

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Coryol 3,125 mg, tabletki

Coryol 12,5 mg, tabletki

Coryol 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

3,125 mg: każda tabletki zawiera 3,125 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

12,5 mg: każda tabletki zawiera 12,5 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

25 mg: każda tabletki zawiera 25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

	3,125 mg, tabletki	12,5 mg, tabletki	25 mg, tabletki
laktoza	71,61 mg	137,28 mg	80,75 mg
sacharoza	5 mg	10 mg	60 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

3,125 mg: okrągłe, lekko dwuwypukłe, białe tabletki z ukośnie ściętymi krawędziami.

12,5 mg: owalne, lekko dwuwypukłe, białe tabletki z oznaczeniem S3 po jednej stronie i z rowkiem podziału po drugiej stronie.

25 mg: okrągłe, lekko dwuwypukłe, białe tabletki z ukośnie ściętymi krawędziami i z rowkiem podziału po jednej stronie.

Tabletki: 12,5 mg i 25 mg można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

Leczenie wspomagające w przewlekłej, stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze samoistne:

Karwedylol może być stosowany w leczeniu nadciśnienia w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Zalecane jest podawanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka pojedyncza wynosi 25 mg, natomiast zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg jeden raz na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać co dwa tygodnie lub w dłuższych odstępach czasu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa w nadciśnieniu tętniczym wynosi 12,5 mg raz na dobę; taka dawka może także być wystarczająca w dalszym leczeniu. Jeśli jednak podczas stosowania takiej dawki obserwuje się niedostateczną reakcję terapeutyczną, dawkę można stopniowo zwiększać co dwa tygodnie lub rzadziej.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa:

Zalecane jest przyjmowanie produktu leczniczego dwa razy na dobę.

Dorośli

Dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 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 wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwie doby.

Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg dwa razy na dobę, co jest zalecaną maksymalną dawką dobową.

Niewydolność serca:

Karwedylol podawany jest w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca, jako uzupełnienie konwencjonalnej terapii podstawowej z zastosowaniem leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naparstnicy i (lub) leków rozszerzających naczynia krwionośne. Pacjent powinien być w stabilnym stanie klinicznym (bez zmian w klasie NYHA, bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a leczenie podstawowe musi być ustabilizowane w okresie co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem stosowania leku. Dodatkowo, pacjent powinien mieć zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory, tętno powinno wynosić > 50 uderzeń na minutę, a ciśnienie skurczowe krwi > 85 mmHg (patrz punkt 4.3).

Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli dawka taka jest tolerowana, można ją powoli zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do 12,5 mg dwa razy na dobę i w końcu do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać do największej tolerowanej dawki.

Zalecana maksymalna dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg, oraz 50 mg dwa razy na dobę dla pacjentów o masie ciała większej niż 85 kg, pod warunkiem, że niewydolność serca nie jest ciężka. Zwiększenie dawki do 50 mg dwa razy na dobę należy przeprowadzać ostrożnie, pod ścisłą kontrolą lekarską.

Na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki może wystąpić przejściowe nasilenie objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) otrzymujących duże dawki leków moczopędnych. Nie wymaga to zwykle przerwania leczenia, lecz nie należy zwiększać dawki. Po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza/kardiologa przez dwie godziny. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta pod kątem możliwych objawów nasilenia niewydolności serca lub objawów nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie krwi, częstość i miarowość akcji serca). Nasilenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów leczy się zwiększając dawkę leku moczopędnego, ale dawki karwedylolu nie należy zwiększać, aż do ustabilizowania stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia bradykardii lub wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego,

należy najpierw oznaczyć stężenie digoksyny. Czasami konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie leczenia. Nawet w takich przypadkach często można pomyślnie kontynuować dostosowywanie dawki karwedylolu.

W przypadku cukrzycy niezależnej od insuliny (NIDDM) lub cukrzycy zależnej od insuliny (IDDM) należy regularnie kontrolować czynność nerek, liczbę płytek krwi oraz stężenie glukozy podczas dostosowywania dawki. Jednak po dostosowaniu dawki można zmniejszyć częstość kontroli.

