

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енприл 5 mg таблетки  
Enpril 5 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2002010
Разрешение №	30787-8, 02-09-2015
Съобрение №	/

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg еналаприлов малеат (enalapril maleate).

Помощно вещество с известно действие: съдържа лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, бели до почти бели плоски таблетки, с фасета и делителна черга от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Енприл е показан за лечение на:

1. Всички степени на есенциална хипертония.
  - При използване за лечение на деца, вж. точки 4.2 Дозировка и начин на употреба и 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.
2. Всички степени на сърдечна недостатъчност.
  - При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност Енприл е показан също за подобряване на преживяемостта; забавяне прогресията на сърдечната недостатъчност; намаляване броя на хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност.
3. Някои типове реноваскуларна хипертония\*.

Енприл е показан за

4. Профилактика при пациенти със сърдечна недостатъчност \*\*
  - При асимптомни пациенти с дисфункция на лявата камера за забавяне развитието на изявена сърдечна недостатъчност; намаляване броя на хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност.
  - При пациенти с левокамерна дисфункция (фракция на изгласкване на лява камера равна на или под 35%) за намаляване честотата на миокардните инфаркти и хоспитализациите по повод на нестабилна стенокардия, придружаващи появата на симптоматична сърдечна недостатъчност.

\* виж точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба на Енприл при пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

\*\* виж точка 5.1. Фармакодинамични свойства. Резултати от проучването



## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

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

Дозата трябва да бъде определена индивидуално в зависимост от профила на пациента (вж. точка 4.4) и отговора на кръвното налягане.

### *Педиатрична популация*

Опитът от клинични изпитвания с употреба на Енприл при педиатрични пациенти с хипертония е ограничен (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

### **Хипертония**

Началната доза е от 5 mg до максимално 20 mg в зависимост от степента на хипертонията и състоянието на пациента. Енприл се приема един път дневно. При лека степен на хипертония препоръчваната начална доза е 5 mg до 10 mg дневно. След началната доза при пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. реноваскуларна хипертония, недостиг на соли и/или воден дефицит, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да настъпи прекомерно понижаване на кръвното налягане. При такива пациенти препоръчителната първоначална доза е 5 mg или по-ниска и лечението трябва да започне под лекарско наблюдение.

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до вроден дефицит и риск от хипотония при започване на лечение с еналаприл. Начална доза от 5 mg или по-ниска е препоръчителна при такива пациенти. Ако е възможно, диуретичната терапия трябва да бъде преустановена за 2-3 дни преди започване на лечението с Енприл. Бъбречната функция и серумният калий трябва да бъдат мониториран.

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

### **Рено-васкуларна хипертония**

Тъй като реналната функция и артериалното налягане при такива пациенти могат да бъдат чувствителни към ACE инхибиране терапията с Енприл би трябвало да започне с по-ниски дози (5 mg дневно или по-малко). След това дозата трябва да се адаптира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента. Повечето пациенти се повлияват от една таблетка 20 mg веднъж дневно. При пациенти с хипертония, на които непосредствено преди това са били прилагани диуретици, е необходимо да се подходи с повишено внимание (вж. следващия параграф).

### **Съпътстваща диуретична терапия при хипертония**

След приемането на първата доза може да се появи симптоматична хипотония, по-вероятно при пациенти, които се лекуват понастоящем с диуретици. Препоръчва се особено внимание към тези пациенти, поради вероятност от нарушен водно-солеви баланс. Приемът на диуретик трябва да бъде преустановен 2-3 дни преди началото на терапията с Енприл. Ако това не е възможно, се прилага доза, по-ниска от началната (5 mg дневно или по-малко) до определяне на началния ефект върху кръвното налягане. След това дозата трябва да се адаптира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

### *Дозировка при бъбречна недостатъчност*

Най-общо интервалите между отделните приеми трябва да бъдат удължени и дозата намалена.



### Дозировка при бъбречна недостатъчност

клирънс на креатинина (CrCl) ml/min	начална доза в mg/ден
между 30 и 80 ml/min	5-10 mg на ден
между 10 и 30 ml/min	2,5 mg на ден
по-малко от 10 ml/min	2,5 mg в деня на хемодиализа**

\*\* Вж. точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения и предпазни мерки при употреба. Енаприлат се отстранява чрез диализа. Дозата през дните на хемодиализа трябва да се адаптира в зависимост от промените в кръвното налягане.

