

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symtrend, 6,25 mg, tabletki powlekane
Symtrend, 12,5 mg, tabletki powlekane
Symtrend, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 6,25 mg, 12,5 mg lub 25 mg karwedylolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 25 mg/50 mg/100 mg laktozy jednowodnej i odpowiednio 0,558mg, 1,116 mg oraz 2,232 mg polidekstrozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Symtrend, 6,25 mg: białe, owalne, z linią podziału po obu stronach i oznaczeniem „6,25” na jednej stronie.

Symtrend, 12,5 mg: białe, owalne, z linią podziału po obu stronach i oznaczeniem „12,5” na jednej stronie.

Symtrend, 25 mg: białe, owalne, z linią podziału po obu stronach i oznaczeniem „25” na jednej stronie.

Tabletki można podzielić na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa.

Leczenie wspomagające umiarkowanej do ciężkiej, stabilnej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Symtrend jest dostępny w 3 mocach: 6,25 mg, 12,5 mg i 25 mg.

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Produkt leczniczy Symtrend może być stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w szczególności z 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 to 12,5 mg jeden raz na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie leczenie jest kontynuowane dawką 25 mg na dobę. W razie konieczności dawkę można w dalszym ciągu stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa w nadciśnieniu tętniczym to 12,5 mg jeden raz na dobę, co również może

być wystarczające podczas kontynuacji leczenia. Jednak jeśli reakcja na leczenie nie jest wystarczająca, dawkę można w dalszym ciągu stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dorośli

Zalecana dawka początkowa to 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwie doby. Następnie leczenie jest kontynuowane dawką 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 to 100 mg w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa to 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwie doby. Następnie leczenie jest kontynuowane dawką 25 mg dwa razy na dobę, co jest również maksymalną zalecaną dawką dobową.

Niewydolność serca

Leczenie umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca jako uzupełnienie standardowego leczenia podstawowego lekami moczopędnymi, inhibitorami ACE, glikozydami naparstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne. Stan kliniczny pacjenta powinien być stabilny (bez zmian klasy NYHA, bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a leczenie podstawowe nie może być zmieniane przez co najmniej cztery tygodnie przed rozpoczęciem leczenia karwedylolem. Ponadto, pacjent powinien mieć zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory serca i częstość akcji serca powinna wynosić > 50 uderzeń na minutę oraz skurczowe ciśnienie tętnicze > 85 mm Hg (patrz punkt 4.3).

Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, dawkę karwedylolu można zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej, najpierw do dawki o mocy 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do 12,5 mg dwa razy na dobę, aż do 25 mg dwa razy na dobę. Zaleca się zwiększanie dawki 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. Zwiększanie dawki do 50 mg dwa razy na dobę należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności, pod ścisłą kontrolą lekarza.

Przemijające zaostrzenie objawów niewydolności serca może wystąpić na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki, zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) leczonych dużymi dawkami leku moczopędnego. Zwykle nie wymaga to przerwania leczenia, ale nie należy zwiększać dawki. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza ogólnego / kardiologa po rozpoczęciu leczenia lub po zwiększeniu dawki. Każde następne zwiększenie dawki powinno być poprzedzone wykonaniem badania w celu wykrycia ewentualnych objawów pogorszenia niewydolności serca lub objawów nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, częstość i miarowość akcji serca). Pogorszenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów leczy się poprzez zwiększenie dawki leku moczopędnego, a dawki karwedylolu nie należy zwiększać do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta. Jeśli pojawi się bradykardia lub w razie wystąpienia wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, najpierw należy oznaczyć stężenie digoksyny. Czasami konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub tymczasowe zaprzestanie leczenia. Nawet w tych przypadkach dostosowywanie dawki karwedylolu może być często z powodzeniem kontynuowane.

