

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carvedilol SymPhar, 6,25 mg, tabletki powlekane
Carvedilol SymPhar, 12,5 mg, tabletki powlekane
Carvedilol SymPhar, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Carvedilol SymPhar, 6,25 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 6,25 mg karwedylolu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 57,250 mg laktozy jednowodnej oraz 1,25 mg sacharozy.

Carvedilol SymPhar, 12,5 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg karwedylolu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 114,5 mg laktozy jednowodnej oraz 2,5 mg sacharozy.

Carvedilol SymPhar, 25 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg karwedylolu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 229 mg laktozy jednowodnej oraz 5 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Carvedilol SymPhar, 6,25 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe tabletki powlekane, owalne, o wymiarach 8,1 mm x 4,6 mm z wytłoczonym „F 57” po jednej stronie i głęboką linią podziału po drugiej stronie.

Carvedilol SymPhar, 12,5 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe tabletki powlekane, owalne, o wymiarach 10,6 mm x 6,1 mm z wytłoczonym „F 58” po jednej stronie i głęboką linią podziału po drugiej stronie.

Carvedilol SymPhar, 25 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe tabletki powlekane, owalne, o wymiarach 13,1 mm x 7,6 mm z wytłoczonym „F 59” po jednej stronie i głęboką linią podziału po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stabilna niewydolność serca

Dawkę należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta oraz należy ją kontrolować podczas jej zwiększania. W przypadku pacjentów otrzymujących leki moczopędne i (lub) digoksynę i (lub) inhibitory ACE, dawkowanie tych leków powinno zostać ustalone przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Carvedilol SymPhar.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, dawkę karwedylolu należy stopniowo zwiększać w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do 12,5 mg dwa razy na dobę aż do 25 mg dwa razy na dobę. Dawka powinna być zwiększona do największej tolerowanej przez pacjenta.

Zalecana dawka maksymalna wynosi 25 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg, a 50 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała większej niż 85 kg, pod warunkiem, że niewydolność serca nie jest ciężka. U wszystkich pacjentów z ciężką niewydolnością serca, maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta aby wykluczyć możliwe objawy nasilenia niewydolności serca lub objawy nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych. Przejściowe nasilenie niewydolności serca, objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych lub zatrzymanie płynów można leczyć poprzez zwiększenie dawki leku moczopędnego lub inhibitorów ACE, albo modyfikując lub czasowo przerywając leczenie produktem Carvedilol SymPhar. W omawianej grupie pacjentów dawki produktu Carvedilol SymPhar nie należy zwiększać do chwili stabilizacji stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku przerwania terapii produktem leczniczym Carvedilol SymPhar na okres dłuższy niż dwa tygodnie, leczenie należy rozpocząć ponownie od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę, a następnie zwiększać dawkę zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie jak u dorosłych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Carvedilol SymPhar u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Nadciśnienie tętnicze

Zaleca się podawanie produktu leczniczego raz na dobę.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg raz na dobę. U większości pacjentów jest to dawka wystarczająca, jednak w razie konieczności może ona zostać zwiększona do zalecanej dawki maksymalnej wynoszącej 50 mg na dobę, podawanej raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

Dawkę produktu należy zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę. W wielu przypadkach dawka ta zapewnia właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. W przypadku braku zadowalającego obniżenia ciśnienia

tętniczego, dawkę można stopniowo zwiększać do zalecanej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 50 mg, podawanej raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Carvedilol SymPhar u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Dławica piersiowa

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie, zalecana dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 50 mg dwa razy na dobę.

Dawkę produktu należy zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg, podawana w dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Carvedilol SymPhar u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Sposób podawania

Tabletki należy popijać odpowiednią ilością płynu. Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca powinni przyjmować produkt leczniczy Carvedilol SymPhar z jedzeniem, aby spowolnić wchłanianie i zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niestabilna/niewyrównana niewydolność serca wymagająca dożylnego podania leków inotropowych.
- Objawiające się klinicznie zaburzenia czynności wątroby.
- Skurcz oskrzeli lub astma w wywiadzie.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (chyba, że pacjent ma na stałe wszczepiony stymulator serca).
- Ciężka bradykardia (<50 uderzeń na minutę).
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze <85 mmHg).
- Kwasica metaboliczna.
- Nieleczony guz chromochłonny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca:

