

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

RENAPRIL/ РЕНАПРИЛ, 5 mg, таблети
RENAPRIL/ РЕНАПРИЛ, 10 mg, таблети
RENAPRIL/ РЕНАПРИЛ, 20 mg, таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи еналаприл малеат 5 mg, помошни супстанции.
1 таблета содржи еналаприл малеат 10 mg, помошни супстанции.
1 таблета содржи еналаприл малеат 20 mg, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Третман на хипертензија.
 - Третман на симптоматска срцева слабост.
 - Превенција на симптоматска срцева слабост кај пациенти со асимптоматска дисфункција на левата комора (ејекциона фракција $\leq 35\%$).
- (види дел 5.1)

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Храната нема влијание врз апсорпцијата на Ренаприл.

Дозата треба индивидуално да се прилагоди (види дел 4.4), во зависност од вредностите на крвниот притисок.

Педијатриска популација

Постојат лимитирани клинички искуства за примена на еналаприл кај хипертензивни педијатриски пациенти (види делови 4.4, 5.1 и 5.2).



Хипертензија

Почетната доза е 5 mg до максимално 20 mg, во зависност од степенот на хипертензијата и состојбата на пациентот. Ренаприл се дава еднаш на ден. Кај блага хипертензија, препорачана почетна доза е 5 mg до 10 mg. Кај пациентите со силна активација на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (пример реноваскуларна хипертензија, деплеција на соли и/или волумен на крв, срцева декомпензација или тешка хипертензија) може после примена на првата доза да дојде до значаен пад на крвниот притисок. Кај такви пациенти, препорачана почетна доза е 5 mg или пониска, а третманот треба да се започне под медицински надзор.

Претходен третман со високи дози на диуретици може да резултира со волуменска деплеција и ризик од хипотензија при започнување на терапијата со еналаприл. Кај такви пациенти, препорачана почетна доза е 5 mg или пониска. Доколку е возможно, терапијата со диуретикот треба да се прекине 2-3 дена пред започнување на терапијата со еналаприл. Треба да се следи реналната функција и серумското ниво на калиум.

Вообичаена доза на одржување е 20 mg дневно. Максимална доза на одржување е 40 mg дневно.

Срцева слабост/Асимптоматска дисфункција на левата комора

Во терапија на симптоматска срцева слабост, Ренаприл се применува заедно со диуретици и доколку е потребно, со дигиталис или бета-блокатори. Почетна доза на еналаприл кај пациенти со симптоматска срцева слабост или асимптоматска дисфункција на левата комора е 2.5 mg, и треба да се применува под внимателен лекарски надзор, за да се одреди почетниот ефект врз крвниот притисок. Во отсуство или после ефикасно справување на симптоматска хипотензија која се јавува после започнување на терапијата со еналаприл кај срцева слабост, дозата треба постепено да се зголемува до вообичаена доза на одржување од 20 mg, дадена еднакратно или во две поделени дози, во зависност од толерантноста на пациентот. Се препорачува титрацијата на дозата да се врши во временски период од 2 до 4 недели. Максимална доза е 40 mg дадена во две поделени дози.

Табела 1: Препорачано титрирање на дозата со Ренаприл кај пациенти со срцева слабост/асимптоматска дисфункција на левата комора

Недела	Доза mg/дневно
Недела 1	Денови од 1 до 3: 2.5 mg/дневно* како единечна доза. Денови од 4 до 7: 5 mg/дневно во две поделени дози.
Недела 2	10 mg/дневно како единечна доза или во две поделени дози.
Недела 3 и 4	20 mg/дневно како единечна доза или во две поделени дози.

*Посебни мерки на претпазливост се потребни кај пациенти со нарушена ренална функција или кои земаат диуретици (види дел 4.4).

Крвниот притисок и реналната функција потребно е внимателно да се следат пред и по започнување на терапијата со Ренаприл (види дел 4.4), бидејќи е забележана појава на хипотензија и (многу поретко) последователна ренална слабост. Кај пациентите третирани со диуретици, доколку е можно, дозата на диуретикот треба да се намали пред започнување на третманот со Ренаприл. Појавата на хипотензија по почетната доза на Ренаприл не значи дека хипотензијата ќе се повторува во тек на хроничната терапија со Ренаприл и не ја спречува континуираната употреба на лекот. Исто така, потребно е да се следи нивото на серумскиот калиум и реналната функција.

Дозирање кај ренална инсуфициенција

Општо земено, интервалите помеѓу двете дози на еналаприл треба да се продолжат и/или дозата да се намали.