Jeśli leczenie karwedylolem zostanie przerwane na więcej niż dwa tygodnie, należy je ponownie rozpocząć od 3,125 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać dawkę, zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Niewydolność nerek

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, jednak na podstawie parametrów farmakokinetycznych nie ma dowodów na konieczność dostosowania dawki karwedylolu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby

Konieczna może być modyfikacja dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symtrend u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie karwedylolu i powinni być szczególnie starannie kontrolowani.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków oraz szczególnie u pacjentów z chorobą wieńcową, odstawianie karwedylolu powinno być przeprowadzane stopniowo (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Sposób podawania

Nie ma konieczności przyjmowania tabletek z posiłkiem. Jednak u pacjentów z niewydolnością serca zaleca się przyjmowanie karwedylolu z posiłkiem, w celu spowolnienia wchłaniania i zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Niestabilna/niewyrównana niewydolność serca zakwalifikowana do niewydolności serca IV klasy wg NYHA, wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym.
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc z niedrożnością oskrzeli (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).
- Objawiające się klinicznie zaburzenia czynności wątroby.
- Skurcz oskrzeli lub astma w wywiadzie.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (chyba że wszczepiono na stałe stymulator serca).
- Ciężka bradykardia (< 50 uderzeń na minutę).
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 85 mm Hg).
- Kwasica metaboliczna.
- Dławica Prinzmetalą.
- Nieleczony guz chromochłonny.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Jednoczesne dożylnie leczenie werapamilem lub diltiazemem (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).
- Karmienie piersią.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła, zastoinowa niewydolność serca

Ostrzeżenia, jakie należy rozważyć szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca.

Karwedylol należy podawać głównie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi, inhibitorami ACE, glikozydami naparstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne. Leczenie należy rozpocząć tylko wówczas, gdy stan pacjenta otrzymującego standardowe leczenie podstawowe jest stabilny od co najmniej 4 tygodni. Pacjentów z niewyrównaną niewydolnością należy doprowadzić do stanu stabilnego. Ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego krwi, pacjenci z ciężką niewydolnością serca, niedoborem elektrolitów i zmniejszoną wewnątrznacyniową objętością płynów, pacjenci w podeszłym wieku lub z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym, powinni pozostać pod obserwacją przez około 2 godziny po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki. Niedociśnienie tętnicze wywołane nadmiernym rozszerzeniem naczyń krwionośnych leczy się początkowo poprzez zmniejszenie dawki leku moczopędnego. Jeżeli objawy będą się nadal utrzymywać, można zmniejszyć dawkę inhibitora ACE. W razie konieczności, dawkę karwedylolu można ponownie zmniejszyć lub na pewien czas przerwać stosowanie leku. Dawki karwedylolu nie należy ponownie zwiększać do czasu, aż objawy zaostrzenia niewydolności serca lub niedociśnienia z powodu rozszerzenia naczyń nie zostaną opanowane.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie objawów niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. W razie wystąpienia takich objawów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, a dawka karwedylolu nie powinna być zwiększana do czasu przywrócenia stabilnego stanu klinicznego pacjenta. Sporadycznie, konieczne może okazać się zmniejszenie dawki karwedylolu lub, w rzadkich przypadkach, czasowe odstawienie produktu. Epizody takie nie wykluczają możliwości pomyślnego zwiększania dawki karwedylolu w przyszłości. Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy, ponieważ oba leki wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Czynność nerek w zastoinowej niewydolności serca

Podczas leczenia karwedylolem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i z niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe < 100 mm Hg), chorobą niedokrwinną serca i rozsianymi zmianami naczyniowymi i (lub) z istniejącą niewydolnością nerek obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek. U pacjentów z niewydolnością serca i powyższymi czynnikami ryzyka podczas stopniowego zwiększania dawki karwedylolu należy kontrolować czynność nerek. W przypadku wystąpienia znacznego pogorszenia czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub przerwać stosowanie leku.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego

Przed rozpoczęciem leczenia karwedylolem konieczna jest stabilizacja stanu klinicznego pacjenta oraz podawanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) przez co najmniej 48 godzin wcześniej, przy czym dawka inhibitora musi zostać ustalona na co najmniej 24 godziny przed podaniem karwedylolu.

Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i glikozydów naparstnicy należy pamiętać, że zarówno glikozydy naparstnicy jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Inne ostrzeżenia dotyczące karwedylolu i ogólnie beta-adrenolityków.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i skłonnością do skurczu oskrzeli, którzy nie otrzymują leków doustnych lub wziewnych i wyłącznie w tych przypadkach, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

U pacjentów ze skłonnością do skurczu oskrzeli może wystąpić zespół zaburzeń oddechowych w wyniku potencjalnego zwiększenia oporu dróg oddechowych. W początkowym okresie leczenia oraz podczas zwiększania dawki karwedylolu należy uważnie monitorować pacjentów, a w razie

zaobserwowania objawów skurczu oskrzeli w trakcie leczenia, dawkę należy zmniejszyć.

Cukrzyca

Zaleca się ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z cukrzycą, ponieważ karwedylol może maskować lub zmniejszać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii. U chorych na cukrzycę pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca stosowanie karwedylolu może wiązać się z pogorszeniem kontroli stężenia glukozy we krwi. Dlatego też konieczna jest ścisła kontrola pacjentów z cukrzycą leczonych karwedylem poprzez systematyczne wykonywanie oznaczeń stężenia glukozy we krwi oraz, w razie potrzeby, dostosowanie leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Choroby naczyń obwodowych

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać lub nasilać objawy niewydolności tętniczej.

Zespół Raynauda

Zaleca się ostrożność u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (np. zespołem Raynauda), ponieważ może wystąpić zaostrzenie objawów.

Nadczynność tarczycy

Karwedylol może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Znieczulenie i rozległe zabiegi chirurgiczne

Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym ze względu na synergistyczny, ujemny efekt inotropowy karwedylolu i leków znieczulających.

Bradykardia

Karwedylol może wywoływać bradykardię. Jeżeli tętno pacjenta zmniejszy się do wartości poniżej 55 uderzeń na minutę, dawkę karwedylolu należy zmniejszyć.

Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami kanałów wapniowych

Ścisłe monitorowanie zapisu EKG i ciśnienia tętniczego jest konieczne u pacjentów leczonych karwedylem w skojarzeniu z antagonistami kanałów wapniowych typu werapamilu i diltiazemu lub innymi lekami przeciwartmicznymi. Należy unikać jednoczesnego podawania dożylnego wymienionych leków i karwedylolu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Cymetydynę należy podawać jednocześnie jedynie z zachowaniem ostrożności, ponieważ może ona nasilać działanie karwedylolu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Guz chromochłonny

U pacjentów z guzem chromochłonnym, przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek beta-adrenolitykiem należy rozpocząć podawanie leku alfa-adrenolitycznego. Chociaż karwedylol wykazuje zarówno alfa- jak i beta-adrenolityczne właściwości farmakologiczne, brak doświadczenia

w podawaniu karwedylolu pacjentom z tym schorzeniem. W związku z tym należy zachować ostrożność podając karwedylol pacjentom, u których podejrzewa się występowanie guza chromochłonnego.

Dławica Prinzmetala

Nieselektywne leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala. 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 Prinzmetala.

Soczewki kontaktowe

Osoby noszące soczewki kontaktowe powinny wziąć pod uwagę możliwość zmniejszonego wydzielania łez.

Nadwrażliwość

Należy zachować ostrożność podając karwedylol pacjentom z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów w trakcie leczenia odczulającego, ponieważ beta-adrenolityki mogą zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych.

Łuszczycyca

U pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiła łuszczycyca związana ze stosowaniem beta-adrenolityków, leczenie karwedylem można stosować wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka i spodziewanych korzyści.

Pacjentów, u których stwierdzono powolny metabolizm debryzochiny, należy ściśle kontrolować podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Z uwagi na niewielkie doświadczenie kliniczne, karwedylolu nie należy podawać pacjentom z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, niedociśnieniem ortostatycznym, ostrą chorobą zapalną serca, istotnym hemodynamicznie zwężeniem zastawek serca lub drogi odpływu, schyłkowym stadium choroby tętnic obwodowych, jednocześnie otrzymujących leki o działaniu antagonistycznym na receptor α_1 lub agonistycznym na receptor α_2 .

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

Zespół odstawienny

Leczenia karwedylem nie należy przerywać nagle, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo (w ciągu 2 tygodni) np. poprzez zmniejszanie dawki dobowej o połowę co trzy dni. W razie konieczności można jednocześnie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu objawów dławicy piersiowej.