• **Сърдечна недостатъчност/ Асимптоматична левокамерна дисфункция**  
Енприл може да се използва за лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност обичайно с диуретици и когато е подходящо с дигиталисови гликозиди или бета-блокери. Началната доза при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична дисфункция на лявата камера е 2,5 mg и тя трябва да се прилага под строг медицински контрол за оценка на началния ефект върху кръвното налягане. При отсъствието на симптоматична хипотония или след ефективното и овладяване след започване на терапията с Енприл при сърдечна недостатъчност, дозата трябва постепенно да се увеличава до достигане на обичайната поддържаща доза от 20 mg, приемана еднократно или разделена на два приема, в зависимост от поносимостта на пациента. Адаптирането на дозата може да се направи в рамките на 2 до 4 седмици. Максималната доза е 40 mg, разделена на два приема дневно.

Предложено титриране на дозата на Енприл при пациенти със сърдечна недостатъчност/ асимптоматична дисфункция на лявата камера

Седмица	Доза (mg/дневно)
Седмица 1	1-3 ден: 2,5 mg дневно* еднократно 4-7 ден : 5 mg дневно, разделена на два приема
Седмица 2	10 mg дневно еднократно или разделена на два приема
Седмица 3 и 4	20 mg дневно еднократно или разделена на два приема

\*Специални предпазни мерки трябва да се вземат при пациенти с увредена бъбречна функция или приемащи диуретици (вж.точка 4.4)

Кръвното налягане и бъбречната функция трябва да бъдат проследявани внимателно както преди, така и след започване на лечението с Енприл (вж. точка 4.4), поради съобщения за настъпване на хипотония и (по-рядко) на последваща бъбречна недостатъчност. При пациенти, лекувани с диуретици, дозата трябва да се намали, ако е възможно още преди започване на терапията с Енприл. Появата на хипотония след прилагане на начална доза Ренитек не означава, че хипотония ще възникне при по-нататъшна терапия с Енприл и не налага прекратяване на започналото лечение. Необходимо е също така да бъдат проследявани нивото на серумния калий и бъбречната функция.

#### Употреба при пациенти в старческа възраст

Дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

#### Употреба при педиатрични пациенти

При пациенти, които могат да погълтат таблетки, дозата трябва да бъде определена индивидуално според профила на пациента и отговора на кръвното налягане. Препоръчаната 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. Енприл се приема веднъж дневно. Дозата трябва да





коригирана спрямо нуждите на пациента максимум до 20 mg дневно при пациенти с тегло от 20 до < 50 kg и 40 mg дневно при пациенти с тегло  $\geq 50$  kg (вж. точка 4.4).

Енприл не се препоръчва при новородени и при педиатрични пациенти с ниво на гломерулната филтрация < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, поради липса на данни при тези групи пациенти.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или друг АСЕ инхибитор .
- Анамнеза за ангиоедем при предишно лечение с АСЕ инхибитор
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Енприл с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Симптоматична хипотония

Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения. При хипертониците, получаващи Енприл е по-вероятно да се наблюдава хипотония, ако пациентите са с хиповолемия в резултат на диуретична терапия, ограничаваща солта диета, диализа, диария или повръщане (вж. точки 4.5 и 4.8). Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност със или без бъбречна недостатъчност. По-вероятно е тя да се прояви при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, както и да бъде обусловена от високи дози диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При такива пациенти терапията трябва да започне под лекарски контрол, и той трябва да е особено прецизен при каквато и да е промяна в дозата на Енприл и/или диуретика. Същите изисквания важат и за пациентите с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдово заболяване, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да бъде причина за миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Ако при пациента настъпи хипотония, той трябва да легне по гръб и при необходимост може да се назначи интравенозна инфузия на изотоничен солеви разтвор.

Появата на преходно хипотензивно състояние не е противопоказание за по-нататъшно приложение на Енприл и то може да продължи без затруднения при възстановен обем и съответно повишено в желани граници кръвно налягане.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да настъпи допълнително понижаване на кръвното им налягане при употребата на Енприл. Този ефект е очакван и обикновено не става причина за прекъсване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи редуциране на дозата и/или спиране на диуретика и/или на Енприл.

