

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

I. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carvedigamma 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletkę zawiera 12,5 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Laktoza

Carvedigamma 12,5 mg, tabletki powlekane
Kaęda tabletkę zawiera 47,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Tabletki powlekane 12,5 mg: białe, owalne, z oznakowaniem „12,5” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Tabletkę może być podzielona na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.
Przewlekła stabilna dławica piersiowa.
Leczenie wspomagające stabilnej umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Karwedylol można stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Zaleca się dawkowanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka pojedyncza wynosi 25 mg, a zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.

Dorośli:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg na dobę. W razie konieczności, dawkę można w dalszym ciągu stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Osoby w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa w nadciśnieniu wynosi 12,5 mg raz na dobę, co może być także dawką wystarczającą w dalszym leczeniu. Jeśli jednak podczas stosowania tej dawki nie wystąpiła oczekiwana reakcja na leczenie, dawkę można w dalszym ciągu stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dorośli:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można w dalszym ciągu stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg, podawane w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Osoby w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg dwa razy na dobę, co jest zalecaną maksymalną dawką dobową.

Niewydolność serca

Leczenie umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca jako uzupełnienie standardowego leczenia podstawowego lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), glikozydami naporstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia. Stan kliniczny pacjenta powinien być stabilny (bez zmiany klasy NYHA, bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a leczenie podstawowe nie powinno być zmieniane od co najmniej 4 tygodni przed podjęciem leczenia karwedylem. Dodatkowo, pacjent powinien mieć zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory serca, częstość akcji serca powinna wynosić > 50 uderzeń na minutę, a skurczowe ciśnienie krwi >85 mm Hg (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

Początkowa dawka wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej, najpierw do 6,25 mg dwa razy na dobę, potem do 12,5 mg dwa razy na dobę, a następnie do 25 mg dwa razy na dobę. Zaleca się, aby dawkę zwiększać do największej dawki tolerowanej przez pacjenta.

Zalecana dawka maksymalna wynosi 25 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg, oraz 50 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała większej niż 85 kg, z wyłączeniem pacjentów z ciężką niewydolnością serca. Zwiększenie dawki do 50 mg dwa razy

na dobę należy przeprowadzać ostrożnie, a pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki może wystąpić przemijające zaostrzenie objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych. Zwykle nie wymaga to przerwania leczenia, nie należy jednak zwiększać dawki. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza i (lub) lekarza kardiologa po rozpoczęciu leczenia karwedylolem oraz po zwiększeniu dawki. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta aby wykluczyć ewentualne objawy nasilenia niewydolności serca lub nadmiernego rozszerzenia naczyń (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie krwi, częstość i miarowość akcji serca). W przypadku nasilenia niewydolności serca oraz zatrzymania płynów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, a dawki karwedylolu nie należy zwiększać do czasu normalizacji stanu pacjenta. Jeśli wystąpi bradykardia lub w przypadku wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, najpierw należy oznaczyć stężenie digoksyny. Czasami może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie leczenia. Nawet w tych przypadkach często można później z powodzeniem kontynuować zwiększanie dawki karwedylolu.

Jeśli upłynęły ponad dwa tygodnie od odstawienia karwedylolu, leczenie należy ponownie rozpocząć od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Niewydolność nerek:

Dawkowanie należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, ale parametry farmakokinetyczne nie dostarczają dowodów wskazujących na konieczność modyfikacji dawkowania karwedylolu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby:

Konieczne może być dostosowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież:

Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności karwedylolu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku:

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie karwedylolu i dlatego należy ich szczególnie starannie monitorować.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, karwedylol należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Sposób stosowania

Nie jest konieczne przyjmowanie tabletek podczas posiłku. Jednak zaleca się, aby pacjenci z niewydolnością serca przyjmowali karwedylol podczas posiłku, aby spowolnić wchłanianie i zmniejszyć ryzyko hipotonii ortostatycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