Laktoza jednowodna oraz polidekstroza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera polidekstrozę. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Reakcje farmakokinetyczne

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. Poniżej podano niektóre przykłady obserwowane u pacjentów lub zdrowych osób, lecz lista ta nie jest wyczerpująca.

Digoksyna: U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących jednocześnie karwedylol i digoksynę, stężenie digoksyny w osoczu może zwiększyć się o około 15%. Zarówno digoksyna jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki i przerywania leczenia karwedylem zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w osoczu (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Ryfampicyna: W badaniu klinicznym przeprowadzonym u 12 zdrowych osób, podanie ryfampicyny zmniejszyło stężenia karwedylolu w surowicy krwi o około 70%, najprawdopodobniej poprzez aktywację glikoproteiny-P, prowadzącą do zmniejszenia wchłaniania jelitowego karwedylolu oraz zmniejszenia jego działania hipotensyjnego.

Dihydropirydyny. Dihydropirydyny i karwedylol należy podawać pod ścisłym nadzorem, gdyż zgłoszono występowania niewydolności serca i ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

Azotany. Nasilenie działania hipotensyjnego.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe. Karwedylol może nasilać działanie innych jednocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych (np. antagonistów receptora α_1) i leków, których działaniem niepożądanym jest działanie hipotensyjne, takich jak barbiturany, fenotiazyny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki rozszerzające naczynia krwionośne i alkohol.

Cyklosporyna. W dwóch badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów, po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących doustnie cyklosporynę, wykazano zwiększenie stężenia a cyklosporyny w surowicy krwi, po rozpoczęciu u podawania karwedylolu. U około 30% pacjentów dawka cyklosporyny musiała zostać zmniejszona w celu utrzymania stężenia cyklosporyny w zakresie terapeutycznym, podczas gdy u pozostałych pacjentów nie było konieczności modyfikacji dawki. Średnio dawka cyklosporyny została zmniejszona o około 20% u tych pacjentów. W wyniku dużej zmienności pomiędzy pacjentami pod względem konieczności zmniejszenia dawki zaleca się kontrolowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu terapii karwedylem, a także zaleca się odpowiednią modyfikację dawki cyklosporyny.

Amiodaron. U pacjentów z niewydolnością serca amiodaron zmniejszył klirens S- karwedylolu, prawdopodobnie poprzez hamowanie CYP2C9. Średnie stężenie R- karwedylolu w surowicy krwi nie zmieniło się. W związku z tym istnieje ryzyko zwiększonej B-blokady, spowodowanej przez zwiększone stężenie S- karwedylolu w surowicy krwi.

Fluoksetyna: W randomizowanym, krzyżowym badaniu u 10 pacjentów z niewydolnością serca, podanie karwedylolu w skojarzeniu z fluoksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, spowodowało stereoselektywną inhibicję metabolizmu karwedylolu z 77% wzrostem średniego AUC enancjomeru R+. Pomimo tego, pomiędzy grupami terapeutycznymi, nie zaobserwowano żadnych różnic w działaniach niepożądanych, ciśnieniu tętniczym krwi lub częstości rytmu serca.

NLPZ, estrogeny i kortykosteroidy. Przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu ulega zmniejszeniu na skutek zatrzymania wody i sodu.

Leki sympatykomimetyczne o działaniu alfa-mimetycznym i beta-mimetycznym. Występuje ryzyko nadciśnienia tętniczego i nasilonej bradykardii.

Ergotamina. Nasilenie działania skurczowego na naczynia krwionośne.

Leki blokujące przewodzenie nerwowo-mięśniowe. Występuje nasilenie bloku nerwowo-mięśniowego.

Interakcje farmakodynamiczne

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina. Leki o działaniu beta-adrenolitycznym mogą nasilać działanie hipoglikemiczne insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych. Oznaki hipoglikemii mogą być maskowane lub osłabiane (zwłaszcza częstoskurcz). U pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe zalecane jest regularne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Leki powodujące deplecję katecholaminy. Pacjentów przyjmujących oba leki o właściwościach beta-adrenolitycznych oraz leki powodujące deplecję katecholamin (np. rezerpinę i inhibitory monoaminooksydazy) należy uważnie obserwować w kierunku wystąpienia objawów niedociśnienia i (lub) ciężkiej bradykardii.