#### 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 трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Стеноза на аортната или митралната клапа/Хипертрофична кардиомиопатия

Както всички вазодилататори АСЕ инхибиторите трябва да бъдат прилагани с повишено внимание при пациенти с обструкция на кръвния поток на левокамерния изход и да бъдат избягвани в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

#### Увреждане на бъбречната функция

В случаи на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 ml/min) началната доза еналаприл трябва да бъде коригирана спрямо креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2) и след това като функция на отговора на пациента към лечението. При тези пациенти, рутинното мониториране на калий и креатинин са част от нормалната лекарска практика.

Има съобщения за бъбречна недостатъчност, свързана с приложението на еналаприл, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия. Ако се разпознае бързо и се лекува подходящо, бъбречната недостатъчност, свързана с лечение с еналаприл, обикновено е обратима.

При някои пациенти с хипертония без проявено предшестващо бъбречно заболяване се наблюдават обикновено незначителни и преходни покачвания на серумните урея и креатинин, когато Енприл се прилага едновременно с диуретик. В такива случаи може да се наложи редуциране на дозата и/или прекъсване на диуретика. При това състояние трябва да се обсъди възможността за подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4 Реноваскуларна хипертония)

#### Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията при единствен функциониращ бъбрек са лекувани с АСЕ инхибитори. Загуба на бъбречна функция може да се получи само с леки промени на 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 на приложението на Енприл при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. По тази причина, лечение с Енприл не се препоръчва.

#### Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ инхибиторите са били свързвани със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите, получаващи АСЕ инхибитори, които развиват иктер или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с АСЕ инхибитори и да бъдат проследявани след това.

#### Неутропения/Агранулоцитоза

При пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. Енприл трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивно лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предварително съществуваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивно антибиотично лечение. Ако Енприл се прилага на такива пациенти,





препоръчва периодичен контрол на нивата на левкоцитите и пациентите трябва да бъдат уведомени да съобщават за всяка проява на инфекция.

#### Свръхчувствителност /Ангионевротичен оток

Съобщава се за ангионевротичен оток, обхващащ лицето, крайниците, устните, езика, глотиса, и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително еналаприл. Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи приемът на Енприл трябва да бъде спрян незабавно и пациентът да бъде подложен на наблюдение до пълно изчезване на симптомите преди изписването. Дори в случаите, когато отокът обхваща само езика, без да има респираторен дистрес синдром, може да се наложи по-продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко е било докладвано за смъртни случаи в резултат на ангионевротичен оток, засягащ областта на ларинкса или езика. Пациенти, при които е обхванат езика, глотиса или ларинкса, е възможно да получат обструкция на дихателните пътища, особено онези, които имат анамнеза за оперативна интервенция в областта на дихателните пътища. Когато са въввлечени езика, глотиса или ларинкса, е възможно да настъпи остра обструкция на дихателните пътища и в такива случаи трябва незабавно да се предприемат подходящи мерки, включващи подкожно приложение на 1:1000 разтвор на адреналин (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за освобождаване на дихателните пътища.

Докладвана е по-голяма честота на ангионевротичен оток при чернокожи пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, в сравнение с пациенти от бялата раса.

Пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток, несвързан с приложение на АСЕ инхибитори могат да бъдат с повишен риск за развитие на ангиоедем при употреба на АСЕ инхибитори, (вж. също точка 4.3).

#### Анафилактоидна реакция при десенбилизация с хименоптера

Рядко, пациенти приемащи АСЕ инхибитори по време на десенбилизация с отрова от хименоптера са развивали живото-застрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били избягвани чрез прекратяване на АСЕ инхибиторното лечение преди всяка десенбилизация.

#### Анафилактоидни реакции по време на LDL афереза

Рядко пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, получават живото-застрашаващи 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 инхибитор преди всяка афереза.

#### Пациенти на хемодиализа

Анафилактоидни реакции са наблюдавани при пациенти, подложени на диализа с високо-пропускливи мембрани (напр. AN69®) и лекувани същевременно с АСЕ инхибитори, вкл. еналаприл. При тези пациенти би трябвало да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или друг клас антихипертензивни средства.

#### Кашлица

При употреба на АСЕ инхибитори е възможна поява на кашлица. Тя обикновено е непродуктивна, персистираща и изчезва след спиране на терапията. Предизвиканата от АСЕ инхибитор кашлица трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

#### Хирургия/анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургическа интервенция или при използване на анестетици, предизвикващи хипотония, еналаприл блокира образуването на ангиотензин II, обусловено от компенсаторното освобождаване на ренин. Ако настъпи състояние на хипотония и се приеме, че това е резултат на вече описания механизъм, тя може да се коригира чрез възстановяване на обема.



### Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително еналаприл са наблюдавани покачвания в нивата на серумния калий. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, съпътстващи събития, особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), добавки съдържащи калий или заместители на солта или такива пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин).

Употребата на добавки, съдържащи калий, на калий-съхраняващи диуретици или на заместители на солта, съдържащи калий, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, може да доведе до значимо повишение на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии.

Ако се налага съпътстваща употреба на еналаприл с кое да е от гореспоменатите средства, то те трябва да се използват внимателно и с често мониториране на нивата на серумния калий (вж. точка 4.5).

### Хипогликемия

Пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или с инсулин, започващи лечение с АСЕ инхибитор, трябва внимателно да се проследяват за хипогликемия, особено през първия месец на комбинираното лечение (вж. точка 4.5).

### Литий

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

### Лактоза

Енприл съдържа лактоза и затова не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция. Енприл съдържа по-малко от 200 mg лактоза в една таблетка.

### Употреба при деца

Има ограничени данни за безопасността и ефективността при деца с хипертония > 6 години, но няма опит за другите показания. Налични са ограничени фармакокинетични данни при деца над 2 месеца (вж. също точки 4.2, 5.1 и 5.2). Енприл не се препоръчва при деца с други показания освен хипертония.

Енприл таблетки не се препоръчва при новородени и при деца с ниво на гломерулната филтрация < 30 ml/min/1,73 кв.м, поради липса на данни при тези групи пациенти (вж.точка 4.2).

### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори. Освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитор не се счита за наложителна, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на друга алтернативна антихипертензивна терапия, която имат установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се преустанови незабавно и да се започне алтернативна терапия, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

### Етнически различия

Както и останалите инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим, еналаприл е най-ефикасен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, в сравнение с останалите пациенти, най-вероятно поради високата честота на разпространение на състояния с нисък ренин при чернокожите пациенти с хипертония.





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

##### Калий-съхраняващи диуретици или добавки, съдържащи калий

АСЕ инхибиторите отслабват индуцираната от диуретиците загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), добавките, съдържащи калий или заместителите на солта, съдържащи калий могат да доведат до значимо повишение на серумния калий.

Ако се налага едновременна употреба поради установена хипокалиемия, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

##### Диуретици (тиазиди и бримкови диуретици)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до воден дефицит и риск от хипотония при започване на лечение с еналаприл (вж. точка 4.4). Хипотоничните ефекти могат да бъдат намалени чрез преустановяване на лечението с диуретици, чрез повишаване на обема или прием на сол, или чрез започване на лечение с ниска доза еналаприл.

##### Други антихипертензивни средства

Едновременно приложение с други антихипертензивни средства може да увеличи хипотоничните ефекти на еналаприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, 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

При едновременно прилагане на литий с АСЕ инхибитори са съобщени обратими повишения на серумните концентрации на литий и токсичност. Едновременната употреба с тиазидни диуретици може допълнително да повиши нивата на литий и да увеличи риска от литиева токсичност с АСЕ инхибитори. Употребата на еналаприл с литий не се препоръчва, но ако комбинацията се окаже необходима, трябва да се извърши внимателно мониториране на серумните литиеви нива (вж. точка 4.4).

##### Трициклични антидепресанти/ антипсихотици/ анестетици/ наркотични средства

Едновременното приложение на определени анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до по-нататъшно намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

##### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) включително селективни циклооксигеназа-2-инхибитори

Продължителното прилагане на НСПВС може да понижи антихипертензивния ефект на АСЕ инхибитор. Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа-2-инхибиторите и АСЕ инхибиторите проявяват адитивен ефект върху повишаването на серумния калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с увредена бъбречна функция (като например пациенти в старческа възраст или пациенти с обемен дефицит, включително при диуретична терапия).

Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на едновременното лечение и периодично след това.

##### Злато



Нитритни реакции (симптоми, включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и ниско кръвно налягане) са съобщавани рядко при пациенти на лечение с инжекционна форма, съдържаща злато (sodium aurothiomalate) и едновременно лечение с АСЕ инхибитори, включително еналаприл.

#### Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

#### Антидиабетни лекарствени продукти

Епидемиологични проучвания предполагат, че при едновременно приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални антидиабетни лекарствени продукти) е възможно да се усилва ефекта на намаляване на нивото на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този феномен може по-вероятно да се появи през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### Алкохол

Алкохолът повишава хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

#### Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и $\beta$ -блокери

Едновременното прилагане на еналаприл с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и  $\beta$ -блокери е безопасно.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

##### АСЕ инхибитори

Не се препоръчва употребата на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни по отношение на тератогенния риск след излагане на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са окончателни, но малко повишаване на риска не може да бъде изключено. Освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитор не се счита за наложително, пациентки планиращи бременност трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни терапии, които имат установен профил на безопасност при употреба по време на бременност.

Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се преустанови незабавно и да се започне алтернативна терапия, ако е подходящо.

Известно е, че излагането на терапия с АСЕ инхибитор по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Олигохидрамнион при майката, вероятно представляващ намалена ембрионална бъбречна функция се появява и може да доведе до контрактура на крайниците, черепно-лицеви деформации и хипоплазия на белия дроб.

Ако излагането на АСЕ инхибитор е било от втория триместър на бременността, се препоръчва ехографско изследване на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки приемали АСЕ инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

Ограничените фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации изглеждат нямат клинично значение, употребата





на Енприл при кърмене не се препоръчва при недоносени кърмачета и през първите седмици след раждане, поради възможния риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради липсата на достатъчен клиничен опит. В случаи на по-големи кърмачета, може да се обмисли употребата на Енприл от кърмещата майка, ако лечението е необходимо за майката и ако детето се наблюдава за всяка нежелана реакция.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замайване или обща отпадналост (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Енприл показва добра обща поносимост. При клинични проучвания общата честота на страничните ефекти не е по-висока при Енприл, в сравнение с плацебо. В по-голямата си част нежеланите реакции са леки и преходни по характер и не изискват прекратяване на терапията.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Съобщавани са следните нежелани лекарствени реакции за еналаприл при клинични проучвания и постмаркетингов опит:

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

нечести: анемия (включително апластична и хемолитична)

редки: неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, костно-мозъчно потискане, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания

##### Нарушения на ендокринната система

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка): синдром на несъответна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)

##### Нарушения на метаболизма и храненето

нечести: хипогликемия (вж. точка 4.4).

##### Нарушения на нервната система и психични нарушения

чести: главоболие, депресия

нечести: обърканост, сънливост, безсъние, нервност, парастезии, вертиго;

редки: нарушен сън, необичайни сънища

##### Нарушения на очите

много чести: замъглено виждане

##### Сърдечни и съдови нарушения

много чести: замайване

чести: хипотония, включително ортостатична хипотония, синкоп, болка в гръдния кош, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия

нечести: ортостатична хипотония, палпитации, инфаркт на миокарда и мозъчно съдово инцидент\*, възможно вследствие на ексцесивна хипотония при пациенти с хипотония (вж. точка 4.4);

редки: синдром на Рейно

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения





много чести: кашлица

чести: задух

нечести: назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм, астма,  
редки: белодробни инфилтрати; ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония

#### Стомашно-чревни нарушения

много чести: гадене

чести: диария, коремни болки, променен вкус

нечести: илеус, панкреатит, повръщане, констипация, диспепсия, анорексия, стомашно  
дразнене, сухота в устата, пептична язва;

редки: стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит

много редки: интестинален ангиоедем

#### Хепатобилиарни нарушения

редки: чернодробна недостатъчност, хепатит (хепатоцелуларен или холестатичен), хепатит  
включващ некроза, холестаза (включително иктер)

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

чести: обрив, свръхчувствителност, ангионевротичен оток; ангионевротичен оток на лицето,  
крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са били съобщени (вж. точка 4.4);

нечести: диафореза, сърбеж, уртикария, алопеция;

редки: еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, екسفолитивен дерматит,  
токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродерма

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка): съобщава се  
за 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. Могат да възникнат обрив, фоточувствителност  
или други кожни прояви.