Табела 2: Дозирање кај ренална инсуфициенција

Клиренс на креатинин (ml/min)	Почетна доза (mg/ден)
30 < клиренс на креатинин < 80 ml/min	5-10 mg
10 < клиренс на креатинин ≤ 30 ml/min	2.5 mg
клиренс на креатинин ≤ 10 ml/min	2.5 mg, во деновите кога пациентот е на дијализа*

* Види дел 4.4. Еналаприлат е дијализабилен. Дозирањето во деновите кога пациентот не е на дијализа, треба да биде во зависност од ефектот врз крвниот притисок.

Дозирање кај постари пациенти

Дозирањето треба да биде во зависност од реналната функција (види дел 4.4).

Примена во педијатрија

Кај педијатриски пациенти кои можат да ги проголтаат таблетите, дозата треба индивидуално да се прилагоди во зависност од крвниот притисок. Препорачана почетна доза е 2.5 mg кај пациенти со телесна тежина од 20 до < 50 kg и 5 mg кај пациенти со телесна тежина ≥ 50 kg. Ренаприл се применува еднаш на ден. Дозата треба да се прилагоди во зависност од потребите на пациентот до максимална дневна доза од 20 mg кај пациенти со телесна тежина од 20 до < 50 kg и 40 mg кај пациенти со телесна тежина ≥ 50 kg (види дел 4.4).

Не се препорачува примена на Ренаприл кај новороденчиња и педијатриски пациенти со гломерулална филтрациона рата < 30 ml/min/1.73 m² бидејќи нема доволно податоци за негова примена кај оваа популација.

Метод на примена

За перорална примена.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во дел 6.1 или било кој друг АКЕ инхибитор.
- Анамнестички податок за појава на ангиоедем при примена на инхибитори на АКЕ.
- Херeditарен или идиопатски ангиоедем.
- Втор и трет триместар од бременоста (види делови 4.4 и 4.6).
- Истовремената примена на еналаприл со лекови кои содржат алискерин е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално оштетување ($\text{ГФР} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (види делови 4.5 и 5.1).
- Истовремена примена со сакубитрил/валсартан. Третманот со Ренаприл не смее да се започне порано од 36 часа по последната доза на сакубитрил/валсартан (види исто така делови 4.4 и 4.5).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Симптоматска хипотензија

Во случај на некомплицирана хипертензија, симптоматска хипотензија ретко се јавува. Кај хипертензивни пациенти кои примаат еналаприл, симптоматската хипотензија почесто се јавува во случај кога постои губиток на волумен предизвикан со терапија со диуретици, рестриција на соли во исхраната, дијализа, дијареја или повраќање (види делови 4.5 и 4.8). Кај пациенти со срцево затајување, со или без ренална инсуфициенција, забележани се случаи на симптоматска хипотензија. Ова почесто се јавува кај пациенти со потежок облик на срцева слабост, а како резултат на примена на високи дози на диуретици на Хенлеовата петелка, хипонатремија или функционално ренално нарушување. Кај овие пациенти, терапијата треба да започне под медицински надзор, а пациентот внимателно да се следи во тек на секое прилагодување на дозата на еналаприл и/или диуретикот. Истото се однесува и за пациентите со исхемично срцево или цереброваскуларно заболување, кај кои претераниот пад на крвниот притисок може да доведе до миокарден инфаркт или цереброваскуларен инсулт.

Во случај на хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка положба, и ако е потребно да се примени интравенска инфузија на физиолошки раствор. Минлива хипотензивна реакција не е контраиндикација за следната доза на лекот, која може да се примени без потешкотии, откако крвниот притисок ќе се воспостави со зголемување на волуменот.

Кај некои пациенти со срцева слабост кои имаат нормален или низок крвен притисок, може да дојде до дополнително намалување на крвниот притисок при примена на еналаприл. Овој ефект може да се предвиди, и обично не е причина за прекин на третманот. Доколку хипотензијата стане симптоматска, можеби ќе биде



потребно да се намали дозата и/или да се прекине терапијата со диуретикот и/или еналаприл.

Стеноза на аортна или митрална валвула/Хипертрофична кардиомиопатија

Како и со сите вазодилатори, АКЕ инхибиторите треба со претпазливост да се применуваат кај пациенти со стеноза на митралната валвула и опструкција на истисниот дел на левата комора и да се избегнуваат во случаи на кардиоген шок и хемодинамски сигнификантна опструкција.

Пореметување на реналната функција

Кај пациенти со пореметување на реналната функција (клиренс на креатинин < 80 ml/min), почетната доза на еналаприл треба да се прилагоди во зависност од клиренсот на креатинин (види дел 4.2), а потоа во зависност од одговорот на пациентот на третманот. Рутинско следење на нивото на калиум и креатинин во серумот се дел од нормалната медицинска практика за овие пациенти.

