

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Код на търговския продукт - Приложение 1
Към Рег. № 20020715/16/17
Разрешение № 37906-8 29-09-2013
Специфика №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еналаприл-Чайкафарма 5 mg таблетки.
Еналаприл-Чайкафарма 10 mg таблетки.
Еналаприл-Чайкафарма 20 mg таблетки.

Enalapril-Tchaikapharma 5 mg tablets
Enalapril-Tchaikapharma 10 mg tablets
Enalapril-Tchaikapharma 20 mg tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg, 10 mg или 20 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*) като активна съставка.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка 5 mg таблетка съдържа 232,0 mg лактоза монохидрат.
Всяка 10 mg таблетка съдържа 142,0 mg лактоза монохидрат.
Всяка 20 mg таблетка съдържа 284,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Таблетка 5 mg: розова, мозаична, кръгла, плоска таблетка с фасета, шампована с "ELP 5" от едната страна и с делителна черта от другата.

Таблетка 10 mg: кафеникаво-розова, мозаична, кръгла, плоска таблетка с фасета, шампована с "ELP 10".

Таблетка 20 mg: сивкаво-виолетова, мозаична, кръгла, плоска таблетка с фасета, шампована с "ELP 20".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на хипертония.
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.
- Профилактика на симптоматична сърдечна недостатъчност при асимптомни пациенти с дисфункция на лява камера (фракция на изтласкване $\leq 35\%$).

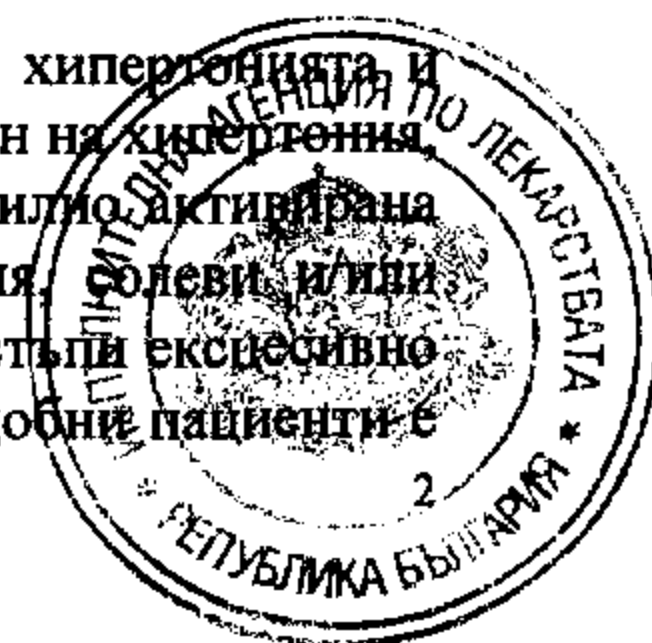
4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата се определя индивидуално в зависимост от състоянието на пациента (вж. точка 4.4) и повлияването на артериалното налягане.

Хипертония:

Началната доза е 5 mg до максимално 20 mg в зависимост от степента на хипертонията и състоянието на пациента. Еналаприл се приема веднъж дневно. При лека степен на хипертония препоръчителната начална доза е 5 до 10 mg дневно. При пациентите със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. реноваскуларна хипертония, солеви и/или обемен дефицит, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да настъпи експресивно понижаване на кръвното налягане след приложение на първата доза. При подобни пациенти е



препоръчително началната доза да бъде 5 mg или по-малко и започването на терапията да става под медицински контрол.

В случай на предхождащо лечение с високи дози диуретици може да настъпи обемен дефицит и да се появи симптоматична хипотония след приема на първата доза еналаприл. При такива пациенти е препоръчително началната доза да е ≤ 5 mg. Ако е възможно, диуретичната терапия трябва да се преустанови 2-3 дни преди началното приложение на еналаприл. Необходимо е да бъдат мониторираны бъбречната функция и серумния калий.

Обичайната поддържаща доза е 20 mg дневно. Максималната поддържаща доза е 40 mg дневно.

Хронична сърдечна недостатъчност/асимптомна дисфункция на лявата камера:

При лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност еналаприл се използва като допълнение към диуретици и където е подходящо към дигиталис или бета-блокери. Началната доза при пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност или асимптомна дисфункция на лявата камера е 2,5 mg веднъж дневно и тя трябва да се прилага под строг медицински контрол за оценка на началния ефект върху кръвното налягане. При отсъствие на симптоматична хипотония или след ефективното ѝ овладяване, след започване на терапията с еналаприл при сърдечна недостатъчност, дозата трябва да се увеличава постепенно до достигане на обичайна поддържаща доза от 20 mg, приемана еднократно или разделена на два приема според поносимостта на пациента. Това титриране на дозата е препоръчително да се прави в рамките на две до четири седмици. Максималната доза е 40 mg дневно, разделена в два приема.

