

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dilatrend, 6,25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 6,25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 51,80 mg laktozy i 21,25 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowa, przewlekła niewydolność serca

Dilatrend jest wskazany w leczeniu stabilnej postaci łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej niewydolności serca jako uzupełnienie standardowego leczenia podstawowego inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), lekami moczopędnymi i digoksyną u pacjentów z prawidłową objętością wewnątrznaczyniową.

Nadciśnienie tętnicze

Dilatrend jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Dusznicza bolesna

Dilatrend jest wskazany w profilaktycznym leczeniu stabilnej duszniczy bolesnej.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

Dilatrend jest wskazany w leczeniu pacjentów po przebytym zawale serca ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności lewej komory ($LVEF \leq 40\%$).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki produktu Dilatrend należy popijać odpowiednią ilością płynu. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca powinni przyjmować produkt w czasie posiłku.

Objawowa, przewlekła niewydolność serca

W chwili rozpoczynania leczenia produktem Dilatrend stan chorego powinien być stabilny, bez potrzeby stosowania dożylnych leków moczopędnych i cech dużego przewodnienia.

Leczenie produktem Dilatrend należy rozpoczynać od bardzo małej dawki i stopniowo zwiększać ją do dawki docelowej. Dawkę można podawać, co 1-2 tyg. pod warunkiem, że dotychczasowe leczenie było dobrze tolerowane. U większości chorych leczenie można prowadzić w warunkach ambulatoryjnych.

Dawkę należy ustalać indywidualnie.

Każdorazowa decyzja o zwiększeniu dawki powinna być podejmowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niewydolności serca i poprzedzona oceną stabilności stanu klinicznego pacjenta.

U chorych z zaawansowaną niewydolnością serca (klasa wg NYHA III i IV) o nieznanej przyczynie, ze względnymi przeciwwskazaniami (objawową bradykardią lub niskim ciśnieniem tętniczym), podejrzeniem astmy lub ciężkiej choroby płuc oraz u chorych z nietolerancją małych dawek, lub u których uprzednio zaprzestano stosowania beta-adrenolityku z powodu objawów podmiotowych – leczenie produktem Dilatrend powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą specjalistyczną, najlepiej w warunkach szpitalnych.

U chorych leczonych inhibitorami ACE i (lub) lekami moczopędnymi i (lub) digoksyną, dawkowanie tych leków powinno zostać ustalone przed rozpoczęciem podawania produktu Dilatrend.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. W przypadku dobrej tolerancji produktu dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie, do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie 12,5 mg dwa razy na dobę, aż do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawka powinna być zwiększana do największej tolerowanej przez pacjenta.

Zalecana dawka maksymalna u wszystkich pacjentów z ciężką niewydolnością serca, a także u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, o masie ciała mniejszej niż 85 kg wynosi 25 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, o masie ciała większej niż 85 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

U osób z ciśnieniem skurczowym < 100 mmHg, podczas zwiększania dawki produktu Dilatrend może wystąpić pogorszenie czynności nerek i (lub) serca. Z tego powodu przed każdym zwiększeniem dawki należy u tych pacjentów kontrolować czynność nerek, a także ocenić czy występują objawy nasilenia niewydolności serca lub związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Przejściowe nasilenie niewydolności serca, objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych lub retencję płynów można skorygować dostosowując dawkę leku moczopędnego lub inhibitora ACE albo modyfikując lub czasowo przerywając leczenie produktem Dilatrend. W omawianej grupie pacjentów dawki produktu Dilatrend nie należy zwiększać do chwili stabilizacji stanu klinicznego.

W przypadku przerwania terapii produktem Dilatrend 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.

Osoby w podeszłym wieku

Dawkowanie jak u dorosłych.

Dzieci

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu u dzieci (w wieku poniżej 18 lat).

Nadciśnienie tętnicze

Zaleca się podawanie produktu raz na dobę.