Jeśli karwedylol został odstawiony na okres dłuższy niż dwa tygodnie, leczenie należy ponownie rozpocząć od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Dawkę należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie, jednak zgodnie z parametrami farmakokinetycznymi brak dowodów na to, że konieczne jest dostosowanie dawki karwedylolu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby

Konieczne może być dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności karwedylolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności karwedylolu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na działanie karwedylolu i powinni być poddani bardziej uważnej kontroli.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, szczególnie u pacjentów z chorobą wieńcową, odstawianie karwedylolu powinno odbywać się stopniowo (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletki należy zażywać z odpowiednią ilością płynu. Nie jest konieczne zażywanie tabletek w trakcie posiłków. Jednak zalecane jest, by pacjenci z niewydolnością serca zażywali karwedylol 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.
- Niewydolność serca klasy IV wg NYHA, wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym.
- Obturacyjna choroba płuc.
- Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby.
- Blok przesionkowo-komorowy (AV) II i III stopnia (chyba, że wszczepiono stały stymulator serca).
- Ciężka bradykardia (<50 bpm).
- Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).
- Wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie niedociśnienie (ciśnienie skurczowe krwi <85 mmHg).
- Dławica Prinzmetala.

- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Jednoczesne dożylne podawanie werapamilu lub diltiazemu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zastoinowa przewlekła niewydolność serca: U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Coryol może wystąpić pogorszenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. Jeśli wystąpią takie objawy, należy zwiększyć dawki diuretyków, natomiast dawki produktu leczniczego Coryol nie należy zwiększać do momentu uzyskania stabilizacji klinicznej. Niekiedy konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego Coryol, a w rzadkich przypadkach - przerwanie jego stosowania. Epizody takie nie wykluczają późniejszego pomyślnego zwiększenia dawki produktu leczniczego Coryol.

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

Zaburzenia czynności nerek w zastoinowej niewydolności serca: Przemijające pogorszenie czynności nerek obserwowano w czasie leczenia karwedylem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie skurczowe <100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca oraz uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek. U pacjentów z CHF oraz z powyższymi czynnikami ryzyka czynność nerek należy kontrolować podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Coryol, terapię należy przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu w przypadku pogorszenia czynności nerek.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego: Przed rozpoczęciem leczenia karwedylem konieczne jest, aby pacjent z zaburzeniem czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego był stabilny hemodynamicznie i otrzymywał lek z grupy inhibitorów ACE przez co najmniej 48 godzin, a dawka inhibitora ACE była stabilna przez ostatnie 24 godziny.

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. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani na początku leczenia oraz podczas zwiększania dawki karwedylolu, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu w przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli.

Cukrzyca: Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Coryol u pacjentów z cukrzycą, ponieważ karwedylol może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy w krwi, bądź może 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 Coryol lub zwiększania jego dawki oraz odpowiednia modyfikacja terapii hipoglikemicznej (patrz punkt 4.5). Stężenie glukozy we krwi należy także starannie kontrolować po dłuższych okresach głodzenia.

Choroba naczyń obwodowych i Zespół Raynauda: Produkt leczniczy Coryol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych (np. zespół Raynauda), ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą przyspieszyć lub pogorszyć objawy niewydolności tętniczej.

Tyreotoksykoza: Produkt leczniczy Coryol może maskować objawy tyreotoksykozy.

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

Blok serca 1. stopnia: U pacjentów z blokiem serca 1. stopnia karwedylol należy stosować ostrożnie ze względu na jego ujemne działanie dromotropowe.

Nadwrażliwość: Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Coryol pacjentom z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz poddawanych leczeniu odczulającemu, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny 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). Karwedilol należy na stałe odstawić u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie niepożądane reakcje skórne, które można powiązać ze stosowaniem tego leku.

Łuszczyca: Pacjentom z łuszcycą w wywiadzie związaną z terapią lekami beta-adrenolitycznymi, produkt leczniczy Coryol 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 przeciwaritmicznymi – patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z debryzochiną: Pacjenci, u których stwierdzono słaby metabolizm debryzochiny powinni być poddani ścisłej obserwacji podczas rozpoczynania leczenia.