Препоръчителен режим на титриране на еналаприл при пациенти със сърдечна недостатъчност/асимптомна дисфункция на лява камера.

Седмица	Доза mg на ден
Седмица 1	Ден 1 до 3: 2,5 mg дневно* еднократно Ден 4 до 7: 5 mg дневно в два отделни приема
Седмица 2	10 mg еднократно дневно или в два отделни приема
Седмица 3 и 4	20 mg еднократно дневно или в два отделни приема

*Специално внимание трябва да се обърне на пациенти с увредена бъбречна функция или приемащи диуретици (вж. точка 4.4)

Артериалното налягане и бъбречната функция трябва да се проследяват внимателно както преди, така и след започване на лечението с еналаприл (вж. точка 4.4), поради съобщения за развитие на хипотония и (по-рядко) на последваща бъбречна недостатъчност. При пациенти, лекувани с диуретици, по възможност дозата на диуретика трябва да се намали още преди започване на терапията с еналаприл. Появата на хипотония след прилагането на начална доза еналаприл не означава, че хипотония ще възникне при по-нататъшна терапия с еналаприл и не налага прекратяване на започнатото лечение. Необходимо е също така да бъдат проследявани нивото на серумния калий и бъбречната функция.

Дозирание при бъбречна недостатъчност:

При пациенти с увредена бъбречна функция терапията трябва да започва с по-ниска доза и/или при удължени интервали между приемите, като това се съобразява с креатининовия клирънс и се провежда при чест физикален и лабораторен контрол.

Креатининов клирънс ml/ min	Начална дневна доза mg/ден
< 80 > 30 ml/ min	5-10 mg
< 30 > 10 ml/ min	2,5 mg
< 10 ml/ min	2,5 mg в дните на диализа*

*Вж. 4.4. Еналаприл се отстранява чрез диализа. Дозата през дните без хемодиализа трябва да се адаптира в зависимост от промените в кръвното налягане.



Приложение при пациенти в старческа възраст:

Дозата трябва да е в съответствие с бъбречната функция на пациентите в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Приложение в педиатрията:

Има ограничен опит от клинични изпитвания с приложение на еналаприл при педиатрични пациенти с хипертония (вж. 4.4, 5.1 и 5.2).

При пациенти, които могат да поглъщат таблетки, дозата трябва да се определя индивидуално според профила на пациента и отговора на кръвното налягане. Препоръчителната начална доза е 2,5 mg при пациенти с тегло от 20 до < 50 kg и 5 mg при пациенти с тегло \geq 50 kg. Еналаприл се прилага веднъж дневно. Дозата трябва да се коригира спрямо нуждите на пациента до максимално 20 mg дневно при пациенти с тегло от 20 до < 50 kg и до 40 mg при пациенти с тегло \geq 50 kg (вж. точка 4.4).

Еналаприл не се препоръчва при новородени и при деца със степен на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1,73 m², поради липса на данни за ефективност и безопасност при тази група пациенти.

Начин на приложение:

Тъй като абсорбцията на таблетките еналаприл не се повлиява от приема на храна, те могат да се назначават преди, по време или след хранене.

4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към еналаприл, към някои от помощните вещества или към други ACE инхибитори;
- Анамнеза за ангионевротичен едем, свързан с предхождащ прием на ACE инхибитор;
- Вроден или идиопатичен ангиоедем;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.4 и 4.6);
- Едновременната употреба на Еналаприл-Чайкафарма с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония е наблюдавана рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При хипертоници, получаващи еналаприлов малеат, хипотония е по-вероятно да се появи, ако пациентите са с намален обем на кръвта, например при диуретична терапия, диета с ограничаване на готварската сол, хемодиализа, диария или повръщане (вж. точки 4.5 и 4.8). Симптоматична хипотония е наблюдавана и при пациенти със сърдечна недостатъчност със или без съпътстваща бъбречна недостатъчност. Симптоматична хипотония е по-вероятно да се появи при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, както и да бъде обусловена от високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. Поради риск от внезапен рязък спад на артериалното налягане при тези групи пациенти, терапията трябва да започне под лекарско наблюдение и пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно при промени в дозата на еналаприл и/или на диуретика. Подобен подход трябва да се предприема и при пациенти, страдащи от исхемична болест на сърцето или мозъчносъдова болест, при които резкият спад на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или до мозъчносъдов инцидент.