Појава на ренална инсуфициенција е забележана при примена на еналаприл, и тоа главно кај пациенти со тешка срцева слабост или основно ренално заболување, вклучувајќи и стеноза на реналната артерија. Ако веднаш се препознае и се третира соодветно, реналната слабост поврзана со употреба на еналаприл, обично е реверзибилна.

Кај некои хипертензивни пациенти, без видливо постоечко ренално заболување било забележано зголемување на вредностите на уреата и креатининот во крвта, при истовремена примена на еналаприл со диуретик. Во тој случај намалување на дозата на еналаприл и/или прекинување на терапијата со диуретикот може да биде потребно. Оваа состојба може да ја зголеми можноста за стеноза на реналната артерија (види дел 4.4 Реноваскуларна хипертензија).

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од хипотензија и ренална инсуфициенција кога пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артеријата на солитарен бубрег се третираат со АКЕ инхибитори. Губење на реналната функција може да се случи само со благи промени во серумскиот креатинин. Кај овие пациенти, терапијата треба да започне под внимателен медицински надзор со ниски дози, внимателна титрација и мониторирање на реналната функција.

Трансплантација на бубрези

Нема искуство во врска со примена на еналаприл кај пациенти со неодамнешна трансплантација на бубрези. Поради тоа не се препорачува примена на Еналаприл кај оваа популација.

Хепатална инсуфициенција

Ретко, примената на АКЕ инхибиторите била поврзана со синдром чиј почеток се карактеризирал со појава на холестатска жолтица или хепатитис и прогресија до фулминантна хепатална некроза и (понекогаш) смртен исход. Механизмот на настанување на овој синдром не е објаснет. Пациентите кои земаат АКЕ



инхибитори и кај кои се јавува жолтица или значаен пораст на вредностите на хепаталните ензими, треба да ја прекинат терапијата со АКЕ инхибиторот и соодветно да се мониторираат.

Неутропенија/Агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија се опишани кај пациенти кои примале АКЕ инхибитори. Кај пациенти со нормална ренална функција и без други компликации, неутропенија ретко се јавува. Еналаприл треба со посебна претпазливост да се применува кај пациенти со колагена васкуларна болест, имunosупресивна терапија, третман со алопуринол или прокаинамид или кај пациенти со комбинација на споменатите ризик фактори, особено со постоечко нарушување на реналната функција. Кај некои од споменатите пациенти се јавиле сериозни инфекции, кои во неколку случаи не реагирале на интензивна антибиотска терапија. Доколку еналаприл се применува кај овие пациенти, се препорачува периодично следење на бројот на леукоцитите, а пациентите треба да се предупредат да го информираат лекарот за секој знак за можна инфекција.

Хиперсензитивност/Ангионеуротски едем

Ангионеуротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот, забележани се кај пациенти третирани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи еналаприл. Ова може да се јави во било кој период од третманот. Во тој случај, третманот со еналаприл треба веднаш да се прекине и пациентот соодветно да се следи до потполно повлекување на симптомите. Дури и во случаите во кои отокот е ограничен само на јазикот, без респираторен дистрес, пациентот треба внимателно да се следи бидејќи третманот со антихистаминици и кортикостероиди може да биде недоволен.

Многу ретко, забележани се случаи на смртен исход како резултат на ангиоедем поврзан со ларингеален едем или едем на јазикот. Кај пациентите кај кои се зафатени јазикот, глотисот или ларинксот, може да дојде до опструкција на дишните патишта, особено кај оние со историја за хируршка интервенција во тој предел. Кај овие случаи потребна е итна медицинска помош која вклучува субкутана примена на раствор на епинефрин 1:1000 (0.3 ml до 0.5 ml) и/или мерки за обезбедување на проодност на дишните патишта.

Забележано е дека ангиоедем поврзан со примена на АКЕ инхибитори, почесто се јавува кај пациенти со црна раса во однос на пациентите од другите раси.

Пациентите со анамнеза за ангиоедем кој не е во врска со претходна примена на АКЕ инхибитори, може да имаат зголемен ризик за појава на ангиоедем за време на третманот со АКЕ инхибитори (види дел 4.3).

Истовремена примена на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана поради зголемениот ризик од појава на ангиоедем. Третманот со сакубитрил/валсартан не смее да се започне порано од 36 часа по последната доза на еналаприл. Третманот со еналаприл не смее да се започне порано од 36 часа по последната доза на сакубитрил/валсартан (види делови 4.3 и 4.5).