Guz chromochłonny: U pacjentów z guzem chromochłonnym leczenie alfa-blokerem należy rozpocząć przed wprowadzeniem beta-blokera. Mimo, że karwedylol wykazuje aktywność farmakologiczną alfa- i beta-blokera, brak danych dotyczących stosowania karwedylolu w przypadku tej choroby. Dlatego podczas stosowania produktu leczniczego Coryol u pacjentów z guzem chromochłonnym należy zachować ostrożność.

Dławica piersiowa Prinzmetala: Leki o nieselektywnym działaniu na receptory beta mogą wywołać ból w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala. Brak doświadczeń klinicznych w zakresie stosowania karwedylolu u tych pacjentów, jednakże wpływ produktu leczniczego Coryol na receptory alfa może zapobiec wystąpieniu tych objawów. Podczas podawania produktu leczniczego Coryol u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala należy zachować ostrożność.

Soczewki kontaktowe: Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy poinformować o możliwym zmniejszeniu wydzielania łez.

Zespół odstawienny: Leczenia karwedylem nie należy przerywać w sposób nagły, zwłaszcza u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca. Odstawianie karwedylolu powinno odbywać się stopniowo (w ciągu 2 tygodni).

Laktoza: Produkt leczniczy Coryol zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

Sacharoza: Produkt leczniczy Coryol zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub z niedoborem sacharazo-izomaltazy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ karwedylolu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Karwedylol jest zarówno substratem jak i inhibitorem glikoproteiny P. Dlatego też biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę P może zwiększać się przy jednoczesnym podawaniu karwedylolu. Dodatkowo induktory lub inhibitory glikoproteiny P mogą zmieniać biodostępność karwedylolu.

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 interakcji 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.

Cymetydyna: Cymetydyna powodowała wzrost AUC o około 30%, ale nie spowodowała zmian C_{max} . Może być konieczne zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory różnego rodzaju oksydaz, np. cymetydynę, ponieważ stężenie karwedylolu w osoczu może wzrosnąć. Jednakże, biorąc pod uwagę względnie niewielki wpływ cymetydyny na stężenie karwedylolu, prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji jest niewielkie.

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 karwedylolem 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 insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych. Mogą również osłabiać lub maskować objawy hipoglikemii (szczególnie tachykardię). U pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe zaleca się systematyczną kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Leki powodujące zmniejszenie stężenia katecholamin: Ze względu na możliwość wystąpienia objawów niedociśnienia i (lub) ciężkiej bradykardii zaleca się monitorowanie pacjentów przyjmujących jednocześnie lek o działaniu beta-adrenolitycznym i lek, który może zmniejszyć stężenie katecholamin (np. rezerpinę lub inhibitor monoaminoooksydazy).

Digoksyna: Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych i digoksyny może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV).

Antagoniści wapnia niebędący pochodnymi dihydropirydyny oraz inne leki przeciwartmyczne:

W skojarzeniu z karwedylolem mogą powodować wzrost ryzyka zaburzenia 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 przeciwartmicznymi, należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze.. Krótko po rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykami zgłaszano występowanie bradykardii, zatrzymania czynności serca oraz migotania komór u pacjentów przyjmujących amiodaron. Istnieje ryzyko niewydolności serca w przypadku jednoczesnego dożylnego leczenia lekami przeciwartmicznymi klasy Ia lub Ic.

Klonidyna: Jednoczesne podawanie klonidyny z lekami o właściwościach beta-adrenolitycznych może nasilić obniżający wpływ na ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca. W przypadku kończenia leczenia skojarzonego lekami beta-adrenolitycznymi i klonidyną, najpierw należy odstawić beta-bloker. Terapię klonidyną można przerwać kilka dni później, stopniowo zmniejszając dawkę.

Leki przeciwnadciśnieniowe: Podobnie jak w przypadku innych leków o właściwościach beta-adrenolitycznych, karwedylol może nasilać działanie jednocześnie podawanych leków o działaniu przeciwnadciśnieniowym (np. antagoniści receptora α_1) lub leków, dla których niedociśnienie stanowi część profilu działań niepożądanych.