В случай на поява на рязък спад на кръвното налягане е необходимо пациентът да се постави в хоризонтално положение и при нужда да се приложи интравенозно физиологичен разтвор.



Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за продължаване на лечението с еналаприл в адекватна доза след нормализиране на кръвното налягане.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, е възможно допълнително понижаване на кръвното налягане след приложение на еналаприлов малеат. Този ефект може да се очаква и обичайно не е причина за прекратяване на терапията. Ако такава хипотония стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата и/или прекратяване на приема на диуретик и/или еналаприл.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не бива да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Аортна или митрална клапна стеноза/хипертрофична кардиомиопатия

Както всички вазодилататори, АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с обструкция на клапния и изходния кръвоток на лява камера, като не е желателно тяхното приложение при кардиогенен шок и при хемодинамично значима обструкция.

Увредена бъбречна функция

В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 ml/min) първоначалната дозировка на еналаприл трябва да се коригира в съответствие с креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2) и след това според индивидуалния отговор на пациента към лечението. Рутинно наблюдение на калий и креатинин са част от стандартната медицинска практика при тези пациенти.

Бъбречна недостатъчност, свързана с употреба на еналаприл, е била съобщена най-вече при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия. Ако се разпознае своевременно и се лекува по подходящ начин, бъбречната недостатъчност, свързана с лечение с еналаприл, обикновено е обратима.

Възможно е повишение на кръвната урея и креатинина в кръвта при хипертоници с предшестващо, но неизявено бъбречно увреждане, което се среща по-често, ако еналаприл се прилага съвместно с диуретик. При тези пациенти е възможно да се наложи намаляване дозата на еналаприл и/или преустановяване на диуретичната терапия. Възможността да се наблюдава тази ситуация е по-висока при неизявена стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4, Реновазална хипертония)

Реновазална хипертония

Съществува повишен риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациентите с билатерална артериална бъбречна стеноза или артериална стеноза на единствен функциониращ бъбрек бъдат лекувани с АСЕ инхибитори. Загуба на бъбречната функция може да настъпи дори при минимални промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

Бъбречна трансплантация

Няма опит по отношение приложението на еналаприл при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. По тази причина лечение с еналаприл не се препоръчва.



Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, приемащи АСЕ инхибитори, които развиват иктер или изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да преустановят приема на АСЕ инхибитора и да получат подходящо медицинско проследяване.

Неутропения/агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са докладвани при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропенията се развива рядко. Еналаприл трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако е налице предварително увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в редки случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако еналаприл се използва при тези пациенти, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитите) и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция.

Свръхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса е наблюдаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително и еналаприлов малеат. Това може да се получи по всяко време на лечението. В подобни случаи приемът на еналаприлов малеат следва да се прекрати незабавно и се прилага подходяща терапия и проследяване до пълно изчезване на симптомите. Дори в случаите на ограничен оток само на езика, без респираторен дистрес, при пациентите може да се налага продължително наблюдение, тъй като лечението с антихистамин и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Има съобщения за много редки фатални случаи на ангиоедем, асоцииран с ларингеален едем или едем на езика. При пациенти със засягане на езика, глотиса или ларинкса има по-голяма вероятност от обструкция на дихателните пътища, особено при тези, които са претърпели хирургична белодробна операция.

При оток с ангажиране на езика, глотиса или ларинкса е необходима незабавна терапия: подкожно приложение на адреналин разтвор 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или предприемане на необходимите мерки за освобождаване на дихателните пътища.

В сравнение с пациентите от бялата раса, чернокожите пациенти имат по-висока честота на ангиоедем при прием на АСЕ инхибитори.

Пациенти с минала анамнеза за ангиоедем, без връзка с АСЕ инхибиторна терапия, следва да се считат за лица с повишен риск за ангиоедем, докато получават АСЕ инхибитор (вж. също 4.3.).

Анафилактоидни реакции при десенсибилизация. В редки случаи е установено, че пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, са преживели животозастрашаващи анафилактоидни реакции по време на десенсибилизираща терапия с humenoptera. Временно прекратяване на терапията с АСЕ инхибитор, предхождащо всяка десенсибилизация, може да помогне за предотвратяването на подобни реакции.