- Niestabilna/ niewyrównana zastoinowa niewydolność serca wymagająca dożylnego wsparcia inotropowego
- Klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby
- Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa stwierdzone w wywiadzie
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (o ile pacjent nie ma wszczepionego stymulatora).
- Ciężka bradykardia (poniżej 50 skurczów na minutę).
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).
- Ciężkie niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 85 mmHg).
- Kwasica metaboliczna.
- Jednoczesne dożylnie leczenie werapamilem lub diltiazemem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca podczas stopniowego zwiększania dawki karwedylolu może nastąpić pogorszenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów w organizmie. Jeśli wystąpią takie objawy należy zwiększyć dawkę leków moczopędnych i nie zwiększać dawki karwedylolu aż do ustąpienia objawów. W sporadycznych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu lub nawet rzadko czasowe odstawienie. Podobne przypadki nie wykluczają sukcesu kolejnego dostosowania dawki karwedylolu. Karwedylol należy stosować ze szczególną ostrożnością w skojarzeniu z glikozydami naparstnicy ponieważ oba produkty lecznicze spowalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe (patrz punkt 4.5).

Karwedylol należy podawać głównie jako uzupełnienie leczenia lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, glikozydami naparstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia. Leczenie można rozpocząć tylko wówczas, gdy stan pacjenta pozostaje stabilny przez co najmniej 4 tygodnie standardowego leczenia podstawowego. Pacjentów z niewyrównaną niewydolnością należy doprowadzić do stanu stabilnego.

Pacjentów z ciężką niewydolnością serca, hiponatremią, hipowolemią, w podeszłym wieku lub z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym, należy obserwować przez około dwie godziny po podaniu pierwszej dawki lub po jej zwiększeniu, z powodu ryzyka hipotonii. Zmniejszenie ciśnienia krwi spowodowane nadmiernym rozszerzeniem naczyń leczy się początkowo zmniejszeniem dawki leku moczopędnego. Jeśli objawy się utrzymują, można zmniejszyć dawkę inhibitora konwertazy angiotensyny. W razie konieczności, można zmniejszyć dawkę karwedylolu lub czasowo przerwać podawanie produktu. Dawki karwedylolu nie należy ponownie zwiększać dopóki nie opanuje się objawów wynikających z zaostrzenia niewydolności serca lub rozszerzenia naczyń.

Czynność nerek podczas zastoinowej niewydolności serca

Podczas leczenia karwedylolem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca, chorobami naczyń i (lub) wcześniej występującą niewydolnością nerek obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek. U pacjentów z niewydolnością serca i wymienionymi czynnikami ryzyka należy monitorować czynność nerek podczas stopniowego zwiększania dawki karwedylolu. Jeśli wystąpi znaczące pogorszenie czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub przerwać leczenie.

Dysfunkcja lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego

Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem karwedylolu pacjent musi być stabilny klinicznie. Pacjent powinien otrzymać inhibitor ACE w ciągu przynajmniej ostatnich 48 godzin, a dawka inhibitora ACE powinna być stała w ciągu co najmniej 24 poprzedzających godzin.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc z towarzyszącym skurczem oskrzeli, nie leczonych lekami doustnymi lub wziewnymi, nie należy stosować karwedylolu, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko stosowania.

U pacjentów z tendencją do skurczu oskrzeli, może wystąpić niewydolność oddechowa w wyniku możliwego wzrostu oporu dróg oddechowych.

Jeśli u takich pacjentów stosowany jest karwedylol, należy ich starannie obserwować podczas rozpoczynania leczenia karwedylolem i zwiększania jego dawki. Dawkę karwedylolu należy zmniejszyć, jeśli u pacjenta w czasie leczenia wystąpią objawy obturacji oskrzeli.

Cukrzyca

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z cukrzycą ponieważ karwedylol może maskować lub osłabiać przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca, karwedylol może zaburzyć kontrolę glikemii. Dlatego konieczne jest ścisłe kontrolowanie pacjentów z cukrzycą poprzez systematyczne oznaczanie stężenia glukozy we krwi i dostosowanie w razie konieczności dawkowania leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.).

Choroba naczyń obwodowych

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych ponieważ beta blokery mogą przyspieszyć lub nasilić objawy niewydolności tętniczej.

Zespół Reynauda

Karwedylol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (tzw. zespół Reynauda) ponieważ może nastąpić nasilenie objawów.

Choroby tarczycy

Karwedylol może maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy nadczynności tarczycy.

Znieczulenie i duże zabiegi chirurgiczne

Należy zachować ostrożność u pacjentów przed zabiegami chirurgicznymi w znieczuleniu ogólnym ze względu na synergistyczny, ujemny efekt inotropowy karwedylolu i leków znieczulających (patrz punkt 4.5).