Leki znieczulające: Podczas znieczulenia należy zwrócić szczególną uwagę na synergistyczny ujemny wpływ inotropowy oraz wpływ podwyższający ciśnienie tętnicze krwi karwedylolu i leków znieczulających (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), estrogeny i kortykosteroidy: Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu ulega osłabieniu ze względu na zatrzymanie wody i sodu. Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i beta-adrenolityków może spowodować zwiększenie ciśnienia tętniczego i pogorszenie kontroli ciśnienia.

Azotany: Zwiększone działanie obniżające ciśnienie.

Ergotamina: Nasilone zwężenie naczyń krwionośnych.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe: Nasilona blokada nerwowo-mięśniowa.

Beta-agoniści o działaniu rozszerzającym oskrzela: Niekardioselektywne beta-adrenolityki równoważą działanie rozszerzające oskrzela agonistów receptorów beta, rozszerzających oskrzela. Zaleca się dokładną obserwację 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). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

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

Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować wewnątrzmaciczną śmierć płodu oraz niewczesne lub przedwczesne porody. Dodatkowo, u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (zwłaszcza hipoglikemia i bradykardia). Ryzyko powikłań sercowych i płucnych u noworodków w okresie poporodowym może ulec zwiększeniu. Badania na zwierzętach nie dostarczyły istotnych dowodów na teratogenne działanie karwedylolu (patrz także punkt 5.3).

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol i / lub jego metabolity są wydzielane z mlekiem samicy szczura. Nie ustalono czy karwedylol jest wydalany z mlekiem ludzkim. Jednakże, beta-adrenolityki, a zwłaszcza związki lipofilne, w różnym zakresie przechodzą do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy karwedylol wydzielany jest z mlekiem kobiet karmiących piersią. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu karwedylolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi 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

Częstość występowania działań niepożądanych:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

- Często: Zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Często: Niedokrwistość
- Rzadko: Trombocytopenia
- Bardzo rzadko: Leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

- Bardzo rzadko: Nadwrażliwość (reakcja alergiczna)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Często: Zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, nieodpowiednia kontrola stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów z istniejącą 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, zmniejszona produkcja łez (suche oko), podrażnienie oczu

Zaburzenia serca

- Bardzo często: Niewydolność serca
- Często: Bradykardia, obrzęk (w tym uogólniony, obwodowy, zależny oraz obrzęk narządów płciowych, obrzęk nóg), hiperwolemia, przewodnienie
- Niezbyt często: Blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyń

- Bardzo często: Niedociśnienie
- Często: Niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i zespołu Reynauda), nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Często: Dusznność, obrzęk płuc, astma u pacjentów predestynowanych
- Rzadko: Obrzęk błony śluzowej nosa, objawy grypopodobne

Zaburzenia żołądka i jelit

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

- Niezbyt często: Zaparcia
- Rzadko: Suchość błony śluzowej jamy ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Bardzo rzadko: Zwiększone stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i gamma-glutamylotransferazy (GGT)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Niezbyt często: Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąt, łuszczykowe i liszajowate zmiany skórne), łysienie

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 uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek
- Rzadko: 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: Astenia (zmęczenie)
- Często: Obrzęk, ból

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 są zwykle łagodne i występują częściej na początku leczenia.

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

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

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.

Blokery receptora beta-adrenergicznego, jako klasa leków, może powodować ujawnienie się cukrzycy utajonej, nasilenie ujawnionej 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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny oraz zatrzymanie akcji serca. Wystąpić mogą także zaburzenia oddechowe, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione drgawki.

Leczenie

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 przypadku ciężkiego przedawkowania z objawami wstrząsu należy kontynuować opisane leczenie podtrzymujące przez odpowiednio długi czas, tj. do momentu ustabilizowania się stanu pacjenta, ponieważ eliminacja i redystrybucja karwedylolu może być wolniejsza niż zwykle.

Czas trwania leczenia zależy od stopnia przedawkowania; leczenie podtrzymujące należy kontynuować aż do ustabilizowania stanu pacjenta.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory alfa i beta, kod ATC: C07AG02.