Dorośli

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

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

Osoby 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

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu u dzieci (w wieku poniżej 18 lat).

Dusznicza bolesna***Dorośli***

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie zalecana dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu u dzieci (w wieku poniżej 18 lat).

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami wątroby

Stosowanie produktu Dilatrend jest przeciwwskazane u osób z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek

U osób z ciśnieniem tętniczym skurczowym > 100 mmHg nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

Leczenie można rozpocząć u pacjentów, których stan hemodynamiczny jest stabilny i nie stwierdza się retencji płynów. W badaniu klinicznym leczenie karwedylolem było rozpoczynane od 3 do 21 dni od wystąpienia ostrego zawału serca.

U pacjentów po przebytych zawale serca z zaburzeniami czynności lewej komory zalecana dawka początkowa wynosi 6,25 mg dwa razy na dobę. Po podaniu pierwszej dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez 3 godziny.

Dawkę należy zwiększać co 3-10 dni do dawki 12,5 mg dwa razy na dobę, a następnie do dawki 25 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów nietolerujących dawki początkowej 6,25 mg dwa razy na dobę, należy ją zmniejszyć do dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i stosować taką dawkę przez 3 - 10 dni. Jeżeli dawka ta będzie dobrze tolerowana należy ją zwiększyć do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, a następnie stopniowo do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawka powinna być zwiększana do największej tolerowanej przez pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na karwedylol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niestabilna i (lub) zdekompensowana niewydolność serca
- Objawiające się klinicznie zaburzenie czynności wątroby
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (z wyjątkiem pacjentów ze wszczepionym na stałe stymulatorem serca)
- Ciężka bradykardia (< 50 uderzeń na minutę)
- Zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-przedsionkowy)
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze skurczowe <85 mmHg)
- Wstrząs kardiogeny
- Stany skurczowe oskrzeli lub astma w wywiadzie
- Znaczna retencja płynów lub stany przeciążenia serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim
- Kwasica metaboliczna
- Guz chromochłonny (z wyjątkiem pacjentów skutecznie leczonych alfa-adrenolitykami).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca podczas zwiększania dawki karwedylolu może dochodzić do nasilenia objawów niewydolności serca lub retencji płynów. W przypadku wystąpienia tych objawów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego i nie zwiększać dawki karwedylolu, aż do uzyskania stabilizacji stanu klinicznego pacjenta. W rzadkich przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie jego podawania. Sytuacje te nie wykluczają możliwości ponownego skutecznego zwiększenia dawki produktu. Karwedylol należy stosować ostrożnie z glikozydami naparstnicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą niewydolnością serca, ponieważ zarówno glikozydy naparstnicy jak i karwedylol zwalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca i zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze skurczowe < 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca, rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek, podczas terapii karwedylem obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego

Przed rozpoczęciem leczenia karwedylem konieczne jest, aby pacjent był stabilny klinicznie i otrzymywał lek z grupy inhibitorów ACE przez co najmniej 48 godzin, a dawka inhibitora ACE była stabilna przez ostatnie 24 godziny (patrz punkt 4.2).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) ze składową w postaci skurczu oskrzeli, którzy nie są leczeni lekami doustnymi lub wziewnymi, karwedylol należy stosować ostrożnie i wyłącznie, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko stosowania produktu.

U pacjentów ze skłonnością do stanów skurczowych oskrzeli mogą wystąpić zaburzenia oddychania jako skutek zwiększenia oporu w drogach oddechowych. Podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki karwedylolu należy dokładnie monitorować stan pacjentów. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów skurczu oskrzeli podczas leczenia należy zmniejszyć dawkę karwedylolu (patrz punkt 4.5).

Cukrzyca

Podczas leczenia karwedylem pacjentów z cukrzycą zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ produkt może maskować lub osłabiać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą i przewlekłą zastoinową niewydolnością serca stosowanie karwedylolu może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

Choroba naczyń obwodowych

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych. Beta-adrenolityki mogą powodować wystąpienie lub nasilenie objawów niewydolności tętnic.