Digoksyna. Jednoczesne stosowanie karwedylolu i glikozydów nasercowych może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Werapamil, diltiazem, amiodaron lub inne leki przeciwartymiczne. W skojarzeniu z karwedylem mogą powodować wzrost ryzyka zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Należy starannie kontrolować pacjentów jednocześnie przyjmujących karwedylol i leki przeciwartymiczne 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 przyjmowania leków przeciwartymicznych klasy Ia lub Ic.

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, najpierw należy odstawić beta-adrenolityk. Terapię klonidyną można przerwać kilka dni później, stopniowo zmniejszając dawkę.

Antagoniści wapnia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia (rzadko z zaburzeniami hemodynamiki) obserwowano podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i diltiazemu. Podobnie jak w przypadku innych leków o właściwościach beta-adrenolitycznych, jeśli karwedylol podawany jest doustnie z blokerami kanałów wapniowych typu werapamilu lub diltiazemu, zaleca się monitorowanie zapisu EKG i ciśnienia tętniczego krwi.

Leki przeciwnadciśnieniowe. Podobnie jak w przypadku innych leków o właściwościach beta-adrenolitycznych, karwedylol może nasilać działanie jednocześnie podawanych leków działających przeciwnadciśnieniowo (np. antagoniści receptora alfa1) lub leków, dla których niedociśnienie stanowi część profilu działań niepożądanych.

Leki znieczulające. Należy uważnie kontrolować czynności życiowe podczas znieczulenia ogólnego u pacjentów otrzymujących, karwedylol, ze względu na możliwe synergistyczne działanie inotropowo ujemne leków używanych do znieczulenia i karwedylolu (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia

i środki ostrożności dotyczące stosowania).

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

Beta-agoniści o działaniu rozszerzającym oskrzela: Nie-kardioselektywne beta-adrenolityki równoważą działanie rozszerzające oskrzela agonistów. Zaleca się uważne monitorowanie pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do wpływu na ciążę, rozwój embrionalny/płodowy, poród i rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Karwedylolu nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Beta-adrenolityki zmniejszają łożyskowy przepływ krwi, co może prowadzić do wewnątrzmacicznej śmierci płodu oraz porodów niewczesnych i przedwczesnych. Ponadto, u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (w szczególności hipoglikemia, bradykardia, depresja oddechowa i hipotermia). U noworodka w okresie poporodowym może wystąpić zwiększone ryzyko występowania powikłań sercowych i płucnych. Leczenie należy przerwać na 2-3 dni przed spodziewanym terminem porodu. Jeżeli jest to niemożliwe, przez pierwsze 2-3 dni życia noworodek powinien pozostać pod obserwacją. Badania na zwierzętach nie dostarczyły istotnych dowodów na teratogenne działanie karwedylolu (patrz także punkt 5.3).

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol lub jego metabolity są wydzielane z mlekiem matki. Nie wiadomo, czy karwedylol wydzielany jest z mlekiem kobiet karmiących piersią. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania karwedylolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Z powodu indywidualnych reakcji pacjenta (np. zawroty głowy, zmęczenie) zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub pracy bez możliwości oparcia może być zaburzona. Ma to znaczenie zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki oraz po spożyciu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

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:

Departament 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.

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występują głównie na początku leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych nie zależy od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i bradykardii.

(b) Lista działań niepożądanych

Ryzyko większości działań niepożądanych związanych z karwedylem jest podobne w przypadku jego stosowania we wszystkich wskazaniach. Wyjątki opisano w podpunkcie (c).