Beta-adrenolityki zmniejszają ryzyko zaburzeń rytmu serca w czasie znieczulenia ogólnego, jednak mogą zwiększać ryzyko niedociśnienia. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania pewnych leków do znieczulenia ogólnego. Nowsze badania wskazują jednak na korzystny wpływ beta-adrenolityków w profilaktyce okołoperacyjnych zaburzeń czynności serca i zmniejszenie częstości powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Bradykardia

Karwedylol może powodować bradykardię. Jeśli częstość tętna jest mniejsza niż 55 uderzeń na minutę i występują objawy bradykardii, dawkę karwedylolu należy zmniejszyć.

Jednoczesne stosowanie z blokerami kanału wapniowego

Jeśli karwedylol jest stosowany z lekami blokującymi kanał wapniowy, takimi jak werapamil i diltiazem, lub z innymi lekami przeciwarytmicznymi, szczególnie amiodaronem, u pacjenta należy monitorować ciśnienie krwi i zapis EKG. Należy unikać jednoczesnego podawania dożylnego wymienionych leków i karwedylolu (patrz punkt 4.5).

Guz chromochłonny

U pacjentów z guzem chromochłonnym przez zastosowaniem jakiegokolwiek beta –blokera należy zastosować alfa-bloker, Pomimo że karwedylol posiada właściwości farmakologiczne zarówno alfa jak i beta-blokera, nie ma doświadczenia z jego zastosowaniem w tych warunkach. Należy zatem zachować ostrożność u pacjentów z podejrzeniem guza chromochłonnego.

Dławica Prinzmetal

Nieselektywne leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetal. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u tych pacjentów, choć możliwe jest, że działanie alfa-adrenolityczne karwedylolu zapobiegnie występowaniu takich objawów. Zaleca się ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom, u których zachodzi podejrzenie występowania dławicy piersiowej Prinzmetal.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie cymetydyny jest możliwe jedynie z zachowaniem ostrożności, gdyż może ona nasilać działanie karwedylolu (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Soczewki kontaktowe

Osoby noszące soczewki kontaktowe należy uprzedzić o możliwości zmniejszonego wydzielania łez.

Nadwrażliwość

Należy zachować ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów w trakcie leczenia odczuwającego, ponieważ beta-adrenolityki mogą nasilać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i reakcje anafilaktyczne.

Łuszczyca

U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie leki beta-adrenolityczne można stosować wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka i spodziewanych korzyści. Należy zachować ostrożność stosując beta-adrenolityki u pacjentów z łuszczycą, gdyż może wystąpić nasilenie reakcji skórnych.

Metabolizm debryzochiny

Pacjentów wolno metabolizujących debryzochinę należy starannie obserwować podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 5.2).

Niestabilne i wtórne nadciśnienie tętnicze

Z powodu niewielkiego doświadczenia klinicznego, karwedylolu nie należy stosować u pacjentów z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, hipotonią ortostatyczną, ostrą chorobą zapalną serca, z istotnym hemodynamicznie zwężeniem zastawek serca lub drogi odpływu, w schyłkowym stadium chorób tętnic obwodowych, w trakcie jednoczesnego leczenia antagonistami receptora α_1 lub agonistami receptora α_2 .

Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia

Z powodu ujemnego działania dromotropowego, karwedylol należy ostrożnie podawać pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zespół odstawienny

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, leczenia karwedylem nie należy przerywać w sposób nagły. Dotyczy to szczególnie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo w ciągu dwóch tygodni, np. poprzez zmniejszanie dawki dobowej o połowę co trzy dni. W razie konieczności, można rozpocząć w tym czasie inną terapię, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej.

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Karwedylol jest zarówno substratem jak i inhibitorem glikoproteiny P. Dlatego biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę P może być zwiększona podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu. Dodatkowo, biodostępność karwedylolu może zostać zmieniona przez induktory lub inhibitory glikoproteiny P.

Zarówno inhibitory jak i induktory CYP2D6 oraz CYP2C9 mogą zmieniać stereoselektywnie ogólnoustrojowy i (lub) pierwszego przejścia metabolizm karwedylolu, prowadząc do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia R i S-karwedylolu w osoczu. Poniżej wymieniono przykłady obserwowane u pacjentów lub u zdrowych osób, ale lista nie jest wyczerpująca.