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Carvedilol SymPhar może wystąpić nasilenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. Jeśli wystąpią takie objawy, należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, natomiast dawki produktu leczniczego Carvedilol SymPhar nie należy zwiększać do momentu uzyskania stabilnego stanu klinicznego pacjenta. Niekiedy konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego Carvedilol SymPhar, a w rzadkich przypadkach - przerwanie jego stosowania. Epizody takie nie wykluczają późniejszego pomyślnego zwiększenia dawki produktu leczniczego Carvedilol SymPhar.

Produkt leczniczy Carvedilol SymPhar należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z glikozydami naparstnicy, ponieważ oba leki wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek w zastoinowej niewydolności serca:

Przejściowe pogorszenie czynności nerek obserwowano w czasie leczenia karwedylem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (ang. Congestive Heart Failure, CHF) z niskim ciśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie skurczowe <100 mmHg), chorobą niedokrwinną serca oraz rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek. U pacjentów z CHF oraz z powyższymi czynnikami ryzyka, czynność nerek należy kontrolować podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Carvedilol SymPhar, terapię należy przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu w przypadku pogorszenia czynności nerek.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc:

Karwedylol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i skłonnością do skurczu oskrzeli, nieleczonych lekami doustnymi lub wziewnymi, i tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem. U pacjentów ze skłonnością do występowania reakcji bronchospastycznych w wyniku możliwego wzrostu oporu dróg oddechowych mogą wystąpić zaburzenia oddechowe. Pacjentów należy uważnie kontrolować na początku leczenia oraz podczas zwiększania dawki karwedylolu. W przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli dawkę produktu leczniczego Carvedilol SymPhar należy zmniejszyć.

Cukrzyca:

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Carvedilol SymPhar pacjentom z cukrzycą, ponieważ stosowanie produktu może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy w krwi, bądź maskować lub łagodzić wczesne objawy ostrej hipoglikemii. Ogólnie u pacjentów przyjmujących insulinę preferowane są leki inne niż leki beta-adrenolityczne. Dlatego u pacjentów z cukrzycą konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi podczas rozpoczynania terapii produktem leczniczym Carvedilol SymPhar lub zwiększania jego dawki oraz odpowiednia modyfikacja terapii hipoglikemicznej (patrz punkt 4.5).

Choroba naczyń obwodowych oraz zespół Raynauda:

Produkt leczniczy Carvedilol SymPhar należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem krążenia w naczyniach obwodowych (np. zespół Raynauda), ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą przyspieszyć lub nasilić objawy niewydolności tętniczej.

Nadczynność tarczycy:

Produkt leczniczy Carvedilol SymPhar może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Bradykardia:

Produkt leczniczy Carvedilol SymPhar może wywołać bradykardię. Jeśli tętno pacjenta spadnie poniżej 55 uderzeń na minutę, dawkę produktu leczniczego Carvedilol SymPhar należy zmniejszyć.

Nadwrażliwość:

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Carvedilol SymPhar pacjentom z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz poddawanych leczeniu odczulającemu, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergenów oraz nasilać reakcje nadwrażliwości.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne:

Podczas leczenia karwedylem obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona (patrz 4.8). Produkt leczniczy Carvedilol SymPhar należy na stałe odstawić u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie niepożądane reakcje skórne, które można powiązać ze stosowaniem tego leku.

Łuszczyca:

Pacjentom z łuszczycą w wywiadzie związaną z terapią lekami beta-adrenolitycznymi, produkt leczniczy Carvedilol SymPhar należy podawać wyłącznie po uwzględnieniu stosunku ryzyka do korzyści.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi:

Może występować wiele interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych z innymi produktami leczniczymi (np. digoksyną, cyklosporyną, ryfampicyną, lekami znieczulającymi, lekami przeciwarrytmicznymi – patrz punkt 4.5).