Истовремена примена со АКЕ инхибитори со рацекадотрил, mTOR инхибитори (пример сиролимуc, еверолимуc, темсиролимуc) и вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик од појава на ангиоедем (пример отекување на дишните патишта или јазикот, со или без респираторни оштетувања) (види дел 4.5). Потребна е претпазливост при започнување на третман со рацекадотрил, mTOR инхибитори (пример сиролимуc, еверолимуc, темсиролимуc) и вилдаглиптин кај пациенти кои веќе употребуваат АКЕ инхибитор.

Анафилактоидни реакции за време на хименоптера десензибилизација

Кај пациентите кои примаат АКЕ инхибитори, за време на десензибилизација со хименоптера, иако ретко, може да се јават живото-загрозувачки анафилактоидни реакции. Споменатите реакции може да се избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ инхибитори пред секоја десензибилизација.

Анафилактоидни реакции за време на LDL афереза

Забележани се ретки случаи на живото-загрозувачки анафилактоидни реакции, кај пациенти кои примале АКЕ инхибитори за време на LDL афереза со декстран сулфат. Споменатите реакции може да се избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ инхибитори пред секоја афереза.

Пациенти на хемодијализа

Забележани се анафилактоидни реакции кај пациенти на хемодијализа со мембрана со висок проток (пример AN 69®) кои истовремено примале АКЕ инхибитор. Кај вакви пациенти треба да се разгледа примената на друг вид на дијализаторна мембрана или друг вид на антихипертензив.

Хипогликемија

Дијабетични пациенти третирани со перорални антидијабетици или инсулин, треба внимателно да се следат во тек на првите месеци од примената на АКЕ инхибитори, поради можноста од појава на хипогликемија (види дел 4.5).

Кашлица

При примена на АКЕ инхибитори може да се појави карактеристична кашлица која е непродуктивна, перзистентна и престанува после прекинување на терапијата. При диференцијална дијагноза на кашлицата, треба да се земе во предвид дека може да е како резултат на примена на АКЕ инхибитори.

Хирургија/Анестезија

Кај пациенти на кои им предстои голем хируршки зафат или во тек на анестезија со лекови кои предизвикуваат хипотензија, еналаприл може секундарно да го блокира создавањето на ангиотензин II како резултат на компензаторното ослободување на ренин. Ако се јави хипотензија за која се смета дека е последица на тој механизам, може да се корегира со зголемување на волуменот на крвта.

Хиперкалемија



АКЕ инхибиторите може да предизвикаат хиперкалиемија бидејќи го инхибираат ослободувањето на алдостерон. Ефектот обично не е сигнификантен кај пациенти со нормална ренална функција. Сепак, кај пациенти со нарушена ренална функција и/или кај пациенти кои земаат додатоци на калиум (вклучувајќи замени за сол), диуретици кои штедат калиум, триметоприм или ко-тримоксазол, исто така познат како триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерон или блокатори на ангиотензин рецепторите може да дојде до појава на хиперкалиемија. Диуретиците кои штедат калиум и блокаторите на ангиотензин рецепторите треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори, а серумското ниво на калиум и реналната функција треба да се следат (види дел 4.5).

Литиум

Не се препорачува истовремена примена на еналаприл со литиум (види дел 4.5).

Двојна блокадата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и намалена ренална функција (вклучувајќи акутна ренална инсуфициенција). Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен не се препорачува (види дел 4.5 и 5.1).

Доколку се смета дека терапијата со двојна блокада е апсолутно неопходна, во тој случај потребен е надзор од специјалист и често внимателно следење на реналната функција, електролитите и крвниот притисок.

АКЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Педијатриска популација

Постојат лимитирани податоци за ефикасноста и безбедноста од употребата на еналаприл кај хипертензивни деца >6 години, но нема искуство за употреба на еналаприл кај други индикации. Лимитирани фармакокинетски податоци се достапни за примена на еналаприл кај деца над 2 месечна возраст (види делови 4.2, 5.1 и 5.2). Кај деца не се препорачува примена на еналаприл за други индикации освен за хипертензија.

Поради тоа што нема достапни податоци, не се препорачува примена на еналаприл кај новородени и педијатриски пациенти со гломеруларна филтрациона рата < 30 ml/min/1.73 m² (види дел 4.2).

Бременост

Терапија со АКЕ инхибитори не треба да се започне во период на бременост. Доколку терапијата со АКЕ инхибитори е неопходна, кај пациентите кои планираат бременост треба да се примени алтернативен антихипертензивен третман со докажан безбедносен профил за употреба во период на бременост. Ако се дијагностицира бременост, третманот со АКЕ инхибиторите треба веднаш да се прекине, и доколку е потребно, да се започне со алтернативна терапија (види делови 4.3 и 4.6).