Анафилактоидни реакции при LDL афереза

Рядко пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции по време на LDL (Low Density Lipoproteins – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат. Тези реакции се избягват чрез временно прекъсване на терапията с АСЕ инхибитори преди всяка афереза.



Пациенти на хемодиализа

Анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, подложени на диализа с high-flux мембрани (включително AN69) и лекувани същевременно с ACE инхибитори. При тези пациенти би трябвало да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или друг клас антихипертензивни средства.

Хипогликемия

Пациентите с диабет, лекувани с перорални хипогликемизиращи средства или инсулин, трябва да бъдат внимателно проследени по отношение на гликемичния контрол през първия месец от комбинираната терапия с ACE инхибитор (вж. точка 4.5).

Кашлица

Непродуктивна, персистираща кашлица е докладвана при употреба на ACE инхибитор, която изчезва след прекратяване на терапията. Кашлица, предизвикана от ACE инхибитори, трябва да се има предвид в диференциалната диагноза.

Хирургия/анестезия

Възможна е появата на хипотония при пациенти, подложени на големи хирургични интервенции и лекувани с еналаприл. Това се дължи на блокиране на вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин по време на големи хирургични операции и/или провеждането на анестезия с медикаменти, които могат да предизвикат хипотония. При настъпила хипотония по този механизъм тя може да се коригира с увеличаване на обема.

Хиперкалиемия

Повишаване на серумния калий е наблюдавано при пациенти, лекувани с някои ACE инхибитори, включително еналаприл. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст над 70 години, захарен диабет, интеркурентни заболявания и особено при дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (например хеларин). Използването на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушение на бъбречната функция може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако едновременната употреба на посочените субстанции е наложителна, те трябва да се използват внимателно при редовен контрол на серумния калий (вж. точка 4.5)

Литий

Комбинирането на литий и еналаприл по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Етнически различия

Както и останалите ACE инхибитори, еналаприл е по-слабо ефективен за понижаването на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи, най-вероятно поради високата честота на разпространение на нискоренинова хипертония при чернокожите.

Педиатрична употреба

Има ограничен опит по отношение на ефективността и безопасността при приложение на деца с хипертония, на възраст > 6 години, и никакъв опит при останалите показания. Налични са ограничени фармакокинетични данни при деца на възраст над 2 месеца (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2). Не се препоръчва употребата на еналаприл при деца с диагнози, различни от хипертония. Еналаприл-Чайкафарма не се препоръчва при новородени и при деца със степен на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1.73 m² (вж. точка 4.2).



Бременност и кърмене

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Ако все пак терапията с АСЕ инхибитор се смята за наложителна, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Лактоза

Еналаприл-Чайкафарма съдържа лактоза и не трябва да се използва при пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

Калий-губещият ефект на тиазидните диуретици се намалява от ефекта на АСЕ инхибитора. Използването на калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи солеви заместители, може да доведе до значително увеличаване на серумния калий. Ако едновременната употреба на тези продукти е наложителна, поради изявена хипокалиемия, те трябва да се прилагат внимателно и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

Диуретици (тиазидни или бримкови)

Предполагащо лечение с високи дози диуретици може да предизвика понижаване на обема на течности и повишен риск от развитие на хипотензия при започване на терапия с еналаприл (вж. точки 4.2 и 4.4). Хипотензивните ефекти могат да бъдат редуцирани чрез прекратяване на терапията с диуретик, чрез повишаване на приема на течности или сол или чрез приложение на по-ниска начална доза еналаприл.

Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба с други антихипертензивни продукти може да засили хипотензивния ефект на еналаприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори с ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Литий

Обратимо покачване на серумните концентрации на литий и на токсичността му са наблюдавани при едновременното приложение на литий с АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици с АСЕ инхибиторите може да предизвика допълнително покачване в нивата на лития и да увеличи риска от литиева токсичност. Поради това едновременното приложение на литий с еналаприл не е препоръчително, но ако все пак е наложително, необходим е внимателен контрол на серумните нива на лития (вж. точка 4.4)

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/наркотици

Едновременната употреба на някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици в комбинация с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)



Продължителната употреба на НСПВС може да намали антихипертензивния ефект на ACE инхибитора. НСПВС (включително COX-2 инхибитори) и ACE инхибиторите проявяват адитивен ефект върху повишаване на серумния калий, което може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Това обикновено е обратимо. В редки случаи, може да се развие остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция (като пациенти в старческа възраст или дехидратирани пациенти, включително такива на диуретична терапия). Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и е необходим контрол на бъбречната функция след започване на придружаващата терапия и на регулярни интервали след това.