Guz chromochłonny:

U pacjentów z guzem chromochłonnym leczenie alfa-adrenolitykami należy rozpocząć przed wprowadzeniem beta- adrenolityku. Mimo, że produkt leczniczy Carvedilol SymPhar wykazuje aktywność farmakologiczną alfa- i beta-adrenolityczne, brak jest danych dotyczących stosowania karwedylolu w przypadku tej choroby. Podczas stosowania produktu leczniczego Carvedilol SymPhar u pacjentów z guzem chromochłonnym należy zachować ostrożność.

Dławica piersiowa typu Prinzmetal:

Leki o nieselektywnym działaniu na receptory beta mogą wywołać ból w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetal. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu w tej grupie pacjentów, jednakże działanie alfa-adrenolityczne produktu leczniczego Carvedilol SymPhar może zapobiegać występowaniu tych objawów. Podczas podawania produktu leczniczego Carvedilol SymPhar u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetal należy zachować ostrożność.

Soczewki kontaktowe:

Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy poinformować o możliwym zmniejszeniu wydzielenia łez.

Zespół odstawienny:

Mimo, iż dławica piersiowa nie występowała po odstawieniu produktu, karwedylol należy odstawić stopniowo (w ciągu dwóch tygodni), zwłaszcza u pacjentów z niedokrwienną chorobą serca, ponieważ produkt leczniczy Carvedilol SymPhar wykazuje właściwości beta-adrenolityczne.

Laktoza:

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sacharoza:

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Stosowanie karwedylolu u pacjentów z objawami niewydolności serca nie wykazało zmniejszenia śmiertelności.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ produktu leczniczego Carvedilol SymPhar na farmakokinetykę innych produktów leczniczych
Karwedylol jest zarówno substratem jak i inhibitorem glikoproteiny-P. Zatem biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę-P może się zwiększać, podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu. Ponadto, biodostępność karwedylolu mogą zmieniać induktory lub inhibitory glikoproteiny-P.

Inhibitory i induktory CYP2D6 i CYP2C9 mogą zmieniać stereoselektywnie metabolizm układowy i (lub) przedukładowy karwedylolu, powodując zwiększenie lub zmniejszenie stężenia R-

i S- karwedylolu w surowicy krwi (patrz punkt 5.2). Poniżej podano niektóre przykłady obserwowane u pacjentów lub zdrowych osób, lecz lista ta nie jest wyczerpująca.

Digoksyna:

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z niewydolnością serca wykazano zwiększenie narażenia na digoksynę do 20%. U mężczyzn obserwowano znacznie większe oddziaływanie niż w przypadku kobiet. Dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki i przerywania leczenia karwedylem (patrz punkt 4.4.). Karwedylol nie wpływa na stężenie digoksyny podawanej dożylnie.

Cyklosporyna:

W dwóch badaniach z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących doustnie cyklosporynę, wykazano zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu po rozpoczęciu podawania karwedylolu. Jak się wydaje, karwedylol zwiększa narażenie na cyklosporynę podawaną doustnie o około 10 - 20%. W celu utrzymania stężenia leczniczego cyklosporyny konieczne było zmniejszenie dawki cyklosporyny średnio o 10-20%. Mechanizm tej interakcji nie jest dokładnie znany, może przypuszczalnie polegać na hamowaniu przez karwedylol jelitowej glikoproteiny P. Z powodu dużej osobniczej zmienności stężenia cyklosporyny, zaleca się dokładnie kontrolowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem oraz odpowiednie dostosowanie dawki cyklosporyny.

Nie przewiduje się interakcji z karwedylem w przypadku dożylnego podania cyklosporyny.

Wpływ innych leków na farmakokinetykę karwedylolu

Ryfampicyna:

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 12 zdrowych osób, podczas jednoczesnego podawania ryfampicyny obserwowano zmniejszenie narażenia na karwedylol o około 60% oraz osłabienie działania karwedylolu na ciśnienie skurczowe krwi. Mechanizm tej interakcji nie jest znany, może wynikać z indukcji jelitowej glikoproteiny P przez ryfampicynę. Należy dokładnie kontrolować skuteczność leczenia beta-adrenolitycznego u pacjentów przyjmujących jednocześnie karwedylol i ryfampicynę.