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

нечести: бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия

редки: олигурия

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

нечести: импотентност

редки: гинекомастия

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

много чести: астения

чести: умора

нечести: мускулни крампи, зачервяване на лицето, шум в ушите, общо неразположение,  
висока температура

#### Изследвания

чести: хиперкалиемия, повишен серумен креатинин

нечести: повишена кръвна урея, хипонатриемия

редки: повишени стойности на чернодробните ензими, повишени стойности на серумния  
билирубин

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8



1303 София  
тел.: + 359 2 890 34 17  
уебсайт: www.bda.bg

#### 4.9 Предозиране

Има ограничени сведения относно предозиране при хора. Най-важните симптоми свързани с предозиране са: изразена хипотония, започваща около 6 часа след прилагане на таблетките, придружена с блокада на ренин-ангиотензиновата система и ступор. Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори може да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, безпокойство и кашлица. Има съобщения за сто до двеста пъти по-високи серумни нива еналаприлат след приемане на 300 mg, респективно 440 mg еналаприл, в сравнение с обичайно наблюдаваните след прилагане на терапевтични дози.

При предозиране се препоръчващото лечение е интравенозна инфузия с изотоничен физиологичен разтвор. Ако възникне хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение. Ако са налични, инфузия с ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини може да бъдат от полза. Ако приемането на препарата е станало наскоро, е необходимо да се вземат мерки за елиминиране на еналаприловия малеат (напр. предизвикване на повръщане, стомашна промивка, приемане на адсорбенти и натриев сулфат). Еналаприлат може да бъде отстранен от кръвообращението и чрез хемодиализа (вж.точка 4.4). Пейсмейкър терапията е показана за лечение на резистентна брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина трябва да бъдат непрекъснато мониториранни.

### 5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, самостоятелно  
АТС код: C09AA02

Енприл (еналаприлов малеат) е малеатна сол на еналаприл, дериват на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I до пресорната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE). Това води до намаляване на плазмения ангиотензин II (силен вазоконстриктор и стимулатор на алдостероновата секреция), което води до увеличаване на плазмената ренинова активност (в резултат на премахване на негативната обратна връзка на рениновото освобождаване) и намаляване на алдостероновата секреция.

ACE е идентичен на киназа II. Така, Енприл може също да блокира разграждането на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид. Ролята на този ефект на Енприл в терапевтично отношение обаче остава да се изясни.

#### Механизъм на действие

Въпреки че се счита, че механизмът, чрез който Енприл понижава кръвното налягане, е първично потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, която играе главна роля в регулацията на кръвното налягане, Енприл има антихипертензивен ефект, дори при пациенти с ниско-ренинова хипертония.

#### Фармакодинамични ефекти

Приемът на Енприл при пациенти с артериална хипертония води до намаляване на кръвното налягане, както в легнало, така и в изправено положение без значително увеличаване на сърдечната честота.





Симптоматичната ортостатична хипотония е рядка. При някои пациенти оптималното понижаване на кръвното налягане може да изисква продължителност на терапията няколко седмици. Внезапното спиране на Енприл не би трябвало да се свързва с рязко увеличаване на кръвното налягане.

Ефективното инхибиране на ACE активността обикновено настъпва още на 2-ия до 4-ия час след перорален прием на еднократна доза еналаприл. Началото на антихипертензивната активност е наблюдавано обикновено на първия час, с пиково намаляване на стойностите на кръвното налягане на 2-ия до 6-ия час след приема. Продължителността на ефекта е зависима от дозата. При препоръчаната доза антихипертензивният и хемодинамичен ефект се поддържат най-малко в продължение на 24 часа.

В хемодинамични проучвания на пациенти с есенциална хипертония, намаляването на кръвното налягане е придружено от намаляване на периферната артериална резистентност с увеличаване на сърдечния обем и малка или липсваща промяна в сърдечната честота.

Вследствие приема на еналаприл се увеличава бъбречния кръвен ток; нивото на гломерулната филтрация остава непроменено. Няма доказателства за задръжка на натрий или вода. Обаче, при пациенти с ниско ниво на гломерулната филтрация преди лечението, това ниво обикновено се увеличава.

В краткотрайни клинични проучвания при пациенти с и без диабет, имащи бъбречно заболяване, след приема на еналаприл е наблюдавано намаление на албуминурията и на екскрецията с урина на IgG и общ белтък.

Когато се дава заедно с тиазидни диуретици, ефектът на Енприл, водещ до намаляване на кръвното налягане, е най-малко адитивен. Енприл може да намали или да предпази от развитие на тиазид-индуцирана хипокалиемия.