Злато

Нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са докладвани рядко при пациенти на лечение с инжекционна форма, съдържаща злато, и в комбинация с ACE инхибитори, включително и еналаприл.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на ACE инхибиторите.

Антидиабетни средства

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на ACE инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулин, перорални хипогликемизиращи средства) може да предизвика повишаване на хипогликемизиращите ефекти с риск от развитие на хипогликемия. Този феномен изглежда, че е по-чест през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8).

Алкохол

Алкохолът увеличава хипотензивния ефект на ACE инхибиторите.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и β -блокери

Еналаприл може безопасно да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и β -блокери.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Използването на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на ACE инхибитори е противопоказано през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Освен ако продължаването на терапията с ACE инхибитори не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Приложението на ACE инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Наблюдаваната при майката олигохидроамнион, вероятно поради понижена фетална бъбречна функция, може да доведе до контрактура на крайниците, краниофациални деформации и хипоплазия на белия дроб.



Ако се установи експозиция на АСЕ инхибитори от началото на втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Новородените, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Ограничените фармакокинетични данни демонстрират много ниски концентрации в майчиното мляко (вж. точка 5.2). Въпреки че тези концентрации вероятно са клинично незначими, употребата на еналаприл по време на кърмене не се препоръчва при преждевременно родени деца и през първите няколко седмици след раждането, поради потенциален риск от кардиоваскуларни и бъбречни ефекти и поради недостатъчен клиничен опит. При по-големи кърмачета употребата на еналаприл може да се обмисли, ако това лечение е наложително за майката и ако детето се наблюдава внимателно за появата на нежелани ефекти.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид възможната поява на замайване или обща отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани при употреба на еналаприл в клинични проучвания и при постмаркетинговия опит.

Системно-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	Много редки ($< 1/10\ 000$)	С неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия (вкл. апластична и хемолитична)	Неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, костномозъчно потискане, левкопения, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания		
Нарушения на ендокринната система						Синдром на несъответна секреция на антидиуретичен хормон
Нарушения на метаболизма и храненето			Хипогликемия (вж.т.4.4)			
Психични нарушения		Депресия	Объркване, безсъние,	Необичайни сънища,		



			нервност,	нарушения в съня		
Нарушения на нервната система	Замайване	Главоболие, синкоп, променен вкус	Сънливост, парестезия, вертиго			
Нарушения на очите	Замъглено виждане					
Нарушения на ухото и лабиринта			Шум в ушите			
Сърдечни нарушения	Замаяност	Болка в гърдите, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия	Палпитации, миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент*, възможно вследствие на ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (вж.т.4.4)	Синдром на Рейно		
Съдови нарушения		Хипотония (вкл. ортостатична хипотония)	Зачервяване на лицето, ортостатична хипотония	Феномен на Reynaud		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Диспнея	Назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм /астма	Белодробни инфилтрати, респираторен дистрес (вкл. пневмонит и белодробен оток), ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, коремна болка, промяна на вкуса	Илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, констипация, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва	Стоматит/афтозни и улцерации (язви), глосит	Интестинален ангиоедем	
Хепатобилиарни нарушения				Чернодробна недостатъчност, хепатит – или хепатоцелуларен, или холестатичен,		



				хепатит, включващ некроза, холестаза (вкл. жълтеница)		
Кожни и подкожни тъканни нарушения		Обрив (екзантема), свръхчувствителност/ангио-невротичен оток: ангио-невротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са съобщени)(в ж.т.4.4)	Диафореза, пруритус, уртикария, алопеция	Еритема мултиформе, Синдром на Стивънс-Джонсън, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, еритродерма, пемфигус		Съобщава се симптомокомплекс, който може да включва някои или всички от следните прояви: висока температура, серозит, васкулит миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителен ANA, повишено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Може да възникнат обрив, фоточувствителност или други кожни прояви.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни крампи			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия	Олигурия		
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Импотентност	Гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Умора	Общо неразположение, висока температура			
Изследвания		Хиперкалиемия,	Повишение на уреята в	Повишение на чернодробните		



		повишение на серумния креатинин	кръвта, хипонатриемия	ензими, повишение на серумния билирубин		
--	--	---------------------------------	-----------------------	---	--	--

* Нивото на инцидентите е сравнимо с това в плацебо-групите и контролните групи в клиничните проучвания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Има ограничени данни за предозиране при хора. Най-забележимите симптоми, предизвикани от предозиране, са изразена хипотония, започваща около шест часа след приема на таблетките, вследствие на блокиране на системата ренин-ангиотензин и ступор. Симптомите, свързани с предозиране с АСЕ инхибиторите, могат да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица. Серумни нива на еналаприл от 100 и 200 пъти над тези при стандартна дозировка се наблюдават след приложение на 300 и 440 mg еналаприл, респективно.