Zespół Raynauda

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (np. zespół Raynauda) z uwagi na możliwość nasilenia objawów.

Nadczynność tarczycy

Karwedylol, podobnie jak inne β -adrenolityki, może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Znieczulenie ogólne i zabiegi chirurgiczne

Znieczulenie ogólne u pacjentów otrzymujących karwedylol powinno być prowadzone ostrożnie ze względu na synergistyczne działanie inotropowe ujemne leków używanych do znieczulenia i karwedylolu, (patrz punkt 4.5).

Bradykardia

Karwedylol może wywoływać bradykardię. W przypadku zwolnienia czynności serca poniżej 55 uderzeń na minutę zaleca się zmniejszenie dawki karwedylolu.

Nadwrażliwość

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których w przeszłości występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości, a także u pacjentów w trakcie odczulania, ponieważ beta-adrenolityki zarówno zwiększają wrażliwość na alergen, jak i nasilają reakcje anafilaktyczne.

Łuszczyca

U pacjentów z łuszczycą związaną z podawaniem beta-adrenolityków karwedylol można podawać jedynie po ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Jednoczesne stosowanie antagonistów wapnia

Należy starannie monitorować zapis EKG i ciśnienie tętnicze krwi podczas jednoczesnego podawania antagonistów wapnia typu werapamilu lub diltiazemu lub innych leków przeciwaritmicznych (patrz punkt 4.5).

Guz chromochłonny

U pacjentów z guzem chromochłonnym przed zastosowaniem jakiegokolwiek beta-adrenolityku należy wdrożyć leczenie alfa-adrenolityczne. Wprawdzie karwedylol blokuje zarówno receptory alfa, jak i beta, jednak z uwagi na niewystarczające doświadczenie w tej grupie pacjentów, w przypadku stosowania karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem guza chromochłonnego zalecana jest ostrożność.

Dusznicza bolesna typu Prinzmetala

Nieselektywne beta-adrenolityki mogą powodować bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dusznicą bolesną typu Prinzmetala. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu w tej grupie pacjentów, jednak działanie alfa-adrenolityczne produktu może zapobiegać występowaniu tych objawów. Jednakże należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem dusznicy bolesnej typu Prinzmetala.

Soczewki kontaktowe

Pacjentów noszących szkła kontaktowe należy poinformować o możliwości zmniejszenia wydzielania łez.

Zespół z odstawienia

Karwedylolu nie należy odstawiać w sposób nagły. Dotyczy to w szczególności pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo (w ciągu dwóch tygodni).

Laktoza

Jedna tabletka produktu Dilatrend zawiera 51,80 mg laktozy. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sacharoza

Jedna tabletka produktu Dilatrend zawiera 21,25 mg sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Cyklosporyna: W dwóch badaniach klinicznych z udziałem pacjentów, po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących doustnie cyklosporynę, wykazano zwiększenie stężenia cyklosporyny w surowicy krwi, po rozpoczęciu podawania karwedylolu. W celu utrzymania stężeń leczniczych cyklosporyny konieczne było zmniejszenie dawki cyklosporyny u około 30% pacjentów, podczas gdy u pozostałych nie było konieczności dostosowania dawki. Dawka cyklosporyny została zmniejszona średnio o 20%. Zatem z powodu dużej osobniczej zmienności stężeń cyklosporyny, zaleca się ściśle monitorowanie stężeń cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem oraz dostosowanie odpowiedniej 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 β -blokady, spowodowanej przez zwiększone stężenie S- karwedylolu w surowicy krwi.

Fluksetyna: W randomizowanym, krzyżowym badaniu z udziałem 10 pacjentów z niewydolnością serca, podanie karwedylolu w skojarzeniu z fluksetyną, 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 częstotliwości rytmu serca.