Лечението с Енприл е свързано с благоприятен ефект върху фракциите на плазмените липопротеини благоприятен или липсващ ефект върху нивата на общия холестерол.

При пациенти със сърдечна недостатъчност на терапия с дигиталисови гликозиди и диуретици, лечението с Енприл е свързано с намаляване на периферната резистентност и кръвно налягане. Сърдечният ударен обем е увеличен, докато сърдечната честота (обичайно висока при пациенти със сърдечна недостатъчност) е намалена. Подобрили са физическата активност и тежестта на сърдечна недостатъчност, измервана спрямо критериите на New York Heart Association (NYHA). Тези ефекти са продължили по време на хроничната терапия.

При пациенти с лека до умерено тежка сърдечна недостатъчност, еналаприл забавя прогресията на сърдечната дилатация и недостатъчност, доказано чрез редуцията на левокамерния краен диастолен и систолен обем и подобрената фракция на изтласкване.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Едно многоцентрово, плацебо-контролирано, двойно сляпо клинично проучване при дисфункция на лявата камера (SOLVD), проведено върху 6 797 пациенти е имало за цел да оцени ефективността на еналаприл. 2 569 пациенти с всички възможни степени на проявена сърдечна недостатъчност (главно лека до средна – II и III клас по NYHA) са били включени в рандомизирана терапевтична група, а 4 228 пациенти с асимптомна дисфункция на лявата камера са били включени в рандомизирана профилактична група. Обединените резултати показват един средно понижен риск от развитие на сериозни исхемични инциденти. Еналаприл понижава честотата на миокардния инфаркт и намалява броя на хоспитализациите по повод нестабилна стенокардия при пациенти с дисфункция на лявата камера.

Освен това в профилактичната група еналаприл значимо предотвратява развитието на симптомите на сърдечна недостатъчност и редуцира броя на хоспитализациите по повод





сърдечна недостатъчност. В терапевтичната група еналаприл, приложен в допълнение към конвенционалната терапия, сигнификантно е редуцирал общата смъртност и хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност и в този смисъл е подобрил съответния функционален клас по NYHA.

В друго подобно проучване, в което са били включени 253 пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV клас по NYHA), приложението на еналаприл е довело до положителни промени в симптоматиката и значимо намаление на смъртността.

Кардиопротективните свойства на еналаприл са демонстрирани в тези проучвания, чрез подобряване на преживяемостта и забавяне на прогресията при сърдечна недостатъчност на пациенти със симптоматична такава; забавяне на развитието на симптоматичната сърдечна недостатъчност при асимптомни пациенти с дисфункция на лявата камера; и предпазване от коронаро-исхемични инциденти при пациенти с дисфункция на лявата камера, отчетливо намаление на честотата на миокардния инфаркт и хоспитализирането по повод нестабилна стенокардия.

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 сърдечно-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. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва 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 ACE 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 групата на плацебо, 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

#### Педиатрична популация

В клинично проучване, включващо 110 деца с хипертония на възраст от 6 до 16 години, пациентите с тегло < 50 kg са получавали 0,625, 2,5 или 20 mg еналаприл дневно и пациентите с тегло равно или повече от 50 kg са получавали 1,25, 5 или 40 mg еналаприл дневно. Приемът на еналаприл веднъж на ден е намалил дозозависимо най-ниските стойности на кръвното налягане. Дозозависимият антихипертензивен ефект на еналаприл е бил проявен по сходен начин при всички подгрупи (възраст, степен по скалата на Тапсвил, пол, раса). Обаче най-ниските изследвани дози, 0,625 mg и 1,25 mg, съответстващи на 0,02 mg/kg еднократно дневно, не са показали съществена антихипертензивна ефективност. Максималната изследвана доза е била 0,58 mg/kg (до 40 mg) еднократно дневно. В това проучване еналаприл е бил общо добре поносим.



Профилът на нежеланите лекарствени реакции при деца не се различава от този, наблюдаван при възрастни пациенти.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение еналаприл малеат се абсорбира бързо, с пикови серумни концентрации на еналаприл, настъпващи в рамките на първия час. На базата на откриването в урината, степента на абсорбция на еналаприл от таблетките е приблизително 60%.

