastosowanie amiodaronu w istotny sposób zwiększało szansę na skuteczną resuscytację i przyjęcie do szpitala: 44% pacjentów w grupie, w której zastosowano amiodaron, w porównaniu do 34% w grupie, w której stosowano placebo [$p=0,03$]. Po dokonaniu korekty względem innych niezależnych czynników rokowniczych, skorygowana wartość ilorazu szans dla przeżycia do momentu przyjęcia do szpitala wyniosła 1,6 dla amiodaronu w porównaniu z grupą placebo (95% przedział ufności, 1,1 do 2,4; $p=0,02$).

W grupie, w której stosowano amiodaron odnotowano częstsze występowanie niedociśnienia (59% wobec 25%, $p=0,04$) i bradykardii (41% wobec 25%, $p=0,004$) niż w grupie placebo.

W badaniu ALIVE 347 pacjentów z migotaniem komór opornym na trzykrotną defibrylację, podaniem adrenalinę z następową, kolejną defibrylacją lub z nawrotem migotania komór po początkowej, skutecznej defibrylacji, zostało poddanych randomizacji do grup, w których stosowano amiodaron (5 mg/kg szacowanej masy ciała, rozpuszczone w 30 ml 5% glukozy) z placebo odpowiadającym lidokainie lub lidokainę (1,5 mg/kg w stężeniu 10 mg/ml) z placebo odpowiadającym amiodaronowi, zawierającym ten sam rozpuszczalnik (polisorbat 80). Spośród 347 pacjentów włączonych do badania, w przypadku podania amiodaronu uzyskano istotne zwiększenie szansy skutecznej resuscytacji i przyjęcia do szpitala: 22,8% pacjentów w grupie, w której stosowano amiodaron (41 spośród 180 pacjentów) i 12% w grupie, w której stosowano lidokainę (20 spośród 167 pacjentów) [$p=0,009$]. Po dokonaniu korekty względem innych czynników, mogących wpływać na prawdopodobieństwo przeżycia, skorygowana wartość ilorazu szans na przeżycie do momentu przyjęcia do szpitala u pacjentów otrzymujących amiodaron, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi lidokainę, wyniosła 2,49 (95% przedział ufności, 1,28 do 4,85; $p=0,007$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, którzy wymagali leczenia bradykardii z zastosowaniem atropiny lub leczenia presyjnego z zastosowaniem dopaminy, lub w zakresie odsetka pacjentów, którzy otrzymali dodatkowo lidokainę w próbie otwartej.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Amiodaron jest głównie metabolizowany przez CYP3A4, a także przez CYP2C8.

Amiodaron i jego metabolit, deetyloamiodaron, wykazuje *in vitro* potencjał hamowania CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 oraz 2C8. Amiodaron i deetyloamiodaron mają również potencjał hamowania niektórych transporterów, takich jak glikoproteina P i organiczne transportery kationowe (OCT2) [jedno badanie wykazało 11% zwiększenie stężenia kreatyniny (substratu OCT2) w surowicy].

Dane *in vitro* opisują interakcje amiodaronu z substratami CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 oraz glikoproteiny P.

Stężenie amiodaronu podawanego dożylnie bardzo szybko zmniejsza się we krwi, z dużym wysyceniem tkanek. Maksymalne działanie we krwi występuje po około 15 minutach i utrzymuje się przez okres około 4 godzin.

Złożona farmakokinetyka amiodaronu nie została całkowicie wyjaśniona. Głównym metabolitem jest deetyloamiodaron. Amiodaron silnie wiąże się z białkami osocza (> 95%). Wydalany jest głównie z kałem i w niewielkiej ilości z moczem. Badanie przeprowadzone zarówno na zdrowych ochotnikach, jak i osobach chorych, którym dożylnie podano amiodaron wykazało, że wyliczone objętości dystrybucji oraz całkowity klirens z osocza przy wykorzystaniu modelu dwukompartimentowego były podobne w obu grupach. Eliminacja amiodaronu po dożylnym podaniu okazała się zgodna z rozkładem dwuwykładniczym z fazą dystrybucji trwającą około 4 godzin. Bardzo duża objętość dystrybucji w połączeniu ze stosunkowo niewielką pozorną objętością w kompartmentcie centralnym sugeruje znaczne rozmieszczenie tkankowe. Okres półtrwania po podaniu 400 mg amiodaronu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) wyniósł w przybliżeniu 11 godzin.

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży.

W nielicznie opublikowanych, dostępnych danych dotyczących stosowania amiodaronu u dzieci, nie stwierdzono różnic w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów, zaobserwowano u obu płci istotny klinicznie wpływ amiodaronu na wzrost guzów pęcherzykowych tarczycy [gruczolaki i (lub) raki]. Ponieważ nie stwierdzono mutagennego działania amiodaronu, przypuszcza się, że do indukcji tego typu nowotworu dochodzi raczej w wyniku mechanizmu epigenetycznego (dziedzicznych zmian w ekspresji genów nie wynikających ze zmian w sekwencji DNA) niż działania genotoksycznego. U myszy nie zaobserwowano raka, jednak pojawił się zależny od dawki pęcherzykowy rozrost tarczycy. Wystąpienie tych objawów w tarczycach szczurów i myszy najprawdopodobniej wiązało się z wpływem amiodaronu na syntezę i (lub) uwalnianie hormonów tarczycy. Znaczenie tych wyników w odniesieniu do ludzi jest małe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy

Polisorbat 80

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy nie powinien być mieszany z innymi lekami, z wyjątkiem leków wymienionych w punkcie 6.6.

Stosowanie materiałów medycznych z plastiku zawierających DEHP (2-dwuetyloheksyloftalan), w obecności roztworu amiodaronu do podawania dożylnego, może prowadzić do uwalniania DEHP. W

celu minimalizowania narażenia pacjenta na DEHP zaleca się wykonanie końcowego rozcieńczenia amiodaronu przed infuzją i podawanie leku stosując zestawy niezawierające DEHP.

Produkt leczniczy Amiokordin podawany dożylnie wykazuje także niezgodność z fizjologicznym roztworem sodu chlorku i może być stosowany wyłącznie z 5% roztworem glukozy. Roztwór amiodaronu o stężeniu mniejszym niż 300 mg (2 ampułki) w 500 ml 5% roztworu glukozy nie jest stabilny i nie należy go stosować.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła z czerwonym pierścieniem, w tekturowym pudełku.

5 ampulek po 3 ml

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Instrukcje dotyczące przygotowania i obchodzenia się z produktem leczniczym:

Produkt leczniczy Amiokordin, roztwór do wstrzykiwań, można mieszać jedynie z 5% roztworem glukozy.

Należy podawać dożylnie w ciągu minimum 3 minut.

Dawkę nasycającą we wlewie dożylnym należy podawać w 250 ml 5% glukozy przez czas od 20 minut do 2 godzin.

Dawkę podtrzymującą we wlewie dożylnym należy podawać w 250 ml 5% glukozy.

Wlewy dożylne należy podawać przy użyciu pompy objętościowej poprzez centralny cewnik żylny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2726

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.06.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.11.2013 r.

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