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор. Ако е налична, може да бъде от полза инфузия с ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Ако медикаментът е погълнат скоро, уместно е да се предприемат мерки за елиминиране (предизвикване на повръщане, стомашен лаваж, приложение на абсорбенти и натриев сулфат). Еналаприлат може да бъде отстранен от общото кръвообращение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). При резистентна на медикаментозно лечение брадикардия е необходимо поставяне на временен пейсмейкър. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинин трябва да се следят непрекъснато.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични данни

АТС Код: C09AA02

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори

Активното вещество на Еналаприл-Чайкафарма е малеатна сол на еналаприл, производно на две аминокиселини: L-аланин и L-пролин.

Ангиотензин-конвертирацията ензим (АСЕ) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I в пресорната субстанция ангиотензин II – вещество, повишаващо кръвното налягане. След абсорбцията еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира АСЕ. Това води до намалена плазмена активност на ангиотензин II, което повишава плазмената активност на ренин (поради отстраняване на негативната обратна връзка на освобождаването на ренин), и до намалена секреция на алдостерон.



Тъй като ACE е идентичен на киназа II, еналаприл също така може да блокира разграждането на брадикинина, важен вазопресорен пептид. Ролята на брадикинина в терапевтичния ефект на еналаприлов малеат все още не е потвърдена.

Въпреки че механизмът, по който еналаприл понижава кръвното налягане се дължи основно на супресията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, играеща основна роля в контрола на кръвното налягане, е установено, че еналаприловият малеат оказва антихипертензивен ефект дори при пациенти с хипертония с ниско ниво на ренин.

Приложението на еналаприлов малеат при пациенти с хипертензия води до понижаване на кръвното налягане в изправено и седнало положение без значително повишаване на сърдечната честота.

Симптоматичната постурална хипотония не е честа. При някои пациенти получаването на оптимален спад на кръвното налягане може да изисква няколкоседмично лечение. Внезапното прекратяване на приема на еналаприлов малеат не е било асоциирано с внезапно покачване на кръвното налягане.

Ефективна ихибиция на ACE активността обичайно се получава 2-4 часа след перорално приложение на индивидуална доза еналаприлов малеат. Началото на антихипертензивната активност обичайно се наблюдава в течение на един час, като максимално понижаване на кръвното налягане се постига от 4 до 6 часа след приложението на лекарството. Продължителността на ефекта е дозозависима. При препоръчителните дози антихипертензивният ефект и ефектът на хемодинамиката се поддържат в рамките на поне 24 часа.

При проучвания на хемодинамиката при пациенти с есенциална хипертония намаляването на кръвното налягане е било придружено с понижаване на периферната артериална резистентност, повишаване на сърдечния дебит и незначителна или никаква промяна в сърдечната честота. Продължителното приложение на еналаприлов малеат е било асоциирано с повишен бъбречен кръвоток, докато нивото на гломерулна филтрация се е запазило непроменено. Не е установена задръжка на натрий и вода. Обаче при пациенти с ниско ниво на гломерулна филтрация преди терапия, степента на филтрация обикновено е показала увеличение.

При провеждане на краткосрочни клинични проучвания при пациенти с бъбречно заболяване, със и без придружаващ диабет, след приложение на еналаприл са наблюдавани намаляване на албуминурията, уринната екскреция на IgG и общия белтък в урината.

Ако еналаприл се прилага съвместно с тиазидни диуретици, ефектът на намаляване на кръвното налягане е адитивен. Еналаприл може да намали или предотврати възникването на тиазид-индуцираната хипокалиемия.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с дигиталис и диуретици, терапията с перорален или инжекционен еналаприл е била асоциирана с намаляване на периферната съдова резистентност и кръвното налягане. Сърдечният дебит се е увеличил, докато сърдечната честота (обичайно увеличена при пациенти със сърдечна недостатъчност) се е понижала. Пулмокапилярното налягане (съпротивлението на белодробните капиляри) също се е намалило. Според критериите за оценката на New York Heart Association, толерансът при натоварване и степента на сърдечна недостатъчност са се подобрили. Тези ефекти се поддържат по време на дългосрочна терапия.

При пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност еналаприл забавя нивото на прогресивната сърдечна дилатация и недостатъчност, което е отбелязано чрез намаляване на крайния диастолен и крайния систолен обем на лявата камера и подобряване на фракцията на изтласкване.



В многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (SOLVD Prevention trial) са изследвани пациенти с асимптомно нарушение на камерната функция (LVEF < 35%). 4228 пациенти са рандомизирани да получават или плацебо (n = 2117), или еналаприл (n = 2111). В плацебо-групата 818 пациенти са имали сърдечна недостатъчност или са починали (38,6%) в сравнение с 630 в групата на еналаприл (29,8%) (намаление на риска: 29%; 95% CI, 21-36%, p < 0.001). 518 пациенти в плацебо-групата (24,5%) и 434 в групата с еналаприл (20,6%) са починали или са били хоспитализирани, поради нова или влошена сърдечна недостатъчност (намаление на риска от 20%; 95% CI; 9-30%, p < 0.001).

В многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (SOLVD Treatment trial) са изследвани пациенти със симптоматична застойна сърдечна недостатъчност в резултат на систолна дисфункция (фракция на изтласкване < 35%). 2569 пациенти, получаващи конвенционално лечение за сърдечна недостатъчност, са били рандомизирани да получават или плацебо (n = 1284), или еналаприл (n = 1285). Имало е 510 смъртни случая в плацебо-групата (39,7%) в сравнение с 452 в групата с еналаприл (35,2%) (намаление на риска, 16%; 95% CI, 5-26%, p = 0.0036). Регистрирани са 461 пациенти със сърдечно-съдова смъртност в плацебо-групата в сравнение с 399 в групата с еналаприл (намаление на риска с 18%, 95% CI, 6-28%, p < 0,002), главно в резултат на намаляване на смъртността, предизвикана от прогресираща сърдечна недостатъчност (251 в плацебо-групата спрямо 209 в групата с еналаприл, намаление на риска от 22%, 95% CI, 6-35%). По-малко пациенти са починали или са били хоспитализирани поради влошаване на сърдечната недостатъчност (736 в плацебо-групата и 613 в групата с еналаприл; намаление на риска, 26%; 95% CI, 18-34%, p < 0,0001). Обобщените данни от проучването SOLVD показват, че при пациенти с левокамерна дисфункция, еналаприл намалява риска от развитие на инфаркт на миокарда с 23% (95% CI, 11-34%, p < 0,001) и намалява риска от хоспитализации за нестабилна ангина пекторис с 20% (95% CI, 9-29%, p < 0,001).

Има ограничен опит с приложението на еналаприл при деца с хипертония на възраст > 6 години. В клинично проучване, включващо 110 деца с хипертония на възраст 6 до 16 години с телесно тегло ≥ 20 kg и степен на гломерулна филтрация > 30 ml/min/1,73 m², пациенти с тегло < 50 kg са получавали 0,625, 2,5 или 20 mg еналаприл дневно, а пациентите с тегло ≥ 50 kg са получавали 1,25, 5 или 40 mg еналаприл дневно. Еналаприл, приеман веднъж дневно, понижава кръвното налягане по дозозависим начин. В зависимост от дозата антихипертензивната ефикасност на еналаприл е била налице във всички подгрупи (възраст, скала на Танер, пол, раса). Все пак, най-ниските изследвани дози – 0,625 mg и 1,25 mg еналаприл, съответстващ на средно 0,02 mg/kg веднъж дневно, изглежда че нямат постоянен антихипертензивен ефект. Максималната изследвана доза е 0,58 mg/kg (до 40 mg) еднократно дневно. Профилът на нежеланите реакции при педиатрични пациенти не се различава от наблюдавания при възрастни пациенти.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечните съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.



АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не бива да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в плацебо-групата, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пероралният еналаприл се резорбира бързо и достига максимална серумна концентрация след 1 час. Базирайки се на уринния анализ, степента на резорбция след перорален прием е 60%. Резорбцията на пероралната форма не се влияе от присъствието на храна в гастроинтестиналния тракт.

След абсорбиране еналаприл бързо се хидролизира до еналаприлат, мощен АСЕ инхибитор. Максималната серумна концентрация на еналаприлат се достига около 4 часа след перорален прием на Еналаприл. Ефективният полуживот за акумулиране на еналаприлат след многократен прием на еналаприл е 11 часа. При пациенти с нормална бъбречна функция, steady state серумна концентрация на еналаприлат се достига на четвъртия ден от лечението с еналаприл.