Digoksyna: U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących jednocześnie karwedylol i digoksynę, stężenie digoksyny w osoczu może zwiększyć się o około 15%, a digitoksyny o około 13%. Zarówno digoksyna jak i karwedylol zwalnia przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki i przerywania leczenia karwedylolem zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w osoczu (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna: Badania wśród 12 zdrowych osób, wykazały że ryfampicyna zmniejsza stężenie karwedylolu w osoczu o około 70%, najprawdopodobniej przez indukcje glikoproteiny P powodując zmniejszenie jelitowego wchłaniania karwedylolu.

Cyklosporyna: Dwa badania wśród pacjentów po przeszczepie nerki i serca otrzymujących doustnie cyklosporynę wykazały zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu po rozpoczęciu stosowania karwedylolu. U około 30% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki cyklosporyny w celu utrzymania stężenia cyklosporyny w zakresie terapeutycznym, natomiast u pozostałej części pacjentów korekta nie była potrzebna. Utrzymanie stężeń leczniczych cyklosporyny wymagało zmniejszenia dawki cyklosporyny średnio o 20%. Zatem z powodu dużej osobniczej zmienności stężeń cyklosporyny, zaleca się ściśle monitorowanie stężeń cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylolem oraz dostosowanie odpowiedniej dawki cyklosporyny.

Amiodaron: U pacjentów z niewydolnością serca amiodaron zmniejsza klirens S-karwedylolu prawdopodobnie poprzez zahamowanie CYP2C9. Średnie stężenie w osoczu R-karwedylolu nie było zmienione. W konsekwencji istnieje ryzyko zwiększenia b-blokady spowodowane przez zwiększenie stężenia S-karwedylolu w osoczu.

Fluoksetyna: W randomizowanym badaniu typu cross-over u 10 pacjentów z niewydolnością serca, jednoczesne podawanie fluoteksyny, silnego inhibitora CYP2D6, powodowało stereoselektywne zahamowanie metabolizmu karwedylolu z 77% wzrostem średniej R (+) enancjomeru AUC. Jednak nie wykazano różnic pomiędzy działaniami niepożądanymi, ciśnieniem krwi lub rytmem serca pomiędzy obu grupami.

Interakcje farmakodynamiczne

Verapamil, diltiazem, amiodaron lub inne leki przeciwaritmiczne

W skojarzeniu z karwedylolem mogą zwiększać ryzyko zaburzeń przewodzenia (patrz punkt 4.4) Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy starannie kontrolować zapis EKG i ciśnienie krwi podczas jednoczesnego stosowania leków blokujących kanał wapniowy typu diltiazemu lub werapamilu, ponieważ zwiększa się ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub ryzyko niewydolności serca (działanie synergistyczne). Należy starannie obserwować pacjentów jednocześnie przyjmujących leki przeciwaritmiczne klasy I lub amiodaron (doustnie). Opisywano przypadki bradykardii, zatrzymania akcji serca oraz migotania komór krótko po rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykiem u pacjentów otrzymujących amiodaron. Istnieje ryzyko niewydolności serca w przypadku jednoczesnego dożylnego podawania leków przeciwaritmicznych klasy Ia lub Ic.

Produkty zmniejszające stężenie katecholaminy

Pacjenci przyjmujący jednocześnie produkty zmniejszające stężenie katecholaminy i produkty o właściwościach beta-adrenolitycznych (np. rezerpina, metylodopa, guanfacyna i inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) powinni być dokładnie obserwowani pod kątem niedociśnienia i (lub) bradykardii.

Digoksyna

Skojarzone stosowanie beta-blokerów i digoksyny może powodować przedłużenie okresu przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV) Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i digoksyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obserwowano w stanie stacjonarnym wzrost stężenia digoksyny o około 16% i digitoksyny o 13%. Zaleca się monitorowanie stężeń digoksyny w osoczu na początku leczenia, podczas odstawiania i podczas dostosowywania dawkowania karwedylolu.