Amiodaron:

Badanie *in vitro* z mikrosomami wątroby ludzkiej wykazało, że amiodaron i deetyloamiodaron hamują oksydację R- i S-enancjomeru karwedylolu. Stężenie minimalne R- i S-enancjomeru karwedylolu było znacząco, o 2,2 raza większe u pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących jednocześnie karwedylol i amiodaron, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi karwedylol w monoterapii. Wpływ na S-enancjomer karwedylolu przypisano deetyloamiodaronowi - metabolitowi amiodaronu, który jest silnym inhibitorem CYP2C9. Zaleca się kontrolowanie skuteczności leczenia beta-adrenolitycznego u pacjentów leczonych karwedylem w skojarzeniu z amiodaronem.

Fluoksetyna i paroksetyna:

W randomizowanym, krzyżowym badaniu z udziałem 10 pacjentów z niewydolnością serca, podanie karwedylolu w skojarzeniu z fluoksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, spowodowało stereoselektywną inhibicję metabolizmu karwedylolu z 77% zwiększeniem średniego AUC enancjomeru R(+) i nieistotnym statystycznie 35% zwiększeniem AUC enancjomeru S(-) w porównaniu do grupy placebo. Pomimo tego, pomiędzy grupami terapeutycznymi, nie zaobserwowano żadnych różnic w działaniach niepożądanych, ciśnieniu tętniczym lub częstości rytmu serca. W badaniu z udziałem 12 zdrowych osób oceniano wpływ pojedynczej dawki paroksetyny - silnego inhibitora CYP2D6 na farmakokinetykę karwedylolu po jednokrotnym podaniu doustnym. Mimo istotnego zwiększenia narażenia na R- i S-enancjomer karwedylolu, u zdrowych uczestników nie stwierdzono żadnych skutków klinicznych.

Interakcje farmakodynamiczne

Insulina lub doustne leki przeciwcukrzycowe:

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących. Mogą również osłabiać lub maskować objawy hipoglikemii

(szczególnie tachykardię). U pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące zaleca się systematyczną kontrolę stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4.).

Leki powodujące zmniejszenie stężenia amin katecholowych:

Ze względu na możliwość wystąpienia objawów niedociśnienia i (lub) ciężkiej bradykardii zaleca się kontrolowanie pacjentów przyjmujących jednocześnie lek o działaniu beta-adrenolitycznym i lek, który może zmniejszyć stężenie amin katecholowych (np. rezerpinę lub inhibitor monoaminoooksydazy).

Digoksyna:

Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków i digoksyny może dodatkowo wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Antagoniści wapnia niebędący pochodnymi dihydropirydyny oraz inne leki przeciwartymiczne:

W skojarzeniu z karwedylem leki te mogą zwiększać ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4.). Podczas jednoczesnego podawania karwedylolu i diltiazemu obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia (rzadko prowadzące do zaburzeń hemodynamicznych). Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, jeśli karwedylol jest podawany doustnie z nie-dihydropirydynowymi antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, z amiodaronem bądź innymi lekami przeciwartymicznymi, należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze.

Klonidyna:

Stosowanie klonidyny jednocześnie z produktami o działaniu beta-adrenolitycznym może nasilać działanie hipotensyjne oraz spowalniające czynność serca. Jeżeli planowane jest przerwanie leczenia skojarzonego lekiem o działaniu beta-adrenolitycznym i klonidyną, lek o działaniu beta-adrenolitycznym należy odstawić pierwszy, a następnie w ciągu kilku dni klonidynę stopniowo zmniejszając jej dawkę.

Leki przeciwnadciśnieniowe:

Podobnie jak inne beta-adrenolityki, karwedylol może nasilać działanie innych, stosowanych jednocześnie, leków przeciwnadciśnieniowych (np. alfa₁-adrenolityków) lub leków wykazujących działanie hipotensyjne jako działanie niepożądane.

Leki znieczulające:

Zaleca się uważne kontrolowanie czynności życiowych pacjenta podczas znieczulenia ogólnego, ze względu na synergiczne ujemne działanie inotropowe i hipotensyjne karwedylolu i leków używanych do znieczulenia (patrz punkt 4.4.).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne:

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i beta-adrenolityków może spowodować zwiększenie ciśnienia tętniczego i pogorszenie kontroli ciśnienia.