След абсорбцията, пероралният еналаприл бързо и продължително се хидролизира до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни пикови серумни концентрации на еналаприлат настъпват около 4-ия час след пероралната доза от таблетки еналаприл. Отделянето на еналаприлат е първично през бъбреците. Ефективното време на полуотделяне за кумулиране на еналаприлат, следваща многократен прием на еналаприл е 11 часа. Абсорбцията на перорално приложения еналаприл не се влияе от наличието на храна в гастро-интестиналния тракт.

### Разпределение

Свързването на еналаприлат с човешката плазма, определено или чрез балансирана диализа, или чрез ултрафилтрация, изяснява двуфазни Scatchard плотове, показващо наличието на две свързващи места. Едното е с висок афинитет, нисък капацитет, което доминира при концентрации на еналаприлат по-малки от 8 ng/ml. Това свързване с висок афинитет се отдава на плазмения ACE. Другото има по-голям капацитет и по-нисък афинитет, но над нивата на концентрациите, които са с терапевтична зависимост, свързването не надвишава 60%, което внушава, че не е важно по отношение на фармакокинетиката на лекарството. Проучвания при кучета показват, че еналаприл преминава трудно кръвно-мозъчна бариера, ако не и въобще; енаприлат не навлиза в мозъка.

### Биотрансформация

С изключение на конверсията в еналаприлат, липсват доказателства за значителен метаболизъм на еналаприла.

### Елиминиране

Елиминирането на еналаприл е предимно чрез бъбреците. Основните компоненти в урината са еналаприлат, изчисляващ се на около 40% от дозата и интактен еналаприл.

### Характерни особености при пациента

Енаприлат може да се премахне от циркулацията чрез хемодиализа.

### Кърмене

След еднократна перорална доза от 20 mg при пет жени след раждане, средната пикова концентрация на еналаприл в кърмата е била 1,7 µg/l (граница 0,54 до 5,9 µg/l) на 4 до 6 часа след дозирането. Средното пиково ниво на еналаприл е било 1,7 µg/l (граница 1,2 до 2,3 µg/l); пиковите се наблюдават в различно време за период от 24 часа. Използвайки данните за пиковото ниво в кърмата, установеният максимален прием от кърмаче, хранено само с кърма ще бъде около 0,16 % от адаптираната доза към теглото на майката. Жена, която е приемала перорално 10 mg еналаприл дневно за 11 месеца е имала пикови концентрации на еналаприл в кърмата от 2 µg/l 4 часа след дозата и пикови нива на еналаприлат от 0,75 µg/l около 9 часа след дозата. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерени в кърмата по време на 24 часовия период е било 1,44 µg/l и 0,63 µg/l съответно от кърмата. Нивата на еналаприлат в кърмата не са могли да бъдат установени (<0,2 µg/l) 4 часа след еднократно дозиране на еналаприл 5 mg при една от майките и 10 mg при две от майките; нива на еналаприл не са определяни.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Еналаприлов малеат





Токсичността е проучена при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Еналаприл има ниска остра токсичност. Пероралната LD<sub>50</sub> при мишки и плъхове е 2000 mg/kg.

Подчертано потенциране на токсичността е наблюдавано при плъхове, приемащи 90 mg/kg еналаприл дневно, подложени на диета без достатъчен прием на натрий.

#### Тератогенност

Няма доказателства за тератогенен ефект при плъхове и зайци, както и за неблагоприятни ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове.

#### Карциногенност

Няма доказателства за карциногенен ефект.

#### Мутагенност

Еналаприл и еналаприлат не са проявили мутагенен ефект.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

#### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Пшенично нишесте  
Силициев диоксид, колоиден безводен /Аерозил 200/  
Талк  
Магнезиев стеарат  
Желатин

#### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

#### **6.3. Срок на годност**

3 (три) години от датата на производство.

#### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява на сухо и защитено от светлина място, при температура до 25°C.  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

#### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

По 20 или 60 таблетки в полипропиленови банки с обем 5 (12) ml или тъмни стъклени банки, затворени с полиетиленови капачки. Етикетиранията банка, заедно с листовка за пациента е поставена в картонена кутия.

По 7 таблетки в блистер от Alu-Alu фолио. По 4 (четири) блистера са поставени в картонена кутия.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.





**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**ИНБИОТЕХ ООД**

София 1000, ул. Триадница № 5 А  
България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Разрешение за употреба № П-1576/13.02.2008  
Регистрационен № 20020210/13.02.2008

**9. ДАТА НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

13.02.2008

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

м. ноември 2014 год.