Antagoniści kanału wapniowego: (patrz punkt 4.4)

Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i diltiazemu obserwowano pojedyncze przypadki wystąpienia zaburzeń przewodzenia (rzadko prowadzących do zaburzeń hemodynamicznych). Dlatego, podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, podczas jednoczesnego doustnego stosowania karwedylolu z antagonistą kanału wapniowego np. werapamilem lub diltiazemem należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze. Podawanie pochodnych dihydropirydyny i karwedylolu powinno być prowadzone pod ścisłym nadzorem, gdyż zgłaszano występowanie niewydolności serca i ciężkiego niedociśnienia.

Azotany.

Nasilone działanie hipotensyjne.

Leki przeciwnadciśnieniowe.

Tak jak inne leki o właściwościach beta-adrenolitycznych, karwedylol może nasilać działanie innych, podawanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych (np. antagonistów receptora α_1) oraz leków, których działaniem niepożądanym jest zmniejszanie ciśnienia krwi, takich jak: barbiturany, pochodne fenotiazyny, trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki rozszerzające naczynia, a także alkoholu.

Insulina lub inne doustne leki przeciwcukrzycowe.

Produkty o właściwościach beta-adrenolitycznych mogą wzmacniać działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych obniżając poziom cukru we krwi. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane lub osłabiane (szczególnie tachykardia). Z tego powodu u pacjentów z cukrzycą zalecane jest systematyczne oznaczanie stężenia glukozy we krwi.

Klonidyna.

Jednoczesne stosowanie klonidyny z produktami o właściwościach beta-adrenolitycznych może wzmacniać działanie obniżające ciśnienie krwi i osłabiające częstość akcji serca. Jeśli przerywa się skojarzone leczenie karwedylem i klonidyną, karwedylol należy odstawić kilka dni przed stopniowym zmniejszeniem dawki klonidyny.

Leki wziewne stosowane w znieczuleniu ogólnym.

Podczas stosowaniu karwedylolu i wziewnych leków stosowanych w znieczuleniu ogólnym, należy zachować ostrożność ze względu na możliwe nasilenie ujemnego działania inotropowego i hipotensyjnego. Dlatego zalecane jest dokładne monitorowanie czynności życiowych (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i blokerów beta-adrenergicznych może powodować zwiększenie ciśnienia krwi i osłabić możliwość kontroli ciśnienia krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), estrogeny i kortykosteroidy.

Przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu jest zmniejszone wskutek zatrzymania wody i sodu.

Leki indukujące lub hamujące enzymy cytochromu P450.

Pacjentów otrzymujących leki, które indukują (np. ryfampicyna i barbiturany) lub hamują (np. cymetydyna, ketokonazol, fluoksetyna, haloperydol, werapamil, erytromycyna) enzymy cytochromu P450, należy ściśle monitorować w czasie jednoczesnego leczenia karwedylem, gdyż stężenia karwedylolu w surowicy mogą zmniejszać się wskutek działania leków indukujących i zwiększać wskutek działania leków hamujących te enzymy.

Sympatykomimetyki o działaniu alfa-adrenomimetycznym i beta-adrenomimetycznym.

Ryzyko nadciśnienia i nasilonej bradykardii.

Ergotamina.

Nasilenie zwężenia naczyń.

Beta-agoniści o działaniu rozszerzającym oskrzela.

Nie kardioselektywne beta blokery pozostają w opozycji do działania rozszerzającego oskrzela beta-agonistów. Zalecany jest uważny monitoring pacjenta.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Nasilenie bloku nerwowo-mięśniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację.

Ciąża

Nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego z karwedylem u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój noworodka (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznanne. Nie należy stosować karwedylolu w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może prowadzić do wewnątrzmacicznej śmierci płodu oraz porodów niewczesnych i przedwczesnych. Ponadto, u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (szczególnie hipoglikemia, bradykardia, depresja oddechowa i hipotermia). U noworodka istnieje zwiększone ryzyko powikłań ze strony serca i płuc w okresie poporodowym. Badania na zwierzętach nie wykazują dowodów na teratogeny wpływ karwedylolu (patrz również punkt 5.3). Leczenie należy przerwać na 2-3 doby przed spodziewanym terminem porodu. Jeżeli nie jest to możliwe, noworodka należy monitorować przez pierwsze 2-3 doby życia.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazują, że karwedylol i jego metabolity przenikają do mleka samic. Nie jest wiadome, czy karwedylol przenika do mleka ludzkiego. Z tego powodu karmienie piersią podczas stosowania karwedylolu nie jest zalecane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu karwedylolu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Z uwagi na indywidualne reakcje (np. zawroty głowy, uczucie zmęczenia), zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn oraz pracy bez zabezpieczenia przed upadkiem może być zaburzona. Dotyczy to szczególnie początku leczenia, okresu po zwiększeniu dawki lub zmianie leków oraz połączenia z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia oraz bradykardii.