Mechanizm działania

Karwedylol jest rozszerzającym naczynia, nieselektywnym beta-adrenolitykiem, który zmniejsza obwodowy opór naczyniowy dzięki wybiórczej blokadzie receptorów α_1 i hamuje układ renina-angiotensyna poprzez nieselektywną 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 wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. *ISA – intrinsic sympathomimetic activity*). Podobnie jak propranolol, ma właściwości stabilizujące błonę komórkową.

Karwedylol jest racematem dwóch stereoizomerów. Stwierdzono działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne obu enancjomerów w modelach zwierzęcych. Nieselektywna blokada receptorów β_1 - i β_2 - adrenergicznych związana jest głównie z enancjomerem S(-).

Właściwości przeciwutleniające karwedylolu oraz jego metabolitów wykazano *in vitro* oraz *in vivo* w badaniach na zwierzętach, a także *in vitro* w niektórych typach komórek ludzkich.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nadciśnieniem, obniżeniu ciśnienia krwi nie towarzyszy zwiększenie oporu obwodowego, co obserwowano w przypadku selektywnych beta-adrenolityków. Częstość pracy serca jest nieznacznie zmniejszona. Objętość wyrzutowa serca pozostaje bez zmian. Przepływ krwi przez nerki oraz czynność nerek pozostają w normie, podobnie jak przepływ obwodowy krwi; dlatego rzadko obserwuje się ziębnienie kończyn, częste w przypadku beta-adrenolityków. U pacjentów z nadciśnieniem karwedylol zwiększa stężenie norepinefryny w osoczu.

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową, karwedylol wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i łagodzące ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następne serca. U pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca, karwedylol korzystnie wpływa na hemodynamikę oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Karwedylol nie ma niekorzystnego wpływu na profil lipidów i stężenie elektrolitów w surowicy. Stosunek HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) do LDL (lipoproteiny o małej gęstości) pozostaje w normie.

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.

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.

U pacjentów, którzy wolno hydroksylują debryzochinę, stężenia osoczowe karwedylolu są 2-3-krotnie większe w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi debryzochinę.

Pokarm nie wpływa na biodostępność i maksymalne stężenie produktu w surowicy, choć wydłuża czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu.

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 wydalone 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 wydalone z moczem. Mniej niż 2% karwedylolu jest wydalone 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.

Właściwości u pacjenta

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka karwedylolu zależy od wieku; stężenia karwedylolu w osoczu są w przybliżeniu o 50% większe u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z osobami młodszymi.

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 z udziałem pacjentów z marskością wątroby dostępność biologiczna karwedylolu była czterokrotnie większa, 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na szczurach i myszach nie wykazały działania rakotwórczego karwedylolu w przypadku dawek wynoszących 75 mg/kg oraz 200 mg/kg (38-100-krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi).

Karwedylol nie wykazywał działania mutagennego w badaniach przeprowadzonych na ssakach i innych zwierzętach, zarówno *in vitro* jak *in vivo*.

Podczas podawania dużych dawek karwedylolu ciężarnym szczurom (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 -krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi), obserwowano niepożądane działania na płodność i ciążę. Wzrost i rozwój fizyczny płodów był spowolniony w przypadku dawek ≥ 60 mg/kg (≥ 30 -krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi). Wystąpiło toksyczne działanie na płód (zwiększona śmiertelność po zagnieżdżeniu się zarodka), lecz nie stwierdzono deformacji u szczurów i królików w przypadku dawek odpowiednio 200 mg/kg lub 75 mg/kg (38 - 100-krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Laktoza jednowodna
Powidon K25
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Pojemnik HDPE: przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Blister (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium): przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) zawierające 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 i 100 tabletek.

Pojemnik HDPE z polipropylenową nakrętką i środkiem suszącym (PE wypełnione żelalem krzemionkowym) zawierający 100 i 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 3,125 mg - pozwolenie nr 11393

Tabletki 12,5 mg - pozwolenie nr 11391

Tabletki 25 mg - pozwolenie nr 11392

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.03.2005 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.03.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.4.2018 r.