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 $< 1/10\ 000$

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: Niedokrwistość

Rzadko: Małopłytkowość

Bardzo rzadko: Leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Nadwrażliwość (reakcja alergiczna)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, zaburzenia kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów z cukrzycą

Zaburzenia psychiczne

Często: Depresja, obniżony nastrój

Niezbyt często: Zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: Stan przedomdleniowy, omdlenie, parestezja

Zaburzenia oka

Często: Zaburzenia widzenia, zmniejszone wytwarzanie łez (suche oko), podrażnienie oczu

Zaburzenia serca

Bardzo często: Niewydolność serca
Często: Bradykardia, obrzęk, hiperwoleミア, przewodnienie organizmu
Niezbyt często: Blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: Niedociśnienie
Często: Niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i zespół Raynauda)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Duszność, obrzęk płuc, astma u podatnych pacjentów
Rzadko: Obrzęk błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, łuszczycopodobne i liszajopodobne zmiany skórne), łysienie
Bardzo rzadko: Ciężkie skórne działania niepożądane (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Ból kończyn

Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych

Często: Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z rozsianymi zmianami naczyniowymi i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek, zaburzenia oddawania moczu
Bardzo rzadko: Nietrzymanie moczu u kobiet

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: Zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Osłabienie (zmęczenie)
Często: Ból

(c) Opis wybranych działań niepożądanych

Zawroty głowy, omdlenie, ból głowy i osłabienie są zwykle łagodne, z większym prawdopodobieństwem wystąpienia na początku leczenia.

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

Niewydolność serca jest często zgłaszanym działaniem niepożądanym zarówno u pacjentów otrzymujących placebo jak i u pacjentów przyjmujących karwedylol (odpowiednio 14,5% i 15,4%, u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego).

Obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek u leczonych karwedylem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwinną serca

oraz rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne, jako grupa leków, mogą powodować ujawnienie się cukrzycy utajonej, nasilenie jawnej cukrzycy lub hamowanie regulacji stężenia glukozy we krwi.

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe. W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny oraz zatrzymanie akcji serca. Mogą również wystąpić zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości oraz uogólnione drgawki.

Leczenie. Oprócz ogólnego leczenia podtrzymującego należy kontrolować parametry najważniejszych funkcji życiowych i, w razie konieczności, wyrównać zaburzenia w warunkach intensywnej opieki medycznej. Można zastosować następujące metody leczenia podtrzymującego:

Atropina: (od 0,5 do 2 mg dożylnie)

Glukagon: początkowo od 1 do 10 mg dożylnie a następnie, a razie konieczności, powolny wlew w dawce od 2 do 5 mg/godzinę (w celu podtrzymania czynności układu krążenia).

W przypadku ciężkiej bradykardii można zastosować atropinę, natomiast w przypadku zaburzenia czynności komór zaleca się dożylnie podanie glukagonu lub leków sympatykomimetycznych (dobutamina, izoprenalina). Jeśli pożądanym jest dodatni efekt inotropowy, można rozważyć podanie inhibitorów fosfodiesterazy (PDE). Jeśli głównym objawem przedawkowania jest rozszerzenie naczyń obwodowych, pacjentowi należy podać norfenefrynę lub noradrenalinę, stale monitorując czynność układu krążenia. W przypadku bradykardii odpornej 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. W razie wystąpienia drgawek zalecane jest podanie diazepamum lub klonazepamum w wolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Karwedylol w znacznym stopniu wiąże się z białkami. Dlatego nie jest eliminowany za pomocą dializy.

Ważne! W przypadku ciężkiego przedawkowania z objawami wstrząsu, trzeba kontynuować leczenie podtrzymujące przez odpowiednio długi okres, tj. do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta, ze względu na spodziewane wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i redystrybucji karwedylolu z głębszych tkanek. Czas trwania leczenia zależy od stopnia przedawkowania; leczenie podtrzymujące należy kontynuować aż do ustabilizowania się stanu pacjenta.

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, który zmniejsza opór naczyń obwodowych poprzez selektywne blokowanie receptora alfa-1 oraz hamowanie układu renina-angiotensyna poprzez nieselektywne blokowanie receptora beta. Aktywność reniny w osoczu ulega zmniejszeniu, a zatrzymanie płynów w organizmie występuje rzadko.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA, ang. *intrinsic sympathomimetic activity*). Tak jak propranolol, wykazuje właściwości stabilizowania błony komórkowej.

Karwedylol jest mieszaniną racemiczną dwóch stereoizomerów. Oba enancjomery wykazały zdolność blokowania receptorów alfa-adrenergicznych na modelach zwierzęcych. Nieselektywne blokowanie receptorów adrenergicznych beta₁ i beta₂ przypisuje się głównie enancjomerowi S(-).