(b) Zestawiona lista działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych związanych z karwedylem jest podobne dla wszystkich wskazań. Wyjątki opisane są w podpunkcie (c).

Kategorie częstości występowania zostały zdefiniowane następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często $\geq 1/100$ do $<1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ i $<1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$

Bardzo rzadko $<1/10\ 000$

| | <i>Bardzo często</i> | <i>Często</i> | <i>Niezbyt często</i> | <i>Rzadko</i> | <i>Bardzo rzadko</i> |
|--|----------------------|--|-----------------------|----------------|------------------------------------|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> | | zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych | | | |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | | niedokrwistość | | małopłytkowość | leukopenia |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | | | | | nadwrażliwość (reakcje alergiczne) |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | | zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemi | | | |

| | | | | | |
|---|--------------------------|---|--|------------------|--|
| | | a, pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów chorych na cukrzycę. | | | |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i> | | depresja, obniżenie nastroju | zaburzenia snu | | |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | zawroty głowy, ból głowy | | stany przedomdleniowe omdlenia, parestezje | | |
| <i>Zaburzenia oka</i> | | zaburzenia widzenia, zmniejszone wydzielanie łez (zespół suchego oka), podrażnienie oka | | | |
| <i>Zaburzenia serca</i> | niewydolność serca | bradykardia, obrzęki, hiperwoleミア, zatrzymanie płynów | blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa | | |
| <i>Zaburzenia naczyń</i> | niedociśnienie tętnicze | niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne dłonie i stopy, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i objaw Raynauda) | | | |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | | duszność, obrzęk płucny, astma u predysponowanych pacjentów | | niedrożność nosa | |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | | nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha | zaparcia | suchość w ustach | |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | | | | | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz gamma-glutamylotransfera |

| | | | | | |
|---|--------------------------------|--|---|--|-----------------------------|
| | | | | | zy (GGT) w surowicy krwi |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | reakcje skórne (np. osutka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skórne o charakterze łuszczycowym lub liszaja płaskiego, nasilone pocenie), wypadanie włosów | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | bóle kończyn | | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | niewydolność nerek i zaburzenie czynności nerek u pacjentów z uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzoną czynnością nerek, trudności w oddawaniu moczu | | | nietrzymanie moczu u kobiet |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | zaburzenia wzroku | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | osłabienie (uczucie zmęczenia) | ból | | | |

(c) Opis wybranych działań niepożądanych

Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy i osłabienie są zazwyczaj łagodne i występują częściej na początku leczenia.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie niewydolności serca i zatrzymanie płynów (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca to często obserwowane działanie niepożądane, zarówno u pacjentów z grupy placebo jak i u pacjentów leczonych karwedylem (odpowiednio 14,5% i 15,4%, w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca po ostrym zawale serca).

Przemijające pogorszenie czynności nerek obserwowano podczas leczenia karwedylem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, z niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą

niedokrwinną serca, uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Leki beta-adrenolityczne, mogą powodować ujawnienie utajonej cukrzycy, nasilenie objawów istniejącej cukrzycy oraz pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

Karwedylol może powodować nietrzymanie moczu u kobiet, które ustępuje po zakończeniu leczenia.

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 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie krążenia. Mogą również wystąpić zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione napady drgawkowe.

Postępowanie

Oprócz standardowego leczenia podtrzymującego, należy monitorować parametry czynności życiowych i w razie konieczności doprowadzić do ich wyrównania w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej.

Można zastosować następujące leczenie podtrzymujące:

W przypadku ciężkiej bradykardii można zastosować atropinę, natomiast w przypadku zaburzenia czynności komór zaleca się podać dożylnie glukagon lub leki sympatykomimetyczne (dobutamina, izoprenalina). Jeśli pożądanym jest dodatni efekt inotropowy, można rozważyć podanie inhibitorów fosfodiestrazy (PDE). Jeśli głównym objawem przedawkowania jest rozszerzenie naczyń obwodowych, pacjentowi należy podać norfenefrynę lub noradrenalinę, stale monitorując czynność układu krążenia. W przypadku bradykardii opornej na leczenie farmakologiczne należy zastosować stymulator serca.