Beta-agoniści o działaniu rozszerzającym oskrzela:

Niekardioselektywne beta-adrenolityki znoszą działanie bronchodylatacyjne beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich doświadczeń w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ łożyskowy, co może być przyczyną wewnątrzmacicznej śmierci płodu, porodów niewczesnych i przedwczesnych. Ponadto u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (szczególnie hipoglikemia, niedociśnienie, bradykardia, depresja

oddechowa i hipotermia). U noworodka istnieje także zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowo-oddechowych w okresie poporodowym.

Karwedylolu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (wyłącznie w przypadku gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu/novorodka). Leczenie należy przerwać na 2-3 dni przed spodziewanym terminem porodu. Jeśli jest to niemożliwe, przez pierwsze 2-3 dni życia noworodek powinien zostać pod obserwacją.

Karmienie piersią

Karwedylol jest związkiem lipofilowym i zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych na zwierzętach, karwedylol i jego metabolity przenikają do mleka matki, dlatego matki przyjmujące ten produkt leczniczy nie powinny karmić piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu karwedylolu na płodność ludzi. W badaniach wpływu karwedylolu na reprodukcję u szczurów, duże dawki produktu leczniczego zmniejszały płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych powodujących zmiany ciśnienia krwi, pacjenci przyjmujący karwedylol, powinni zostać ostrzeżeni, by nie prowadzili pojazdów ani obsługiwali maszyn, jeśli odczuwają zawroty głowy lub podobne objawy. Ma to znaczenie zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane były zgłaszane podczas terapii karwedilolem:

Częstość występowania działań niepożądanych:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

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

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

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
	Małopłytkowość	Rzadko
	Leukopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	Niewydolność serca	Bardzo często
	Bradykardia	Często
	Hiperwolemia	Często
	Zatrzymanie płynów	Często
	Obrzęk	Często
	Blok przedsionkowo-komorowy	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	Niezbyt często

Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
	Zmniejszenie wydzielania łez (zespół suchego oka)	Często
	Podrażnienie oczu	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Biegunka	Często
	Wymioty	Często
	Niestrawność	Często
	Ból brzucha	Często
	Zaparcie	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (uczucie zmęczenia)	Bardzo często
	Obrzęk	Często
	Ból	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz gamma glutamylotransferazy (GGT)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcja alergiczne)	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
	Zakażenie dróg moczowych	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała	Często
	Hipercholesterolemia	Często
	Pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów z wcześniej istniejącą cukrzycą	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Ból kończyn	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
	Ból głowy	Bardzo często
	Omdlenie i stany przedomdleniowe	Często
	Parestezja	Niezbyt często

Zaburzenia psychiczne	Depresja, obniżenie nastroju	Często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącym pogorszeniem czynności nerek	Często
	Zaburzenia oddawania moczu	Rzadko
	Nietrzymanie moczu u kobiet	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
	Obrzęk płuc	Często
	Astma u predysponowanych pacjentów	Często
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skórne przypominające łuszczycę i liszaj płaski), łysienie	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Bardzo często
	Niedociśnienie ortostatyczne	Często
	Zaburzenia krążenia obwodowego (ziębnięcie kończyn, choroba naczyń obwodowych, nasilenie chromania przestankowego, objaw Raynauda)	Często
	Nadciśnienie tętnicze	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i bradykardii, nie jest zależna od stosowanej dawki. Zawroty głowy, omdlenia, ból głowy i astenia mają zwykle charakter łagodny i występują najczęściej na początku leczenia.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może dojść do nasilenia niewydolności serca i zatrzymania płynów (patrz punkt 4.4.).

U pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory serca po ostrym zawale mięśnia sercowego bardzo częstym działaniem niepożądanym była niewydolność serca, zgłaszana zarówno w grupie otrzymującej placebo (14,5%) jak i w grupie otrzymującej karwedylol (15,4%).

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością

nerek podczas terapii karwedylolem obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 4.4.).

Poniższe działania niepożądane zaobserwowano po wprowadzeniu karwedylolu do obrotu. Ponieważ zgłaszane zdarzenia dotyczą populacji o nieokreślonej liczebności, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania i (lub) ustalenie związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem produktu.