Разпределение

Свързването на еналаприл с човешките плазмени протеини не надвишава 60% при терапевтични концентрации.

Биотрансформация

С изключение на трансформацията до еналаприлат, няма данни за друг метаболизъм на еналаприл.

Елиминиране

Еналаприлат се екскретира основно чрез бъбреците. Основните компоненти в урината са еналаприлат (около 40% от дозата) и непроменен еналаприл (около 20%).

Бъбречно увреждане

Концентрациите на еналаприл и еналаприлат се увеличават при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min) steady state AUC на еналаприлат е приблизително два пъти по-висока, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция, след прием на 5 mg веднъж дневно. При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) AUC се увеличава приблизително 8 пъти. Ефективният полуживот на еналаприлат след многократен прием на еналаприл се удължава при тези нива на бъбречна недостатъчност и времето за достигане на steady state се забавя. Еналаприлат може да бъде отстранен чрез диализа. Диализният клирънс е 62 ml/min.

Деца и юноши

Проведено е фармакокинетично изследване с приложение на многократни дози при 40 педиатрични пациенти с хипертония от мъжки и женски пол на възраст от 2 месеца до ≤ 16 години след приложение на еналаприл от 0.07 до 0.14 mg/kg дневно. Не са установени съществени различия във фармакокинетиката на еналаприлат при деца в сравнение с данните



при възрастни. Данните показват увеличение на AUC (според доза на телесно тегло) с увеличаване на възрастта, макар че повишаване на AUC не се установява, когато данните са представени според доза на телесна повърхност. Средният ефективен полуживот на акумулиране на еналаприлат след многократен прием на еналаприл е 14 часа.

Лактация

След приложение на еднократна перорална доза от 20 mg еналаприл при пет родилки, средното пиково ниво в млякото на еналаприл е било 1,7 µg/L (диапазон 0,54 до 5,9 µg/L) при 4-6 часа след дозирането. Средното пиково ниво на еналаприлат е било 1,7 µg/L (диапазон 1,2-2,3 µg/L); пиковите са наблюдавани по различно време в продължение на 24-часов период. Като се използват данните за пиковото ниво в млякото, изчисленият максимален прием на евентуално кърмени деца би бил около 0,16% от дозата на майката, установена на база телесно тегло.

Жена, която е приемала перорален еналаприл 10 mg дневно в продължение на 11 месеца, е имала пикови нива на еналаприл в млякото от 2 µg/L 4 часа след дозиране и пикови нива на еналаприлат 0,75 µg/L около 9 часа след приема на дозата. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерено в млякото в продължение на 24-часов период, е било 1,44 µg/L и 0,63 µg/L съответно.

Нивата на еналаприлат в млякото са били недоловими (< 0.2 µg/L) 4 часа след прием на единична доза от еналаприл 5 mg при една майка и 10 mg при две майки; еналаприловите нива не са определяни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал. Проучванията върху репродуктивната токсичност показват, че еналаприл не оказва ефект върху фертилитета и репродуктивната способност при плъхове и не е тератогенен. В едно изследване, в което женски плъхове са били дозирани преди чифтосване, е наблюдавана повишена честота на смъртността при новородени плъхове в периода на кърмене. Установено е, че лекарството преминава през плацентата и се екскретира в млякото. ACE инхибиторите, като клас медикаменти, са показали фетотоксичност (причиняват увреждания и/или смърт на плода), когато се прилагат през второто или третото тримесечие от бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроген карбонат,
Лактоза монохидрат,
Царевично нишесте,
Кроскармелоза натрий,
Прежелатинизирано нишесте,
Магнезиев стеарат,
Железен оксид червен E172,
Железен оксид черен E172 - само Еналаприл-Чайкафарма 10 mg и Еналаприл-Чайкафарма 20 mg

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25° С. Да се пази от светлина и влага.
Да се пази на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от 10 таблетки, кутия 3 x 10, 2 x 10.
Всяка кутия съдържа 20 или 30 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства”АД,
бул. “Г. М. Димитров” № 1,
гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еналаприл-Чайкафарма 5 mg – 20020715
Еналаприл-Чайкафарма 10 mg – 20020716
Еналаприл-Чайкафарма 20 mg – 20020717

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 19.08.2002
Дата на подновяване: 19.11.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2016