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżenie ciśnienia krwi nie jest związane z jednoczesnym zwiększeniem oporu obwodowego, jak obserwuje się w przypadku czystych beta-adrenolityków. Częstość akcji serca ulega nieznacznemu zmniejszeniu. Objętość wyrzutowa pozostaje niezmieniona. Przepływ krwi przez nerki i czynność nerek pozostają prawidłowe, podobnie jak obwodowy przepływ krwi, dlatego też rzadko obserwuje się u pacjentów ziębnięcie kończyn, co w przypadku beta-adrenolityków jest zjawiskiem częstym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym karwedylol powoduje zwiększenie stężenia noradrenaliny w osoczu.

W trakcie długotrwałego leczenia pacjentów z dławicą piersiową zaobserwowano, że karwedylol przeciwdziała niedokrwienu i zmniejsza ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze komór serca. U pacjentów z dysfunkcją lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca karwedylol ma korzystny wpływ na hemodynamikę oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Opis ogólny. Całkowita biodostępność karwedylolu po podaniu doustnym wynosi około 25%. Szczytowe stężenie w osoczu występuje po około 1 godzinie po podaniu dawki. Istnieje liniowa zależność między dawką a stężeniem w osoczu. U pacjentów z powolną hydroksylacją debryzochiny stężenie karwedylolu w osoczu jest 2–3 krotnie większe w porównaniu z wartościami u pacjentów charakteryzujących się szybkim metabolizmem debryzochiny. Pokarm nie wpływa na biodostępność, jednak czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia jest wydłużony. Karwedylol jest związkiem silnie lipofilnym. Około 98% do 99% karwedylolu wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg mc. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60 – 75%. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji karwedylolu waha się od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Wydalanie zachodzi głównie z żółcią. Główną drogą wydalania karwedylolu jest wydalanie z kałem. Niewielka ilość jest wydalana przez nerki w postaci metabolitów.

Karwedylol jest w znacznym stopniu metabolizowany do postaci różnych metabolitów, które są wydalane głównie z żółcią. Karwedylol jest metabolizowany w wątrobie, głównie poprzez oksydację pierścienia aromatycznego i glukuronidację. Demetylacja i hydroksylacja pierścienia fenolowego prowadzi do powstania trzech czynnych metabolitów wykazujących działanie blokujące receptory beta. W porównaniu do karwedylolu, te trzy czynne metabolity mają słabe działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że metabolit 4'-hydroksyfenolowy wykazuje 13-krotnie silniejszą zdolność blokowania receptorów beta niż

karwedylol. Jednak stężenia metabolitów u ludzi są około 10 razy mniejsze niż karwedylolu. Dwa spośród hydroksykarbazolowych metabolitów karwedylolu są silnymi antyoksydantami, o właściwościach 30-80 krotnie silniejszych niż karwedylol.

Właściwości leku u pacjenta. Wiek pacjenta ma wpływ na farmakokinetykę karwedylolu; stężenie karwedylolu w osoczu jest około 50% większe u pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu do osób młodych. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z marskością wątroby, biodostępność karwedylolu była czterokrotnie większa, a maksymalne stężenie w osoczu pięć razy większe oraz objętość dystrybucji trzy razy 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 w osoczu o około 40% -55% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyniki wykazały jednak dużą zmienność.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania u szczurów i królików nie wykazały działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i (lub) fetotoksyczne wystąpiło u królików w czasie podania dawki, w wielkości nietoksycznych dla samic króliczych.

Konwencjonalne badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały znaczącego potencjalnego działania mutagennego ani rakotwórczego karwedylolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza
jednowodna
Krospowidon CL
Powidon K 30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry II White YS-22-18096 o składzie:
HPMC 2910/Hypromeloza 3cP
HPMC 2910/Hypromeloza 6cP
HPMC 2910/Hypromeloza 50cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Trietylu cytrynian
Makrogol 8000
Polidekstroza Fcc

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Blistry:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Butelki HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Butelka z HDPE z zamknięciem z PP w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 30 i 60 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. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

6,25 mg:	14127
12,5 mg:	14128
25 mg:	14129

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04/06/2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10/04/2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13/01/2021