Leki beta-adrenolityczne, jako klasa leków, mogą powodować ujawnienie się utajonej cukrzycy, nasilenie istniejącej cukrzycy lub hamowanie regulacji stężenia glukozy we krwi. Ciężkie niepożądane reakcje skórne (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4)).

Karwedylol może powodować nietrzymanie moczu u kobiet, które ustępuje po przerwaniu 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 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania

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

Leczenie w przypadku przedawkowania

Należy obserwować pacjentów z powodu możliwości wystąpienia wyżej wymienionych objawów podmiotowych i przedmiotowych, a postępowanie powinno być prowadzone zgodnie z oceną stanu klinicznego pacjenta przez lekarzy prowadzących i zgodnie ze standardami postępowania w przypadku przedawkowania leków beta-adrenolitycznych (np. atropina, stymulacja przezżylna, glukagon, inhibitor fosfodiesterazy, jak amrynon lub milrynon, beta-sympatykomimetyki).

Postępowanie lecznicze polegające na usunięciu zawartości żołądka (wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka) może być skuteczne w ciągu pierwszych kilku godzin po spożyciu.

W przypadkach ciężkiego przedawkowania z objawami wstrząsu należy kontynuować opisane leczenie podtrzymujące przez odpowiednio długi czas, tj. do momentu ustabilizowania się stanu pacjenta, ze względu na wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i redystrybucji karwedylolu z głębokiego kompartmentu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: alfa- i beta-adrenolityki, kod ATC: C07AG02.

Karwedylol jest nieselektywnym beta-adrenolitykiem o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne. Właściwości naczyniorozszerzające produktu wynikają przede wszystkim z blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych.

Karwedylol powoduje zmniejszenie oporu obwodowego poprzez działanie rozszerzające naczynia krwionośne oraz hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez blokadę receptorów beta. Aktywność reninowa osocza jest zmniejszona, a zatrzymanie płynów występuje rzadko. Niektóre ograniczenia tradycyjnych leków beta-adrenolitycznych nie dotyczą części beta-adrenolityków rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak karwedylol.

Karwedylol nie posiada wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i podobnie jak propranolol ma zdolność stabilizowania błon komórkowych.

W badaniach klinicznych wykazano, że dzięki jednoczesnemu działaniu polegającemu na rozszerzaniu naczyń krwionośnych i blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych, podczas stosowania karwedylolu obserwuje się następujące efekty:

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżeniu ciśnienia tętniczego nie towarzyszy zwiększenie całkowitego oporu obwodowego, obserwowane podczas stosowania leków blokujących wyłącznie receptory beta-adrenergiczne (selektywnych beta-adrenolityków). Czynność serca ulega zwolnieniu w niewielkim stopniu. Przepływ nerkowy i czynność nerek nie ulegają zmianie. Nie zmienia się także przepływ obwodowy, w związku z tym rzadko obserwuje się ziębnięcie kończyn, będące objawem często obserwowanym podczas leczenia lekami o działaniu beta-adrenolitycznym.

U pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory lub przewlekłą niewydolnością serca, stosowanie karwedylolu wpływa korzystnie na parametry hemodynamiczne oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Skuteczność kliniczna

Zaburzenia czynności nerek

W kilku badaniach otwartych wykazano, że karwedylol działa skutecznie u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. To samo dotyczy pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, pacjentów poddawanych hemodializoterapii i po przeszczepieniu nerki. Karwedylol powoduje stopniowe obniżanie ciśnienia tętniczego zarówno w dniach, w których ma miejsce dializa, jak i w dniach bez dializy, a działanie hipotensyjne jest porównywalne do wyników uzyskiwanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Na podstawie wyników uzyskanych w badaniach porównawczych z udziałem pacjentów hemodializowanych stwierdzono, że karwedylol jest bardziej skuteczny i lepiej tolerowany od antagonistów wapnia.

Karwedylol zmniejsza wskaźniki zachorowalności i śmiertelności u dializowanych pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową. Wyniki metaanalizy badań klinicznych z kontrolą placebo, prowadzonych z udziałem dużej liczby pacjentów (>4000) z przewlekłą chorobą nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego pokazują, że stosowanie karwedylolu u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory z obecną lub nieobecną objawową niewydolnością serca, prowadzi do zmniejszenia wskaźnika śmiertelności z dowolnej przyczyny, jak również liczby zdarzeń związanych z niewydolnością serca.

U pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, karwedylol wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i przeciwdławicowe. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następne serca, co w konsekwencji poprawia funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory bez zasadniczych zmian w wydolności pracy serca.

Karwedylol nie wpływa negatywnie na metaboliczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Nie zaburza prawidłowego stężenia lipidów w surowicy krwi. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią odnotowano korzystny wpływ karwedylolu na stężenie lipidów w surowicy krwi po sześciu miesiącach terapii doustnej.

W przeprowadzonych dwóch badaniach, karwedylol w dawce 25 mg (podawany dwa razy na dobę) był porównywany z innymi lekami o znanym działaniu, stosowanymi w leczeniu dławicy piersiowej

u pacjentów chorujących na przewlekłą, stabilną dławicę piersiową (dławicę wysiłkową). Schematy dawkowania zastosowane w badaniu są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej. Oba badania przeprowadzono w grupach równoległych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Głównym celem badania było określenie całkowitej próby wysiłkowej (TET-Total Exercise Time).

Nr badania	Dawka kontrolna	Liczba pacjentów przyjmujących karwedylol/lek porównawczy	Długość leczenia
060	Werapamil (120 mg trzy razy na dobe)	126/122	12 tygodni
061	ISDN o powolnym uwalnianiu (40 mg dwa razy na dobe)	93/94	12 tygodni

Wyniki obu prób wykazały wyraźnie, że całkowita próba wysiłkowa (TET), przy najmniejszym stężeniu leku we krwi po 12 tygodniach leczenia, statystycznie nie różniła się pomiędzy badanymi grupami. Jednak wskaźniki uzyskane z modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa wykazały trend na korzyść karwedylolu wskazujący, że średnio karwedylol był w 114% tak samo skuteczny jak werapamil (90% CI: 85-152%) i w 134% tak samo skuteczny jak ISDN (90% CI: 96-185%). To samo dotyczy również czasu dławicy piersiowej (TTA) i obniżenia odcinka ST (TST) w najmniejszym stężeniu leku. Wzrost TET wyniósł około 50 sekund we wszystkich grupach, poprawa TTA i TST wynosiła około 30 sekund, co jest istotne klinicznie.

W badaniu numer 060, 48-godzinny pomiar danych metodą Holtera wykazał zmniejszenie liczby i czasu obniżenia odcinka ST (nieme niedokrwienie mięśnia sercowego), w obu grupach. Karwedylol zmniejszył również przedwczesne skurcze przedsionkowe i komorowe (PAC, PVC), pary i salwy pobudzeń komorowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kapsułki o mocy 25 mg zdrowym osobom, karwedylol jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu C_{max} wynoszące 21 mg/l po upływie około 1,5 godziny (t_{max}). Wartości C_{max} pozostają w zależności liniowej od wielkości dawki. Po podaniu doustnym karwedylol podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, co powoduje, że jego bezwzględna dostępność biologiczna u zdrowych mężczyzn wynosi około 25%. Karwedylol jest mieszaniną racemiczną, gdzie S-(-)-enancjomer jest przypuszczalnie szybciej metabolizowany niż R-(+)-enancjomer, wykazując 15% bezwzględną dostępność biologiczną po podaniu doustnym - w porównaniu z 31% dla R-(+)-enancjomeru. Maksymalne stężenie R-enancjomeru karwedylolu w osoczu jest w przybliżeniu 2 razy większe niż S-enancjomeru karwedylolu.

Badania *in vitro* wskazują, że karwedylol jest substratem aktywnego transportera - glikoproteiny P. Rolę glikoproteiny P w usuwaniu karwedylolu potwierdzono również w badaniu *in vivo* z udziałem osób zdrowych.

Spożywanie pokarmów nie wpływa na biodostępność i maksymalne stężenie produktu w surowicy, jednak obserwuje się wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia.

Dystrybucja

Karwedylol jest związkiem o dużej lipofilności, wiążącym się z białkami osocza w około 95%. Objętość dystrybucji wynosi od 1,5 do 2 l/kg i zwiększa się u pacjentów z marskością wątroby.

Metabolizm

Produkt jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie na drodze utlenienia i sprzęgania, dając metabolity wydalane głównie z żółcią.