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 hipoglikemizujące zaleca się systematyczną kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Leki powodujące zmniejszenie stężenia katecholamin: Ze względu na możliwość wystąpienia objawów hipotonii 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 monoaminooksydazy).

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

Werapamil, diltizem, amiodaron oraz inne produkty przeciwartmienne: W skojarzeniu z karwedylem leki te mogą zwiększać ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

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 na kilka dni przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki klonidyny.

Antagoniści wapnia: Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i diltiazemu obserwowano pojedyncze przypadki wystąpienia zaburzeń przewodzenia (rzadko prowadzących do zaburzeń hemodynamicznych). Dlatego, podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, podczas jednoczesnego doustnego stosowania karwedylolu z antagonistą wapnia np. werapamilem lub diltiazemem należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

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

Leki znieczulające: Zaleca się uważne kontrolowanie czynności życiowych 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).

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: 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

Nie ma wystarczających doświadczeń klinicznych w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowo-płodowy, poród i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Karwedylolu nie należy stosować w ciąży, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ łożyskowy, co może być przyczyną wewnątrzmacicznej śmierci płodu, porodów niewczesnych i przedwczesnych. Ponad to u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (szczególnie hipoglikemia i bradykardia). U noworodka istnieje także zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowo-oddechowych w okresie poporodowym. W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie wykazano teratogennego działania karwedylolu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach wykazano, że karwedylol i jego metabolity przenikają do mleka. Nie wiadomo, czy karwedylol przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu nie należy karmić piersią podczas stosowania karwedylolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Ze względu na indywidualnie zróżnicowane reakcje (np. zawroty głowy, uczucie zmęczenia) zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn oraz wykonywania czynności wymagających utrzymywania równowagi może być zaburzona. Dotyczy to zwłaszcza okresu rozpoczynania leczenia, zwiększenia dawki lub zmiany leczenia, jak również jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i bradykardii częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od stosowanej dawki produktu.

(b) Zestawienie działań niepożądanych

Ryzyko występowania reakcji niepożądanych, związanych ze stosowaniem karwedylolu jest porównywalne we wszystkich wskazaniach. Wyjątki opisano w podpunkcie (c).

Częstość występowania działań niepożądanych:

bardzo często: występujące częściej niż u 1 na 10 osób,

często: występujące częściej niż u 1 na 100, ale rzadziej niż u 1 na 10 osób,

niezbyt często: występujące częściej niż u 1 na 1 000, ale rzadziej niż u 1 na 100 osób,

rzadko: występujące częściej u 1 na 10 000, ale rzadziej niż u 1 na 1000 osób,

bardzo rzadko (w tym pojedyncze przypadki): występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 osób.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenie 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, u pacjentów z wcześniej istniejącą cukrzycą pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia).

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, obniżenie nastroju.

Niezbyt często: zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy i bóle głowy.

Niezbyt często: stany przedomdleniowe, omdlenia, parestezje.

Zaburzenia oka

Często: zaburzenie widzenia, zmniejszone wydzielanie łez (zespół suchego oka), podrażnienie oka.

Zaburzenia serca

Bardzo często: niewydolność serca.

Często: bradykardia, obrzęki, hiperwolemia, przeciążenie płynami.

Niezbyt często: blok przedsionkowo-komorowy, dusznica bolesna.

Zaburzenia naczyń

Bardzo często: niedociśnienie.

Często: niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (ziębnięcie kończyn, choroby naczyń obwodowych, nasilenie chromania przestankowego, zespół Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność, obrzęk płuc i astma u podatnych pacjentów.

Rzadko: przekrwienie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka i wymioty, niestrawność, ból brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz gamma glutamylotransferazy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skórne przypominające łuszczycę lub liszaj płaski), łysienie.

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne (t.j. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa–Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból kończyn.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: niewydolność nerek i pogorszenie czynności nerek u pacjentów z rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącymi zaburzeniami czynności 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: astenia (uczucie zmęczenia).

Często: ból.