W przypadku skurczu oskrzeli należy zastosować, beta-sympatykomimetyki (wziewne lub dożylnie) lub podać dożylnie aminofilinę (w postaci wolnego wstrzyknięcia lub wlewu dożylnego). W przypadku drgawek zalecane jest podanie diazepam lub klonazepam w wolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Atropina: 0,5 do 2 mg dożylnie (w leczeniu ciężkiej bradykardii).

Glukagon: początkowo 1 do 10 mg dożylnie, a następnie, w razie konieczności, w powolnym wlewie dożylnym w dawce 2 do 5 mg na godzinę (w celu podtrzymania czynności układu krążenia).

Leki sympatykomimetyczne, w zależności od ich skuteczności i masy ciała pacjenta: dobutamina, izoprenalina lub adrenalina.

Jeśli dominującym objawem przedawkowania jest obwodowe rozszerzenie naczyń, pacjentowi należy podać noradrenalinę lub etylefrynę. Należy stale monitorować układ krążenia pacjenta.

Jeśli u pacjenta wystąpi bradykardia, która nie ustępuje po leczeniu, należy zastosować stymulator serca. W leczeniu skurczu oskrzeli, pacjentowi należy podawać leki beta-sympatykomimetyczne (wziewnie lub dożylnie, jeśli podanie wziewne nie jest skuteczne) lub teofilinę dożylnie. W przypadku drgawek należy podać diazepam w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Karwedylol w znacznym stopniu wiąże się z białkami, dlatego nie można go usunąć za pomocą dializy.

W przypadkach ciężkiego przedawkowania z objawami wstrząsu, leczenie podtrzymujące należy prowadzić odpowiednio długo tzn. do czasu ustabilizowania stanu pacjenta, ze względu na spodziewane wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i redystrybucji karwedylolu z kompartmentu głębokiego.

Czas leczenia odtruwającego zależy od stopnia przedawkowania. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować do czasu stabilizacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory beta- i alfa₁ – adrenergiczne

Kod ATC: C07AG02

Karwedylol jest nieselektywnym beta-adrenolitykiem o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, który zmniejsza opór naczyń obwodowych poprzez selektywne blokowanie receptorów alfa₁-adrenergicznych oraz hamuje układ renina-angiotensyna poprzez nieselektywne blokowanie receptorów beta. Aktywność reninowa osocza ulega zmniejszeniu, a zatrzymywanie płynów występuje rzadko.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. *intrinsic sympathomimetic activity - ISA*). Podobnie jak propranolol, stabilizuje błony komórkowe.

Karwedylol jest mieszaniną racemiczną dwóch stereoizomerów. Na modelu zwierzęcym wykazano, że oba enancjomery mają zdolność blokowania receptorów alfa-adrenergicznych.

Nieselektywne blokowanie receptorów adrenergicznych β_1 i β_2 przypisuje się głównie enancjomerowi S(-).

Właściwości przeciwutleniające karwedylolu oraz jego metabolitów wykazano *in vitro* i *in vivo* w badaniach na zwierzętach oraz w badaniach *in vitro* na wielu rodzajach komórek ludzkich.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżenie ciśnienia nie jest związane z jednoczesnym wzrostem oporu obwodowego, co obserwuje się w przypadku selektywnych beta-adrenolityków. Częstość akcji serca jest nieznacznie zmniejszona. Pojemność wyrzutowa serca nie ulega zmianie. Przepływ krwi przez nerki oraz czynność nerek pozostają niezmienione, podobnie jak obwodowy przepływ krwi, dlatego objaw zimnych kończyn, często występujący podczas stosowania beta-adrenolityków, obserwuje się rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym karwedylol powoduje zwiększenie stężenia noradrenaliny w osoczu.

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową zaobserwowano, że karwedylol przeciwdziała niedokrwieniu i łagodzi ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze. U pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca karwedylol działa korzystnie na hemodynamikę oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Karwedylol nie wywiera niekorzystnego wpływu na profil lipidów i elektrolitów w surowicy. Stosunek frakcji HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) i LDL (lipoproteiny o małej gęstości) pozostaje prawidłowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna.