Badania farmakokinetyczne z udziałem ludzi wykazały, że metabolizm oksydacyjny karwedylolu jest stereoselektywny. Wyniki badania *in vitro* wskazują, że w procesach utleniania i hydroksylacji mogą uczestniczyć różne izoenzymy cytochromu P450 włącznie z CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, jak również CYP1A2.

Badania z udziałem osób zdrowych i pacjentów dowodzą, że R-enancjomer jest metabolizowany głównie przez CYP2D6, a S-enancjomer przez CYP2D6 i CYP2C9.

Polimorfizm genetyczny

Wyniki klinicznych badań farmakokinetycznych z udziałem ludzi wykazują, że CYP2D6 odgrywa istotną rolę w metabolizmie R- i S-enancjomeru karwedylolu. Dlatego u osób z wolnym metabolizmem CYP2D6 stężenia R-enancjomeru i S-enancjomeru ulegają zwiększeniu. Znaczenie genotypu CYP2D6 w farmakokinetyce R-enancjomerów i S-enancjomerów karwedylolu zostało potwierdzone w farmakokinetycznych badaniach populacyjnych, natomiast nie znalazło potwierdzenia w innych badaniach. Stwierdzono, że polimorfizm genetyczny CYP2D6 może mieć ograniczone znaczenie kliniczne.

Eliminacja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 50 mg, karwedylol w postaci metabolitów jest w około 60% wydalany z żółcią w kale w ciągu 11 dni. Po podaniu jednokrotnej dawki doustnej, jedynie 16% karwedylolu lub jego metabolitów jest wydalane z moczem. Mniej niż 2% karwedylolu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Po podaniu zdrowym ochotnikom dawki 12,5 mg w infuzji dożylniej klirens osoczowy karwedylolu osiąga około 600 ml/min, a okres półtrwania w fazie eliminacji - ok. 2,5 godziny. Po podaniu kapsułki o mocy 50 mg tym samym osobom, obserwowano okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 6,5 godziny, co w istocie odpowiada okresowi półtrwania kapsułki w fazie wchłaniania. Po podaniu doustnym klirens całkowity S-enancjomeru karwedylolu jest ok. 2-krotnie większy niż R-enancjomeru karwedylolu.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: wiek pacjenta nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę karwedylolu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Dzieci: badania u dzieci wykazały, że klirens zależny od masy ciała jest znacznie większy u dzieci niż u osób dorosłych.

Zaburzenia czynności wątroby: w badaniu, w którym karwedylol stosowano u pacjentów z marskością wątroby, biodostępność produktu była czterokrotnie większa, a maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe niż u osób zdrowych.

Zaburzenia czynności nerek: u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek kumulacja produktu w organizmie jest mało prawdopodobna, ponieważ karwedylol jest wydalany głównie z kałem.

Niewydolność serca: w badaniu przeprowadzonym u 24 pacjentów pochodzenia japońskiego z niewydolnością serca, klirens enancjomerów R- i S- karwedylolu był znacząco mniejszy niż wcześniej obliczony klirens u zdrowych osób. Wyniki te wskazują, iż farmakokinetyka enancjomerów R- i S- karwedylolu zmienia się znacząco w związku z niewydolnością serca.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne wystąpiło wyłącznie u królików po podaniu dużych dawek produktu leczniczego. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ łożyskowy, co może być przyczyną wewnątrzmacicznej śmierci płodu, porodów niewczesnych i przedwczesnych. Ponadto, badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol przenika przez barierę łożyskową, dlatego należy pamiętać o możliwych konsekwencjach oddziaływania alfa i beta-adrenolityków na płód lub organizm noworodka. Dla alfa i beta-adrenolityków objawy obejmowały prenatalne i poporodowe zaburzenia: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, depresja

oddechowa, hipoglikemia, hipotermia. U noworodka istnieje także zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowo-oddechowych w okresie poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Sacharoza

Powidon K30

Krospowidon (typ A, typ B)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Makrogol 400

Polisorbakt 80

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromelozą

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 30, 60, 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SymPhar Sp. z o. o.

ul. Włoska 1

00-777 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

6,25 mg:

12,5 mg:

25 mg:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO