

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

**CARVETREND / КАРВЕТРЕНД
3,125 mg; 6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg таблети
Carvedilol**

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CARVETREND/КАРВЕТРЕНД 3,125 mg таблета
CARVETREND/КАРВЕТРЕНД 6,25 mg таблета
CARVETREND/КАРВЕТРЕНД 12,5 mg таблета
CARVETREND/КАРВЕТРЕНД 25 mg таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 3,125 mg; 6,25 mg; 12,5 mg или 25 mg карведилол.

Една Карветренд таблета 3,125 mg содржи 16,770 mg лактоза хидрат.

Една Карветренд таблета 6,25 mg содржи 33,54 mg лактоза хидрат.

Една Карветренд таблета 12,5 mg содржи 67,08 mg лактоза хидрат.

Една Карветренд таблета 25 mg содржи 134,16 mg лактоза хидрат.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета

Карветренд 3,125 mg таблетите се бели до скоро бели, округли, биконвексни таблети со втисната ознака СА3 од едната страна.

Карветренд 6,25 mg таблетите се бели до скоро бели, округли, биконвексни таблети со втисната ознака СА6 од едната страна.

Карветренд 12,5 mg таблетите се бели до скоро бели, округли, биконвексни таблети со втисната ознака СА12 од едната страна.

Карветренд 25 mg таблетите се бели до скоро бели, округли, биконвексни таблети со втисната ознака СА25 од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ



Handwritten signature or initials.

- Дополнителна терапија во третман на симптоматска конгестивна срцева слабост, со цел намалување на морбидитетот и подобрување на здравствената состојба на пациентот.
- Терапија на хипертензија.
- Долгорочен третман на стабилна ангина пекторис.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Симптоматска конгестивна срцева слабост

Дозата треба да се прилагоди на потребите на поединечниот пациент, а за време на периодот на прилагодување на дозата потребно е внимателна контрола од страна на лекарот.

Кај пациенти кои примаат диуретици и/или дигоксин и/или АКЕ инхибитори, дозите на овие лекови мора да бидат воспоставени пред започнување на третманот со карведилол.

Возрасни

Препорачаната почетна доза на карведилол е 3,125 mg два пати на ден во тек на две недели. Ако пациентот добро ја толерира оваа доза, може постепено да се зголемува, во интервали не пократки од две недели, до 6,25 mg два пати на ден, проследено со 12,5 mg два пати на ден, а потоа 25 mg два пати на ден. Дозата треба да се зголеми до највисоката доза што пациентот ја толерира.

Препорачаната максимална дневна доза е 25 mg два пати на ден за пациенти чија телесна тежина е помала од 85 kg и 50 mg два пати на ден за пациенти чија телесна тежина е поголема од 85 kg.

Пред секое зголемување на дозата, лекарот треба да утврди дали пациентот има симптоми на вазодилатација или влошување на срцевата слабост. Треба да се третира минливото влошување на срцевата слабост или задржување на течности со зголемени дози на диуретици или АКЕ инхибитори или со модифицирање или привремено прекинување на третманот со карведилол. Во такви случаи, до влошување на симптомите на срцева слабост или вазодилатација, дозата на карведилол не треба да се зголемува.

Ако третманот со карведилол се прекине подолго од две недели, третманот треба да се рестартира со доза од 3,125 mg два пати на ден, а потоа дозата се зголемува во согласност со горенаведените препораки за дозирање.

Постари луѓе

Се препорачуваат исти дози како кај возрасни пациенти.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Карветренд кај деца и адолесценти на возраст под 18 години не е утврдена (види дел 5.1)

Хипертензија

Се препорачува да се дозира еднаш дневно.

Возрасни

Препорачаната почетна доза е 12,5 mg еднаш на ден во првите два дена. Потоа, се препорачува доза од 25 mg карведилол еднаш дневно. Иако оваа доза е соодветна за повеќето пациенти, доколку е потребно, може да се зголеми до препорачаната максимална дневна доза од 50 mg. (се дава еднаш дневно или во поделени дози).

Титрирањето на дозата треба да се врши во интервали од најмалку две недели.

Постари луѓе

Препорачаната почетна доза е 12,5 mg еднаш на ден. Во некои случаи со оваа доза беше постигната задоволителна контрола на хипертензијата. Во случај на несоодветен терапевтски одговор, дозата може да се прилагоди со зголемување на препорачаната максимална дневна доза од 50 mg (дадена еднаш дневно или во поделени дози).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Карветренд кај деца и адолесценти на возраст под 18 години не е утврдена (види дел 5.1).

Ангина

Возрасни

Препорачаната почетна доза на третманот е 12,5 mg два пати на ден во првите два дена. Потоа, препорачаната доза е 25 mg два пати на ден. Доколку е потребно, дозата може да се зголеми до доза од 50 mg два пати на ден.

Титрирањето на дозата треба да се врши во интервали од најмалку две недели.

Постари луѓе

Максималната препорачана дневна доза е 50 mg (дадена во поделени дози).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Карветренд кај деца и адолесценти на возраст под 18 години не е утврдена (види дел 5.1)

Начин на примена

Таблетите треба да се земаат со доволно течност. При конгестивна срцева слабост, пациентите треба да земаат лек со храна (со оброк), за да се забави стапката на апсорпција на лекот и да се намали инциденцата на ортостатски ефекти.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Пречувствителност на активната супстанција или на било кој од ексципиенсите наведени во дел 6.1



- Нестабилна/декомпензирана срцева слабост, за која има потреба од интравенска инотропна поддршка.
- Клинички манифестна хепатална дисфункција.

Како и со другите бета-блокатори:

- Анамнеза за бронхоспазам или астма
- Втор и трет степен на атриовентрикуларен (AV) блок на срцето, (освен во случаи кога е вграден трајно пејсмејкер)
- Тешка брадикардија (< 50 отчукувања на срцето во минута)
- Кардиоген шок
- Синдром на болен синус (вклучувајќи синоатријален блок)
- Тешка хипотензија (систолен крвен притисок < 85 mmHg).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Хронична конгестивна срцева слабост

Кај пациенти со конгестивна срцева слабост, за време на зголемување на дозите на карведилол може да се случи влошување на срцевата слабост или ретенција на течности. Доколку дојде до појава на вакви симптоми, треба да се зголеми дозата на диуретикот, а не треба да се зголемува дозата на карведилол се додека повторно не се постигне клиничка стабилност. Повремено, може да треба да се намали дозата на карведилол или во ретки случаи привремено да се прекине употребата на лекот. Ваквите епизоди не го спречуваат понатамошното успешно титрирање на карведилол.

Потребна е претпазливост при употреба на карведилол во комбинација со дигиталис гликозиди бидејќи и двата лека можат да ја забават А-V спроводливоста (види дел 4.5).

Ренална функција при конгестивна срцева слабост

При терапија со карведилол кај пациенти со хронична срцева слабост и со низок крвен притисок (систолен крвен притисок < 100 mmHg), исхемична срцева болест и дифузна васкуларна болест и/или од претходно постоечка бубрежна инсуфициенција, забележано е реверзибилно влошување на бубрежната функција. Кај пациенти со конгестивна срцева слабост со овие ризик фактори, реналната функција треба да се следи во тек на зголемување на дозата на Карветренд и доколку се појави влошување на реналната инсуфициенција лекот треба да се прекине или да се намали дозата.

Хронична опструктивна белодробна болест

Кај пациентите со хронична опструктивна болест на белите дробови со бронхоспастична компонента, а кои не земаат лекови ниту перорално ниту со

инхалација, карведилол треба со претпазливост да се употребува и само во оние случаи во кои потенцијалната корист е поголема од потенцијалниот ризик. Кај пациентите со тенденција кон бронхоспазам може да се јави респираторен дистрес како резултат на можното зголемување на отпорот во дишните патишта. Пациентите треба внимателно да се следат при започнување на терапијата и при зголемување на дозата на карведилол, а дозата на карведилол треба да се намали ако се забележи било каков показател за бронхоспазам во текот на терапијата.

Дијабетес

Потребна е претпазливост при употреба на карведилол кај пациенти со дијабетес мелитус бидејќи може да биде поврзана со влошување на контролата на гликоза во крвта или со маскирање и атенуирање на раните знаци и симптоми на акутна хипогликемија. Кај пациентите со инсулин-зависен дијабетес, предност главно се дава на лекови кои претставуваат алтернатива на бета-блокатори. Затоа, потребно е редовно следење на глукозата во крвта кај дијабетичари кога се воведува во терапија лекот Карветренд или кога се зголемува дозата и во согласност со тоа треба да се прилагоди хипогликемиската терапија (види дел 4.5).

Периферна васкуларна болест и Raynaud-ов феномен

Потребна е претпазливост при употреба на карведилол кај пациенти со периферна васкуларна болест (на пример, Raynaud-ов феномен) бидејќи бета-блокаторите можат да ги предизвикаат или влошат симптомите на артериска инсуфициенција.

Тиреотоксикоza

Карведилолот може да ги прикрие симптомите на тиреотоксикоza.

Брадикардија

Карведилол може да провоцира брадикардија. Ако се намали пулсот на пациентот под 55 отчукувања во минута, треба да се намали дозата на карведилол.

Хиперсензитивност

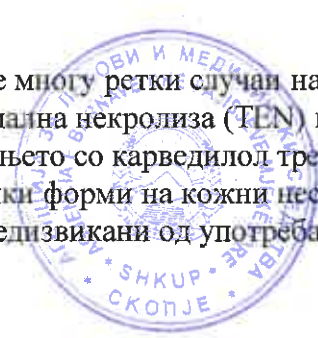
Потребна е претпазливост при употребана карведилол кај пациенти со историја на сериозни хиперсензитивни реакции и кај оние кои подлежат на терапија за десензибилизација бидејќи бета-блокаторите можат да ја зголемат и осетливоста на алергени и сериозноста на анафилактичните реакции.

Ризик од анафилактична реакција: пациентите со историја на тешка анафилактична реакција на различни алергените може да бидат пореактивни на повторен предизвик додека земаат бета-блокатори било случајно, дијагностички или терапевтски. Такви пациенти може да не реагираат на вообичаените дози на епинефрин што се користат за лекување на алергиска реакција.

Тешки несакани реакции на кожата

Во тек на лекување со карведилол забележани се многу ретки случаи на тешки несакани реакции како што се токсична епидермална некролиза (TEN) и Stevens-Johnson-ов синдром (SJS) (види дел 4.8). Лекувањето со карведилол треба трајно да се прекине кај пациенти кај кои се јавиле тешки форми на кожни несакани реакции за кои постои веројатност дека биле предизвикани од употребата на карведилол.

Псоријаза



На пациентите со историја на псоријаза асоцирана со терапија со некој бета-блокатор, карведилол може да им се даде само по внимателна проценка на односот ризик-корист.

Интеракција со други лекови

Постојат низа важни фармакокинетски и фармакодинамски интеракции со други лекови (на пр. дигоксин, циклоспорин, рифампицин, анестетици, антиаритмици. Види дел 4.5).

Феохромоцитом

Кај пациентите со феохромоцитом, пред употребата на некој бета-блокатор треба да се започне терапија со некој алфа-блокатор. Иако карведилол има и алфа и бета-блокаторни фармаколошки својства, нема искуство за употребата на карведилол при оваа состојба. Според тоа, потребна е претпазливост при администрација на карведилол кај пациенти за кои постои сомнеж дека имаат феохромоцитом.

Принцметал (варијант) ангина

Лековите со неселективно бета-блокаторно дејство можат да предизвикаат градна болка кај пациентите со Принцметал (варијант) ангина. Не постои клиничко искуство за употреба на карведилол кај овие пациенти иако алфа-блокаторното дејство на карведилол може да ги превенира овие симптоми. Сепак, потребна е претпазливост при администрација на карведилол кај пациенти за кои постои сомнеж дека имаат Принцметалова ангина.

Контактни леќи

На пациентите кои носат контактни леќи треба да им се каже дека е можна намалена лакримација.

Прекинување на терапија

Иако не се пријавени случаи на ангина при прекин на терапијата, прекилот треба да биде постепен (во период од две недели) особено кај пациенти со исхемична срцева болест, бидејќи карведилолот има бета-блокаторна активност.

Лактоза

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, Ларп лактаза дефициенција, гликоза-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

Не е докажано дека употребата на карведилол кај пациенти со симптоматска конгестивна срцева слабост го намалува mortalitetot.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Фармакокинетски интеракции

Ефекти на карведилол врз фармакокинетиката на други лекови

Карведилол е супстрат како и инхибитор на П-гликопротеините. Поради тоа, биорасположивоста на лековите кои ги пренесува П-гликопротеинот може да се зголеми кога се употребуваат истовремено со карведилол. Додатно, индукторите или инхибиторите на Р-гликопротеинот може да ја променат биорасположивоста на карведилол.

Дигоксин: Во одредени студии кај здрави особи и пациенти со срцева инсуфициенција покажана е зголемена изложеност на дигоксин до 20%. Значително поголемо дејство е забележано кај машки пациенти во однос на женските пациенти. Затоа се препорачува следење на нивото на дигоксин во тек на воведување, прилагодување на дозата или прекин на лечењето со карведилол (види дел 4.4). Карведилол немал дејство врз дигоксин администриран интравенски.

Циклоспорин и такролимус: Две студии изведени кај пациенти со извршена трансплантација на бубрег или срце кои перорално примале циклоспорин покажале зголемување на концентрациите на циклоспорин во плазмата по започнување на терапија со карведилол. Изгледа дека карведилол ја зголемува изложеноста на циклоспорин применет по перорален пат за околу 10-20%. За да се задржи концентрацијата на циклоспорин во терапевтскиот ранг, кај овие пациенти, потребно е дозата на циклоспорин да се намали за околу 10-20%. Не е познат механизмот на интеракција, но може да има влијание врз инхибицијата на интестиналниот П-гликопротеин.

Како резултат на широка интериндивидуална варијабилност во нивото на циклоспорин се препорачува внимателно следење на концентрациите на циклоспорин по започнување на терапија со карведилол и дозата на циклоспорин соодветно да се прилагоди. Во случаи на интравенско администрирање на циклоспорин, не се очекува интеракција со карведилол.

Дејство на други лекови врз фармакокинетиката на карведилол

Инхибиторите, како и индукторите на изоензимите CYP2D6 и CYP2C9 можат стереоселективно да го променат системскиот и/или пресистемскиот метаболизам на карведилол и така да доведат до зголемување или намалување на концентрациите на R и S-карведилол во плазмата (видете дел 5.2). Примери за ваква појава се регистрирани кај пациенти или здрави испитаници, наведени во продолжението, но листата не е комплетна.

Рифампицин: Во испитувањето кое е спроведено кај 12 здрави испитаници, примената на рифампицин го намалила плазматското ниво на карведилол за околу 60% и бил забележано намалување на систолниот крвен притисок. Механизмот на оваа интеракција не е познат но можно е да биде поврзан со индукција на интестиналниот П-гликопротеин од рифампицин. Потребно е внимателно следење на бета-блокаторската активност кај пациенти кои истовремено примаат карведилол и рифампицин.

Амиодарон: In-vitro студија изведена со хумани хепатални микросоми покажала дека амиодарон и десетиламиодарон ја инхибираат оксидацијата на R и S-карведилол. Концентрација на R- и S-карведилол била значително зголемена за 2,2 пати кај пациенти со срцева слабост кои истовремено примале терапија со карведилол и амиодарон во споредба со пациенти кои примале карведилол како монотерапија. Ефектот на S-карведилол се препишува на десетиламиодарон, метаболит на амиодарон, кој е силен инхибитор на CYP2C9. Се препорачува следење на бета-блокаторската активност кај пациенти лекувани со комбинација на карведилол и амиодарон.

Флуоксетин и пароксетин: Во рандомизирано, вкрстено испитување во кое биле вклучени 10 пациенти со срцева инсуфициенција, истовремената употреба на флуоксетин, јак инхибитор на изоензимот CYP2D6, резултирала со стереоселективна инхибиција на метаболизмот на карведилол и просечно зголемување од 77% на вредностите на AUC (површината под крива) на R(+) енантиомерот и не статистички зголемување за 35% на S(-) енантиомер AUC во споредба со плацебо групата. Меѓутоа, не се регистрирани разлики во несаканите дејства, крвниот притисок ниту пулсот помеѓу тераписките групи. Ефектот на единечна доза на пароксетин, силен CYP2D6 инхибитор врз фармакокинетиката на карведилол била испитувана кај 12 здрави субјекти по еднократно перорално администрирана доза. И покрај значителното зголемување на степенот на експонираност на R и S-карведилол, кај овие здрави субјекти не се забележани клинички ефекти.

Фармакодинамски интеракции

Инсулин и перорални хипогликемици: Лековите со бета-блокаторно дејство можат да го зголемат ефектот за намалување на шеќерот во крвта на инсулинот и на пероралните хипогликемици. Знаците на хипогликемија можат да бидат прикриени или атенуирани (особено тахикардијата). Кај пациентите кои земаат инсулин или перорални хипогликемици, се препорачува редовно следење на глюкозата во крвта (види дел 4.4).

Лекови кои ги празнат депоата на катехоламини: Пациентите кои земаат лекови со бета блокаторно дејство и некој лек кој може да ги празни депоата на катехоламини (на пример, резерпин и инхибитори на моноамино оксидаза), треба внимателно да се следат за можни знаци на хипотензија и/или тешка брадикардија.

Дигоксин: Истовремената употреба на бета блокатори и дигоксин може да резултира со додатно продолжување на времето на атриовентрикуларната (AV) спроводливост (видете дел 4.4).

Недихидропиридински блокатори на калциумови канали или други антиаритмици:

Во комбинација со карведилол можно е зголемување на ризикот од пореметување на AV спроводливоста (види дел 4.4). Изолирани случаи на нарушувања во спроводливоста (ретко со компромитирана хемодинамика) се забележани кога карведилол е коадминистриран со дилтиазем. Како и со другите агенси со бета-блокирачки карактеристики, доколку карведилол се администрира перорално со не-дихидропиридински блокатори на калциумови канали од типот на верапамил или дилтиазем, амиодарон или други антиаритмици се препорачува следење на ЕКГ и крвниот притисок.

Клонидин: Истовремената администрација на клонидин со лекови кои имаат бета-блокаторно дејство може да ги потенцира ефектите на намалување на крвниот притисок и срцевиот ритам. Кога треба да се прекине истовремената терапија со лековите со бета-блокаторно дејство и клонидин, прво треба бета-блокаторите да се повлечат од терапијата. Терапијата со клонидин може да се прекине неколку дена подоцна преку постепено намалување на дозите.

Антихипертензивни: Како што е случај со другите лекови со бета блокаторна активност, и карведилол може да го потенцира дејството на другите лекови кои се даваат истовремено, а кои имаат антихипертензивно дејство (пр. антагонисти на алфа1-рецептори) или кои имаат хипотензија како дел од профилот на несакани дејства.

Анестетици: Потребен е внимателен мониторинг на виталните знаци во текот на анестезијата поради синергистичкото негативно инотропно дејство и хипертензивните ефекти на карведилол и анестетикот (видете дел 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs): Истовремената употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови и бета адренергични блокатори може да резултира со зголемување на крвниот притисок и со намалување на контролата на крвниот притисок.

Бета агонистички бронходилататори: Некардиоселективните бета блокатори ги попречуваат бронходилататорните ефекти на бета агонистичките бронходилататори.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема соодветно клиничко искуство од примена на карведилол кај бремени жени.

Студиите на животни не се доволни за да се проценат дејствата врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето и врз постнаталниот развој (види дел 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето.

Карведилол не треба да се користи за време на бременост освен ако потенцијалната корист не го надминува потенцијалниот ризик.

Бета-блокаторите ја намалуваат плаценталната перфузија што може да доведе до интраутерина фетална смрт и недоносеност и предвремено породување. Исто така, кај фетусот и новороденчето може да настанат несакани дејства (особено хипогликемија и брадикардија). Постои зголемен ризик за кардијални и пулмонални компликации кај новороденчето во постнаталниот период. Студиите на животни не покажале докази за тератогеност на карведилол (види дел 5.3).

Доење

Студиите на животни покажале дека карведилол и/или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко кај стаорци. Не е познато дали карведилол се излучува во мајчиното млеко кај луѓето. Сепак, најголем број од бета-блокаторите, особено соединенија со липофилен карактер преминуваат во млекото кај луѓето иако во различна мера. Според тоа, не се препорачува доење за време на употребата на карведилол.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се спроведени студии за испитување на дејствата на карведилол врз способноста за возење или ракување со машини.



Како и за другите лекови кои предизвикуваат промени во крвниот притисок, пациентите кои земаат карведилол треба да бидат предупредени да не возат или да управуваат со машини ако имаат вртоглавица или сродни симптоми. Ова посебно се однесува на почетокот на терапијата или кога се менува терапијата како и при истовремена употреба со алкохол.

4.8 **НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА**

Преглед на безбедносен профил

Фреквенцијата на несаканите реакции не зависи од дозата, освен за вртоглавица, визуелни нарушувања и брадикардија.

Табеларен приказ на несакани дејства

Ризикот од повеќето несакани реакции поврзани со карведилол е сличен за сите индикации.

Следниве несакани дејства биле пријавени кога се администрирал карведилол: Категориите на зачестеност се следни:

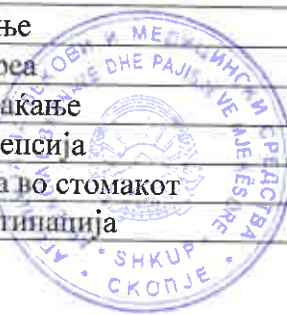
Фреквенциите на јавување на несаканите дејства се дефинирани на следниов начин:

- многу чести ($\geq 1/10$)
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- многу ретки ($< 1/10,000$)
- непознати (не може да се процени од расположивите податоци)

Табела 1: Несакани дејства на лекот

Систем орган класа	Несакани дејства	Зачестеност
Инфекции и инфестации	Пневмонија	Често
	Бронхитис	Често
	Инфекции на горните дишни патишта	Често
	Инфекција на уринарниот тракт	Често
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Анемија	Често
	Тромбоцитопенија	Ретко
	Леукопенија	Многу ретко
Нарушувања на имуниот систем	Пречувствителност (алергиски реакции)	Многу ретко
Пореметувања на метаболизмот и исхраната	Зголемување на телесна тежина	Често
	Хиперхолестеролемија	Често
	Отежната контрола на гликозата во крвта (хипергликемија, хипогликемија) кај пациенти со постоечки	Често

	дијабет	
<i>Психијатриски нарушувања</i>	Депресија, депресивно расположение	Често
	Нарушување на сонот	Помалку често
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>	Вртоглавица	Многу често
	Главоболка	Многу често
	Синкопа, пресинкопа	Често
	Парестезија	Помалку често
<i>Нарушување на очите</i>	Оштетување на видот	Често
	Намалено солзење (сувост на очите)	Често
	Иритација на очите	Често
<i>Заболувања на срцето</i>	Срцева слабост	Многу често
	Брадикардија	Често
	Хиперволемија	Често
	Преоптоварување со течности	Често
	Едем	Често
	Антриовентрикуларен блок	Помалку често
	Ангина пекторис	Помалку често
<i>Васкуларни пореметувања</i>	Хипотензија	Многу често
	Ортостатска хипотензија	Често
	Пореметувања на периферната циркулација (ладни екстремитети, периферно васкуларно заболување, влошување на интермитентна клаудикација и Reynaud-ов феномен)	Често
<i>Респираторни, торакални медијастинални пореметувања</i>	и	
	Хипертензија	Често
	Диспнеа	Често
	Белодробен едем	Често
	Астма кај предиспонирани пациенти	Често
	Назална конгестија, симптоми слични на грип	Ретко
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	Гадење	Често
	Дијареа	Често
	Повраќање	Често
	Диспепсија	Често
	Болка во стомакот	Често
	Констипација	Помалку



		Често
	Сува уста	Ретко
<i>Хепатобилијарни нарушувања</i>	Зголемено ниво на аланин аминотрансфераза (ALT), аспарат аминотрансфераза (AST) и гама глутамилтрансфераза (GGT)	Многу ретко
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	Реакции на кожата (пр. алергиски егзантем, дерматит, уртикарија, пруритус, кожни лезии слични на лишај), алопеција	Помалку често
<i>Нарушувања на мускулоскелетното и сврзно ткиво</i>	Болка во екстремитетите	Често
<i>Бубрежни и уринарни заболувања</i>	Слабост на бубрезите и абнормалности во функцијата на бубрезите кај пациенти со дифузно васкуларно заболување и/или постоечка бубрежна инсуфициенција	Често
	Нарушување на мокрењето	Ретко
	Уринарна инконтиненција кај жени	Многу ретко
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките</i>	Еректилна дисфункција	Помалку често
<i>Опити нарушувања и состојби на местото на администрање</i>	Астенија (замор)	Многу често
	Едем	Често
	Болка	Често

Опис на индивидуални несакани дејства

Зачестеноста на несаканите реакции не зависи од дозата, со исклучок на вртоглавица, абнормалности во видот и брадикардија. Симптомите како зашемееност, синкопа, главоболка и астенија се вообичаено благи и настануваат на почетокот на терапијата.

Кај пациенти со конгестивна срцева слабост, влошување на срцевата слабост и ретенција на течности можат да настанат симптомите при зголемување на дозата на карведилол (видете дел 4.4).

Срцева слабост е често пријавувано несакано дејство и кај плацебо групата и кај пациентите третирани со карведилол (14,5% и 15,4%), соодветно, кај пациенти со лево вентрикуларна дисфункција по акутен миокарден инфаркт.

Реверзибилно влошување на бубрежната функција било забележано при терапија со карведилол кај пациенти со хронична срцева слабост со низок крвен притисок, исхемична срцева болест и дифузно васкуларно заболување и/или постоечка ренална инсуфициенција (види дел 4.4).

Следниве несакани дејства се забележани при употреба на карведилол во пост-маркетинг периодот. Поради тоа што овие податоци биле добиени од популација со непозната големина, не е секогаш можно со сигурност да се процени нивната зачестеност и/или да се потврди причинско-последична врска со употребата на лекот:

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Како класа, блокаторите на бета-адренергичните рецептори може да предизвикаат појава на латентен дијабетес, да биде влошен манифестираниот дијабетес, а контрарегулацијата на гликозата во крвта треба да се инхибира.

Психијатриски нарушувања

Карведилол може да предизвика халуцинации.

Срцеви нарушувања

Синусниот застој може да се појави кај предиспонирани пациенти (на пр. постари пациенти или пациенти со веќе постоечка брадикардија, синусен јазол дисфункција или атриовентрикуларен блок).

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Тешки кожни несакани реакции (Токсична епидермална некролиза, Стивенс-Џонсон синдром (види дел 4.4)).

Хиперхидроза.

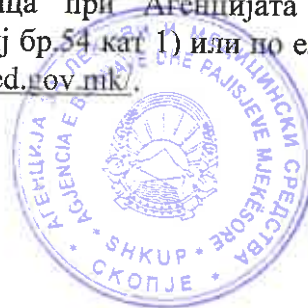
Бубрежни и уринарни нарушувања

Карведилол може да предизвика уринарна инконтиненција кај жените која се повлекува по прекинот на лекот.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ



Симптоми и знаци

Во случај на предозирање може да се јават тешка хипотензија, брадикардија, срцева слабост, кардиоген шок и срцев застој. Можат да настанат и респираторни проблеми, бронхоспазам, повраќање, нарушување на свеста и генерализирани конвулзии.

Терапија

Пациентите треба да се следат поради можност од појава на горе наведените знаци и симптоми и да се интервенира во согласност со проценката на лекарот кој ја води болеста и во согласност со стандарната пракса за пациенти предозирани со бета-блокатори (пример атропин, трансвенозен пејсинг, глукагон, инхибитор на фосфодиестераза како амринон или милринон, бета-симпатомиметици).

Гастрична лаважа или индуцирано повраќање може да бидат корисни во првите неколку часа по ингестија.

Во случаи на тешко предозирање проследено со шок, мора да се продолжи со супортивна терапија која овде е објаснета доволно долг период, т.е. додека пациентот не се стабилизира, бидејќи треба да се очекува пролонгирање на полуживотот на елиминација и редистрибуција на карведилол од подлабоките делови.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Блокатори на алфа и бета адренергичните рецептори.

АТС-код: C07AG02.

Механизам на дејство

Карведилол, расемична мешавина од два енантиомери (R- и S-карведилол), е повеќекратен алфа- и бета-адренергичен рецептор блокатор. Блокадата на бета-адренергичните рецептори е поврзана со S-енантиомерот и неселективна за бета 1- и бета 2-адренорецептори, додека двата енантиомери ги имаат истите блокирачки својства специфични за алфа1-адренергичните рецептори. На повисоки концентрации, карведилол исто така има слаба до умерена активност на блокирање на калциумовите канали. Тоа нема внатрешна симпатомиметичка активност и (како пропранолол) има својства за стабилизирање на мембраната.

Фармакодинамски ефекти

Карведилол го намалува периферниот васкуларен отпор со селективна блокада на алфа 1-адренорецепторите. Преку неговото бета-блокирачко дејство, карведилол го потиснува системот ренин-ангиотензин-алдостерон, намалувајќи го ослободувањето на ренин и создавајќи ретко задржување на течности. Го ублажува зголемувањето на крвниот притисок предизвикано од фенилефрин, агонист на алфа1-адренорецептор, но не кои се индуцирани од ангиотензин II. Активноста на блокирање на калциумовите

каналите на Карведилол може да го зголеми протокот на крв во одредени делови од васкуларниот систем како што е кожна циркулација.

Карведилол има заштитни ефекти на органите, што веројатно е барем делумно резултат на дополнителните својства надвор од неговите адренергични дејство на блокада на рецепторите. Има моќни антиоксидантни својства поврзани со двата енантиомери, претставува чистач на реактивни радикали на кислород и има антипролиферативно дејство врз човечките васкуларни мазните мускулни клетки. Карведилол нема негативно влијание врз липидниот профил.

Клиничка ефикасност и безбедност

Клиничките студии покажале дека рамнотежата на вазодилатација и бета-блокада обезбедена од карведилол резултира со следниве ефекти:

Хипертензија

Карведилол го намалува крвниот притисок кај хипертензивните пациенти со бета-блокада и алфа 1-посредувана вазодилатација, без истовремено зголемување на вкупниот периферен отпор, како што е забележано со чисти бета-блокатори. Срцевиот ритам е малку намален.

Бубрежниот проток на крв и бубрежната функција се одржуваат. Се покажало дека карведилол го одржува волуменот на ударот и го намалува вкупниот периферен број отпори, без да се загрози снабдувањето со крв до различни органи и делови од васкуларниот систем на пр. бубрези, скелетни мускули, подлактиците, нозете, кожата, мозокот или каротидната артерија. Постои намалена инциденца на студени екстремитети и ран замор за време на физичка активност.

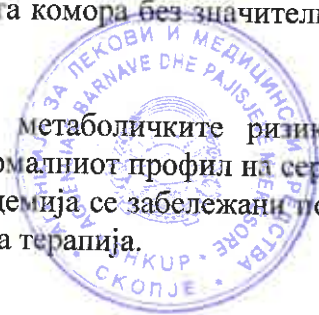
Хипертензивни пациенти со бубрежно оштетување

Неколку отворени студии покажале дека карведилол е ефикасен кај пациенти со ренална хипертензија, хронична бубрежна инсуфициенција, на хемодијализа или по бубрежна трансплантација. Карведилол предизвикува постепено намалување на крвниот притисок при дијализа и денови без дијализа, а ефектите за намалување на крвниот притисок се споредливи со оние забележани кај пациенти со нормална бубрежна функција.

Стабилна ангина пекторис

Кај пациенти со стабилна ангина, Карветренд покажа антиисхемична (подобро вкупно време на вежбање, време до 1 mm ST сегмент депресија и време до ангина) и анти-ангинални својства кои биле задржани за време на долготраен третман. Акутните хемодинамските студии покажале дека карведилол значително ја намалува побарувачката на миокарден кислород и симпатична прекумерна активност и го намалува и срцевото предоптоварување (притисокот во пулмоналната артерија и притисокот на пулмоналниот капиларен клин) и после оптоварување (вкупен периферен отпор) со последователно подобрување на систолната и дијастолната функција на левата комора без значителни промени во срцевиот минутен волумен

Карветренд нема негативно влијание врз метаболичките ризик фактори на коронарна срцева болест. Не го нарушува нормалниот профил на серумски липиди и кај хипертензивните пациенти со дислипидемија се забележани поволни ефекти врз серумските липиди по шест месеци орална терапија.



Во две студии, Карветренд 25 mg бил споредуван со други антиангинални медицински производи со препознаена вредност кај пациентите со хронична стабилна ангина при напор. Режимите на дозирање кои биле избрани биле оние кои се широко користени во клиничката пракса. И двете испитувањата имале двојно слеп, паралелен групен дизајн. Примарната цел била вкупното време на вежбање (TET).

Број на извештај	Контрола (доза)	Број на пациенти карведилол/компараторен лек	Времетраење на третман
060	Верапамил (120 mg t.i.d.)	126/122	12 недели
-61	ISDN s.r. (40 mg b.i.d.)	93/94	12 недели

Резултатите од двете испитувања јасно покажале дека за TET на најниските нивоа на лекот во крвта по 12 недели терапија нема статистички значајна разлика помеѓу групите за третман. Сепак, стапките на ризик добиени од пропорционалноста на Кокс моделот на опасност покажале тренд во корист на карведилол, што покажува дека во просек карведилол бил 114% подеднакво ефикасен како верапамил (90% CI: 85-152%) и 134% ефективни како ISDN (90% CI: 96-185%). Ова исто така важи и за време до ангина (TTA) и Депресија на ST-сегментот (TST) на дното. Зголемувањето на TET било околу 50 секунди во сите групи; подобрувањата за TTA и TST биле околу 30 секунди, што е клинички релевантно.

Во студијата 060, мерењата на податоците од Холтер од 48 часа покажале намалување на бројот и времетраењето на ST-сегментот депресији (тивка миокардна исхемија) во двете третмански групи. Карведилол, исто така, ги намалил предвремените атријални и вентрикуларни контракции (PAC, PVC), двојки и трчање.

Хронична срцева слабост

Карведилол значително ја намалува смртноста и хоспитализацијата и ги подобрува симптомите и функцијата на левата комора кај пациентите со исхемична или неисхемична хронична срцева слабост. Ефектот на карведилол зависи од дозата.

Пациенти со хронична срцева слабост со бубрежно оштетување

Карведилол го намалува морбидитетот и морталитетот кај пациентите на дијализа со дилатациона кардиомиопатија, како и смртноста од сите причини, кардиоваскуларна смртност и смртност од срцева слабост или прва хоспитализација кај пациенти со срцева слабост со блага до умерена хронична бубрежна болест која не зависи од дијализа. Мета-анализа на плацебо-контролирани клинички испитувања вклучувајќи голем број на пациенти (> 4.000) со лесна до умерена хронична бубрежна болест подржува третман со карведилол кај пациенти со лево вентрикуларна дисфункција со или без симптоматска срцева слабост за да се намалат стапките на сите причини за смртност, како и настани поврзани со срцева слабост.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на карведилол кај деца и адолесценти не е утврдена

поради ограничениот број и големина на студиите. Достапните студии се фокусираат на третман на педијатриска срцева слабост што се разликува од болеста кај возрасните во споредба со карактеристиките и етиологијата. Поради малиот број учесници во споредба со студиите кај возрасните и општиот недостаток на оптимална шема за дозирање за деца и адолесценти, достапните податоци не се доволни за да се утврди педијатрискиот безбедносен профил за карведилол.

Карведилол е вазодилатирачки не-селективен бета-блокатор. Вазодилатацијата првенствено се пренесува преку антагонизмот на α_1 рецепторот.

Карведилол преку вазодилатацијата го намалува периферниот васкуларен отпор и по пат на бета блокада го супримира системот ренин-ангиотензин-алдостерон. Активноста на ренин во плазма е намалена, и ретко доаѓа до задржување на течности.

Некои од ограничувањата на традиционалните бета-блокатори не се исти како бета-блокаторите со вазодилатирачко дејство, како што е карведилол.

Карведилол нема интринзична симпатомиметична активност, и слично на пропранолол, има стабилизирачко дејство на мембраната.

Клиничките испитувања на мембраната покажале дека рамнотежата меѓу вазодилатацијата и бета-блокаторите која се постигнува со карведилол доведува до следниве дејства.

- Кај хипертензивни пациенти, намалувањето на крвниот притисок не е поврзано со истовремено зголемување на вкупниот периферен отпор, кој што е забележан кај бета-блокаторите. Пулсот е благо намален. Се одржува протокот на крвта низ бубрезите и бубрежната функција. Исто така се одржува и периферниот проток, така да ретко доаѓа до појава на ладни екстремитети (кои инаку често се јавуваат кај лековите со бета-блокаторска активност).
- Кај пациентите со дисфункција на левата комора или хронична срцева слабост, карведилол покажал позитивно дејство на хемодинамиката и подобрување на лево вентрикуларната ејекционата фракција и големина.

Клиничка ефикасност

Ренални оштетувања

Неколку отворени студии покажале дека карведилол е ефикасен лек кај пациенти со ренална хипертензија. Истото важи и за пациенти со хронична бубрежна слабост или пациенти кои се на хемодијализа или пациенти по трансплантација на бубрег. Карведилол предизвикува постепено намалување на крвниот притисок и во деновите кога се врши дијализа и во деновите кога нема дијализа, а ефектите на снижување на крвниот притисок се споредливи со ефектите кај пациенти со нормална функција на бубрезите.

Врз основа на резултатите добиени од споредбени испитувања кај пациенти на хемодијализа, заклучено е дека карведилол е поефикасен од блокаторите на калциумови канали и подобро се толерира.

Карведилол го намалува морбидитетот и морталитетот кај пациенти на дијализа со

дилатирана кардиомиопатија. Мета-анализи од плацебо-контролирани клинички испитувања кои вклучуваат голем број на пациенти (>4000) со блага до умерена хронична болест на бубрезите зборуваат во прилог на употреба на карведилол кај пациенти со дисфункција на лева комора со или без симптоматска слабост на срцето со цел намалување на смртноста од било која причина како и несаканите реакции поврзани со инсуфициенцијата на срцето.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

По перорално администрирање на карведилол во облик на капсули од 25 mg на здрави лица, истиот се апсорбира брзо со максимална концентрација во плазмата C_{max} од 21 mg/L постигната по околу 1,5 час (t_{max}). Вредностите на C_{max} се во линеарна зависност од дозата. По перорално администрирање, карведилол е подложен на обемен првичен метаболизам кој резултира со апсолутна биорасположливост од околу 25% кај здрави машки лица. Карведилол е рацемат и неговиот S-(-)енантиомер изгледа се метаболизира побрзо од R-(+) енантиомерот, покажувајќи апсолутна орална биорасположливост од 15% во споредба со 31% во корист на R-(+) енантиомерот. Максималните концентрации на R-карведилол во плазмата се приближно два пати повисоки од оние на S-карведилол.

Ин витро студиите покажале дека карведилол е супстрат на efflux транспортер Р-гликопротеин. Улогата на Р-гликопротеинот во биорасположливоста на карведилол била потврдена и во ин виво студии кај здрави лица.

Храната не ја афектира биорасположливоста или максималната серумска концентрација иако времето да се посигне максимална серумска концентрација е одложено.

Дистрибуција

Карведилол е изразито липофилно соединение кое приближно 95% се врзува за плазматските протеини. Волуменот на дистрибуција изнесува околу 1,5-2 l/kg.

Биотрансформација

Кај луѓето, карведилол интензивно се метаболизира во црниот дроб по пат на оксидација и конјугација во различни метаболити кои се елиминираат главно преку жолчката. Ентерохепаталната циркулација на испитуваната супстанца е прикажана кај животни.

Деметилацијата и хидроксилацијата во фенолниот прстен произведуваат три метаболити со активност на блокирање на бета-адренергичните рецептори. Врз основа на претклиничките студии, метаболитот на 4'-хидрокси-фенол е приближно 13 пати посилен од карведилол за бета-блокада. Во споредба со карведилол, трите активни метаболити покажуваат слаба вазодилатациона активност. Кај луѓето, концентрациите на трите активни метаболити се околу 10 пати помали од оние на матичната супстанција. Два од хидрокси-карбазол метаболитите на карведилол се исклучително моќни антиоксиданси, демонстрирајќи 30 до 80 пати поголема моќност отколку карведилол.