Inne

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej.

c) Opis wybranych działań niepożądanych

Zawroty głowy, omdlenia, ból głowy i uczucie zmęczenia są na ogół łagodne 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).

Niewydolność serca jest częstym zdarzeniem niepożądanym, występującym zarówno u pacjentów otrzymujących placebo jak i karwedylol (odpowiednio 14,5% i 15,4%, u pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory serca po ostrym zawale mięśnia sercowego).

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwinną serca, rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek podczas terapii karwedylem obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych najczęściej w grupie pacjentów z zastoinową niewydolnością serca leczonych karwedylem i nieobserwowane z równą częstością w grupie pacjentów przyjmujących placebo, zostały opisane poniżej.

Zdarzenia niepożądane w zaburzeniach czynności lewej komory po ostrym zawale serca

W randomizowanym, podwójnie ślepy, równoległym badaniu fazy III badano wpływ karwedylolu na śmiertelność i chorobowość u pacjentów z dysfunkcją lewej komory w następstwie ostrego zawału mięśnia sercowego, z lub bez klinicznych objawów niewydolności serca.

Zdarzenia niepożądane obserwowane z częstością występowania $\geq 2\%$ w ramieniu z karwedylem lub charakteryzujące się wyższą częstością występowania niż w ramieniu z placebo zostały zaprezentowane w tabeli 1.

Tabela 1: Zdarzenia niepożądane obserwowane z częstością występowania $\geq 2\%$ w ramieniu z karwedylem lub charakteryzujące się wyższą częstością występowania niż w ramieniu z placebo

Układ/Zdarzenie niepożądane	Placebo N=980 N (%)	Karwedylol N=969 N (%)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> Niedokrwistość	20 (2,0)	35 (3,6)
<i>Zaburzenia serca</i> Niewydolność serca Bradykardia	142 (14,5) 37 (3,8)	149 (15,4) 63 (6,5)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> Biegunka Dyspepsja	31 (3,2) 21 (2,1)	35 (3,6) 23 (2,4)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> Obrzęki obwodowe Ból Osłabienie	28 (2,9) 18 (1,8) 56 (5,7)	43 (4,4) 21 (2,2) 66 (6,8)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> Zapalenie oskrzeli Zapalenie płuc Infekcja górnych dróg oddechowych Zakażenie układu moczowego	22 (2,2) 40 (4,1) 66 (6,7) 13 (1,3)	29 (3,0) 41 (4,2) 66 (6,8) 19 (2,0)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> Hiperglikemia	30 (3,1)	30 (3,1)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i> Zawroty głowy Omdlenie	105 (10,7) 19 (1,9)	144 (14,9) 38 (3,9)
<i>Zaburzenia psychiczne</i> Depresja	15 (1,5)	25 (2,6)
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> Niewydolność nerek	9 (0,9)	25 (2,6)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej</i>		

<i>i śródpiersia</i> Duszność Obrzęk płuc	88 (9,0) 31 (3,2)	94 (9,7) 42 (4,3)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i> Niedociśnienie Nadciśnienie Zaburzenia naczyń obwodowych Niedociśnienie ortostatyczne	114 (11,6) 77 (7,9) 16 (1,6) 9 (0,9)	176 (18,2) 79 (8,2) 30 (3,1) 20 (2,1)

Zdarzenia niepożądane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i przewlekłym leczeniu choroby niedokrwiennej serca

Profil zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem karwedylolu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i długotrwałym leczeniu choroby niedokrwiennej serca jest podobny do profilu takich zdarzeń niepożądanych obserwowanych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, jednak częstość ich występowania jest mniejsza niż w tym ostatnim wskazaniu.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy i uczucie zmęczenia, zazwyczaj o niewielkim nasileniu i występujące głównie na początku terapii.

Niezbyt często: obniżenie nastroju, zaburzenia snu, parestezje.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Często: bradykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niezbyt często omdlenia, zwłaszcza na początku leczenia.

Niezbyt często: zaburzenia krążenia obwodowego (ziębnięcie kończyn, choroby naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego, objaw Raynauda), blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa (włącznie z bólem w klatce piersiowej), objawy niewydolności serca i obrzęki obwodowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: astma i duszność u podatnych pacjentów.

Rzadko: uczucie zatkanego nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami takimi jak: nudności, ból brzucha, biegunka).

Niezbyt często: zaparcie i wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zgłaszano pojedyncze przypadki wzrostu aktywności AlAT, AspAT i GGT w surowicy, trombocytopenii i leukopenii.

Inne

Często: bóle kończyn, zmniejszenie wydzielania łez, podrażnienie oczu.

Niezbyt często: impotencja, zaburzenia widzenia.

Rzadko: suchość w jamie ustnej, zaburzenia oddawania moczu.

Raportowano pojedyncze przypadki wystąpienia reakcji alergicznych.

Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu

Donoszono o pojedynczych przypadkach nietrzymania moczu u kobiet, które ustępowało po odstawieniu produktu.

Efekt klasy - Zaburzenia metaboliczne

Ze względu na właściwości beta-adrenolityczne produktu Dilatrend możliwe jest ujawnienie się utajonej cukrzycy, pogorszenie przebiegu już istniejącej cukrzycy, zahamowanie mechanizmów regulujących stężenie glukozy we krwi.

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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}, e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

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

Leczenie

Poza ogólnie przyjętym postępowaniem niezbędne jest monitorowanie parametrów życiowych i postępowanie objawowe, w razie konieczności prowadzone w warunkach oddziału intensywnej terapii.

W przypadku stwierdzenia nasilonej bradykardii konieczne może być podawanie atropiny oraz zaleca się dożylnie podanie glukagonu lub leków sympatykomimetycznych (dobutamina, izoprenalina) w celu podtrzymania czynności skurczowej serca. W razie konieczności uzyskania dodatkowego działania inotropowego należy rozważyć zastosowanie inhibitorów fosfodiesterazy (PDE). Jeżeli dominującym objawem przedawkowania jest obwodowe rozszerzenie naczyń, pacjentowi należy podać norfenefrynę lub noradrenalinę. Stan układu krążenia pacjenta powinien być stale monitorowany. Jeżeli u pacjenta występuje bradykardia niereagująca na farmakoterapię, należy rozpocząć zastosować stymulator serca.

W leczeniu skurczu oskrzeli pacjentowi należy podać beta-adrenomimetyki (wziewnie lub dożylnie) lub aminofilinę dożylnie w wolnym wstrzyknięciu lub we wlewie. Jeżeli u pacjenta występują drgawki, zaleca się podanie diazepam lub klonazepam w wolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Ze względu na długi okres półtrwania produktu i możliwość redystrybucji karwedylolu z głębokiego kompartmentu, w przypadkach ciężkiego przedawkowania przebiegającego z objawami wstrząsu opisane powyżej postępowanie należy kontynuować przez odpowiednio długi okres czasu, tj. do momentu stabilizacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory alfa- i beta-adrenergiczne, kod ATC: C 07 AG 02

Mechanizm działania

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

Karwedylol powoduje zmniejszenie oporu obwodowego poprzez działanie naczyniorozszerzające oraz hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez blokadę receptorów beta. Dochodzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza, rzadko obserwuje się retencję płynów.

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

Karwedylol jest racemiczną mieszaniną dwóch stereoizomerów. Enancjomer S(-) posiada właściwość blokowania receptorów beta-adrenergicznych, oba enancjomery wykazują podobną zdolność blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych.

Karwedylol jest silnym przeciwutleniaczem, usuwającym wolne rodniki tlenowe i mającym właściwości antyproliferacyjne. Właściwości karwedylolu i jego metabolitów oceniano *in vitro* i *in vivo* w badaniach na zwierzętach oraz *in vitro* w badaniach na różnego typu komórkach ludzkich.