Wchłanianie

Całkowita biodostępność podanego doustnie karwedylolu wynosi około 25%. Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po mniej więcej 1 godzinie od podania. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką i stężeniami w osoczu. U pacjentów, charakteryzujących się powolną hydroksylacją debryzochiny, stężenia karwedylolu w osoczu są dwu-, trzykrotnie większe w porównaniu do pacjentów, szybko metabolizujących debryzochinę. Pokarm nie wpływa na biodostępność, choć czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu jest wydłużony.

Dystrybucja

Karwedylol jest związkiem o dużej lipofilności. Około 98 do 99% karwedylolu wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg mc.

Biotransformacja

Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60 -75%.

Stwierdzono, że karwedylol jest w znacznym stopniu metabolizowany do różnych metabolitów, które są wydalane głównie z żółcią. Karwedylol jest metabolizowany w wątrobie, głównie poprzez utlenianie pierścienia aromatycznego i sprzęganie z kwasem glukuronowym.

Demetylacja i hydroksylacja pierścienia fenolowego prowadzi do powstania trzech czynnych metabolitów wykazujących działanie blokujące receptory beta. W porównaniu z karwedylem te

trzy czynne metabolity wykazują słabe działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że metabolit 4'-hydroksyfenolowy ma zdolność blokowania receptorów beta 13 razy większą niż karwedylol. Jednak stężenia tego metabolitu u ludzi są około 10 razy mniejsze niż stężenia karwedylolu. Dwa spośród hydroksykarbazolowych metabolitów karwedylolu są silnymi przeciwutleniaczami, 30 do 80-krotnie silniejszymi niż karwedylol.

Wydalanie

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji karwedylolu wynosi od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Wydalenie odbywa się głównie z żółcią. Główną drogą eliminacji jest wydalenie z kałem. Niewielka ilość jest eliminowana przez nerki w postaci metabolitów.

Właściwości produktu leczniczego u pacjenta.

Na farmakokinetykę karwedylolu wpływa wiek, stężenia karwedylolu w osoczu u osób w podeszłym wieku są o około 50% wyższe w porównaniu z osobami młodymi. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z marskością wątroby stwierdzono, że biodostępność karwedylolu była czterokrotnie większa, maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe, a objętość dystrybucji trzykrotnie większa niż u osób zdrowych. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z umiarkowaną (klirens kreatyniny 20 - 30 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny < 20 ml/min) niewydolnością nerek, obserwowano zwiększenie stężenia karwedylolu o około 40 - 55%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Wyniki wykazywały jednak dużą zmienność.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na szczurach i myszach nie wykazały potencjalnego działania rakotwórczego karwedylolu w dawkach 75 mg/kg mc. i 200 mg/kg mc. (38 -100 razy większych niż maksymalna dobową dawką u ludzi).

W badaniach *in vitro* i *in vivo* u ssaków i innych zwierząt nie wykazano działania mutagennego karwedylolu.

Po podaniu ciężarnym samicom szczurów dużych dawek karwedylolu (≥ 200 mg/kg mc.= ≥ 100 razy od maksymalnej dawki dobowej u ludzi), obserwowano niepożądany wpływ na ciążę i płodność. Fizyczny wzrost i rozwój płodu były opóźnione po dawkach ≥ 60 mg/kg mc. (≥ 30 razy od maksymalnej dawki dobowej u ludzi). Wystąpiło działanie szkodliwe na zarodek (zwiększona częstość obumarcia po implantacji zarodka), ale u szczurów i królików nie stwierdzono wad rozwojowych po zastosowaniu dawek 200 mg/kg mc. i 75 mg/kg mc. (odpowiednio, 38 - 100 razy większych niż maksymalna dobową dawką stosowaną u ludzi).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry II White YS-22-18096 o składzie:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Polidekstroza (E 1200)
Hypromeloza 3cP
Hypromeloza 6cP
Hypromeloza 50cP
Trietylu cytrynian (E 1505)
Makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister PVC/Alu: 3 lata
Butelka HDPE: 2 lata

6.4 Specjalne środki podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.
Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik plastikowy (HDPE) lub blistry z folii PVC/Al.
Wielkości opakowań: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 i 100 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11870

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

26.10.2005

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

26.09.2014