Фармакокинетичките студии кај луѓето покажале дека оксидативниот метаболизам на карведилол е стереоселективен. Резултатите од една ин витро студија укажуваат на тоа дека во процесот на оксидација и хидроксилација можеби се вклучени различни цитохром Р450 изоензими вклучувајќи ги CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1,

CYP2C9 како и CYP1A2.

Студиите изведени кај здрави доброволци и кај пациенти покажале дека R-енантиомерот е предоминантно метаболизиран со CYP2D6. S-енантиомерот во најголем дел е метаболизиран со CYP2D6 и CYP2C9.

Генетски полиморфизам

Резултатите од клинички студии во фармакокинетика спроведени врз луѓе покажале дека CYP2D6 игра најважна улога во метаболизмот на R и S карведилол. Како последица, плазма концентрациите на R и S карведилол се зголемуваат кај бавни CYP2D6 метаболизери. Важноста на CYP2D6 генотипот во фармакокинетиката на R и S карведилол била потврдена во популациони студии на фармакокинетиката, додека други студии не го потврдиле ова гледиште. Заклучено е дека CYP2D6 генетски полиморфизам може да има ограничено клиничко значење.

Елиминација

По еднакратна перорално администрирана доза на карведилол од 50mg, околу 60% се секретирани во жолчката и се елиминирани со фецесот во облик на метаболити во рок од 11 дена. По еднакратна перорална доза, само околу 16% се екскретирани преку урината во облик на карведилол или негови метаболити. Уринарната екскреција на непроменет лек изнесува помалку од 2%. По интравенска инфузија во доза од 12,5 mg кај здрави доброволци, клиренсот на карведилол од плазмата постигнува околу 600 ml/минута и полуживотот на елиминација околу 2,5 часа. Полу-животот на елиминација на капсула од 50 mg утврден кај истите индивидуи изнесувал 6,5 часа што реално кореспондира со полу-животот на апсорпција од капсулата. По перорално администрирање, вкупниот телесен клиренс на S-карведилол е приближно два пати поголем од оној на R-карведилол.

Специјални популации

Постари лица: Возраста нема статистички значаен ефект врз фармакокинетиката на карведилол кај хипертензивните пациенти.

Педијатриска популација: клиренсот прилагоден според тежината кај децата и адолесцентите е значително поголем отколку кај возрасните.

Хепатално оштетување: во една студија кај пациенти со цироза на црниот дроб, биорасположивоста на карведилол била четири пати поголема и максималното ниво во плазмата било пет пати повисоко отколку кај здравите субјекти.

Бубрежно оштетување: бидејќи карведилол примарно се излачува преку фецесот, значителна акумулација кај пациенти со бубрежно оштетувањето е малку веројатно. Кај пациенти со хипертензија и ренална инсуфициенција, областа под кривата на ниво на плазматско време, полуживотот на елиминација и максималната концентрација во плазмата не се менуваат значително. Бубрежната екскреција на непроменетиот лек се намалува кај пациенти со бубрежна инсуфициенција; сепак промените во фармакокинетските параметри се скромни.

Карведилол не се елиминира за време на дијализата бидејќи не ја преминува мембраната за дијализа, веројатно поради неговиот висок степен на врзување на

плазма протеини.

Срцева слабост: во студија на 24 јапонски пациенти со срцева слабост, клиренсот на R- и S-карведилол бил значително помал отколку што бил претходно проценет кај здрави волонтери. Овие резултати сугерираат дека фармакокинетиката на R- и S-карведилол е значително променета од срцева слабост кај јапонските пациенти.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА

Неклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, повторени дози токсичност, генотоксичност и канцероген потенцијал.

Нарушување на плодноста.

Употребата на карведилол кај возрасни женски стаорци во токсични дози (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 пати повеќе од MRHD) резултирала со оштетување на плодноста (лошо парење, помалку корпора лутеа и помалку импланти).

Тератогеност

Нема докази од студии на животни дека карведилол има некакви тератогени ефекти.

Ембриотоксичност

Ембриотоксичноста била забележана само по големи дози кај зајаци. Дозите > 60 mg/kg (> 30 пати повеќе од MRHD) предизвикале одложувања во физичките раст/развој на потомството. Имало ембриотоксичност (зголемени смртни случаи по имплантација), но немало малформации кај стаорци и зајаци во дози од 200 mg/kg и 75 mg/kg, соодветно (38 до 100 пати на MRHD). Релевантноста на овие наоди за луѓето е неизвесна. Дополнително, студиите на животни покажале дека карведилол ја преминува плацентарната бариера и затоа треба да се имаат на ум и можните последици од алфа- и бета-блокадата кај човечкиот фетус и новороденчето (исто така видете дел 4.6).

Накратко, ефектите во неклиничките студии биле забележани само при изложеност што се сметала за доволно поголема од максималната човечка изложеност што укажува на мала важност за клиничката употреба (види дел 4.6)

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

микростална целулоза; лактоза хидрат; хидроксипропилцелулоза; пченкарен скроб; талк; силициум диоксид, колоиден безводен; магнезиум стеарат.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.



6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува во оригиналното пакување.

Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

- CARVETREND 3,125 mg таблети: 28 таблети во (PVC/PVDC//Al) блистер
- CARVETREND 6,25 mg таблети: 28 таблети во (PVC/PVDC//Al) блистер
- CARVETREND 12,5 mg таблети: 28 таблети во (PVC/PVDC//Al) блистер
- CARVETREND 25 mg таблети: 28 таблети во (PVC/PVDC//Al) блистер

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТпаЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Нема посебни барања

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

Ул.Наум Наумовски-Борче Бр.40, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

КАРВЕТРЕНД 3,125 mg таблети: 11-9941/3 од 11.04.2016

КАРВЕТРЕНД 6,25 mg таблети: 11-9942/2 од 11.04.2016

КАРВЕТРЕНД 12,5 mg таблети: 11-9943/2 од 11.04.2016

КАРВЕТРЕНД 25 mg таблети: 11-9944/2 од 11.04.2016

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

02.2011; 04.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2025 година