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:

Nadciśnienie tętnicze

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.

Dusznicza bolesna

U pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną wykazano przeciwniedokrwienne i przeciwdławicowe działanie produktu Dilatrend. Badania hemodynamiczne wykazały, że podawanie produktu Dilatrend prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego.

Przewlekła niewydolność serca

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.

Dysfunkcja lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby dotyczyło stosowania karwedylolu u pacjentów po zawale serca z dysfunkcją lewej komory (LVEF poniżej/równe 40%, indeks skurczowy serca poniżej/równe 1,3) (badanie CAPRICORN). Wykazano, że karwedylol nie powoduje istotnego statystycznie zmniejszenia ilości zgonów z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (8% redukcja vs placebo, p=0,297).

Badanie CAPRICORN wykazało natomiast 23% (p=0,031) zmniejszenie całkowitej śmiertelności, zmniejszenie 29% (p=0,002) łącznie zgonów z dowolnej przyczyny i niezakończonego zgonem zawału serca, zmniejszenie o 25% (p=0,024) śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz zmniejszenie o 41% (p=0,014) hospitalizacji z powodu zawału serca niezakończonego zgonem w grupie otrzymującej karwedylol w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Karwedylol jest substratem jelitowego transportera glikoproteiny-P, która odgrywa dużą rolę w biodostępności niektórych leków. Całkowita dostępność biologiczna karwedylolu u ludzi wynosi około 25%. Dostępność biologiczna obu stereoizomerów jest różna i wynosi 30% dla R-enancjomeru i 15% dla S-enancjomeru. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie produktu w surowicy obserwuje się po upływie około godziny. Stwierdza się liniową zależność pomiędzy dawką produktu i jego stężeniem w surowicy. 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, wiąże się z białkami osocza w około 98 – 99%. Objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg mc. 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. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60 - 75%. W badaniach na zwierzętach stwierdzono jelitowo-wątrobowe krążenie substancji macierzystej.

Proces utleniania karwedylolu jest stereoselektywny. R-enancjomer jest głównie metabolizowany przez CYP2D6 i CYP1A2, podczas gdy S-enancjomer jest głównie metabolizowany przez CYP2C9 i w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Pozostałymi izoenzymami biorącymi udział w metabolizmie karwedylolu są CYP3A4, CYP2E1 i CYP2C19. Maksymalne stężenia R- enancjomeru karwedylolu w surowicy są około 2 razy większe od stężeń S- enancjomeru karwedylolu.

R-enancjomer jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji.

U pacjentów ze słabo wyrażonym metabolizmem CYP2D6 może dojść do zwiększenia stężenia karwedylolu w osoczu, głównie R-enancjomeru, co prowadzi do nasilenia działania blokującego receptory alfa.

W wyniku demetylacji i hydroksylacji pierścienia fenolowego powstają 3 metabolity wykazujące zdolność blokowania receptorów beta-adrenergicznych.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Produkt jest wydalany głównie z żółcią w kale, jedynie niewielka jego ilość jest wydalana przez nerki w postaci metabolitów.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: farmakokinetyka karwedylolu zmienia się wraz z wiekiem pacjenta. U osób w podeszłym wieku stężenie produktu w osoczu jest o około 50% większe niż u osób młodych.

Pacjenci z zaburzoną czynnością 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. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby dostępność biologiczna zwiększa się do 80%, co jest związane ze zmniejszeniem efektu pierwszego przejścia.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania istotnego z punktu widzenia stosowania klinicznego (jednak, patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, sacharoza, powidon K 25, krospowidon typ A, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30°C, w zamkniętym opakowaniu. Chronić od światła oraz wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Blistry z folii PVC w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

30 szt. - 3 blistry po 10 szt.

50 szt. - 5 blistrów po 10 szt.

100 szt. - 10 blistrów po 10 szt.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Polska Sp z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02- 672, Warszawa

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

Pozwolenie nr R/7161

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 czerwca 1997

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2012

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