Етнички разлики

Како и другите АКЕ инхибитори, еналаприл е помалку ефикасен во намалувањето на крвниот притисок кај црната раса во споредба со останатите, веројатно поради високата преваленца на ниско ниво на ренин кај хипертензивната популација од црна раса.

Експципиенси

Ренаприл таблетите содржат лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на непоносливост на галактоза, Ларп лактоза дефицит или глюкозо-галактозна малапсорпција, не може да го употребуваат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Лекови кои го зголемуваат ризикот од ангиоедем

Истовремената примена на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана бидејќи тоа го зголемува ризикот од појава на ангиоедем (види делови 4.3 и 4.4).

Истовремената примена на АКЕ инхибитори со рацекадотрил, mTOR инхибитори (пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик од појава на ангиоедем (види дел 4.4).

Двојна блокадата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Клиничките податоци покажуваат дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен е поврзана со зголемена фреквенција на несакани дејства како хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи акутна ренална инсуфициенција) во споредба со примената на монотерапија на блокатор на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) (види делови 4.3, 4.4 и 5.1).

Циклоспорин

При истовремена примена на АКЕ инхибитори со циклоспорин може да дојде до појава на хиперкалемија. Се препорачува следење на нивото на калиум во серумот.

Хепарин

При истовремена примена на АКЕ инхибитори со хепарин може да дојде до појава на хиперкалемија. Се препорачува следење на нивото на калиум во серумот.

Диуретици (тиазидни или диуретици на Хенлеовата петелка)

Претходен третман со високи дози на диуретици може да резултира со волуменска деплеција и ризик од хипотензија при започнување на терапијата со еналаприл. (види дел 4.4). Хипотензивниот ефект може да се намали со прекинување на третманот со диуретиците, со зголемување на волуменот или внес на соли или започнување на терапијата со еналаприл со ниски дози.

Други антихипертензивни лекови

Истовремената примена со антихипертензивни лекови, може да го зголеми хипотензивниот ефект на еналаприл. Истовремената примена со нитроглицерин или други нитрати, или други вазодилататори, може дополнително да го намали крвниот притисок.

Литиум

Реверзибилно зголемување на серумската концентрација и токсичноста на литиум се забележани при истовремена примена на литиум со АКЕ инхибитори. Истовремената примена со тиазидни диуретици може да доведе до зголемување на нивото на литиум и да го зголеми ризикот од токсичност при истовремена примена со АКЕ инхибитори. Не се препорачува истовремена примена на еналаприл со литиум, но доколку е неопходно, потребна е внимателна контрола на нивото на литиум во серумот (види дел 4.4).

Трициклични антидепресиви/Антипсихотици/Анестетици/Наркотици

Истовремената примена на некои анестетици, трициклични антидепресиви или антипсихотици со АКЕ инхибитори може да резултира со натамошно намалување на крвниот притисок (види дел 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи селективни СОХ-2 инхибитори

Нестероидните антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи ги и селективните СОХ-2 инхибитори може да го намалат ефектот на диуретиците и другите антихипертензивни лекови. Поради тоа, антихипертензивниот ефект на ангиотенсин II рецепторните антагонисти или АКЕ инхибиторите може да биде намален од страна на НСАИЛ вклучувајќи ги и селективните СОХ-2 инхибитори. Истовремената примена на НСАИЛ (вклучувајќи селективни СОХ-2 инхибитори) со ангиотенсин II рецепторните антагонисти или АКЕ инхибиторите доведува до дополнително зголемување на нивото на калиум во серумот, и може да доведе до влошување на реналната функција. Овие ефекти обично се реверзибилни. Ретко, може да се јави акутна ренална слабост, особено кај пациенти со компрометирана ренална функција (како што се постари пациенти или пациенти со волуменска деплеција, вклучувајќи ги и оние кои се на терапија со диуретици). Поради тоа, комбинацијата треба претпазливо да се применува кај пациенти со компрометирана ренална функција. Пациентите треба соодветно да се хидрираат и внимателно да се мониторира реналната функција после започнување на третманот и потоа периодично.

Злато

При истовремена примена на инјекции на златни соли (натриум ауротиомалеат) со АКЕ инхибитори вклучувајќи и еналаприл, ретко, пријавени се нитритондни реакции со симптоми како црвенило на лицето, гадење, повраќање и хипотензија.

Симпатомиметици



Симптомиметиците може да го намалат антихипертензивниот ефект на АКЕ инхибиторите.

Антидијабетици

Епидемиолошките студии покажале дека истовремената примена на АКЕ инхибитори и антидијабетици (инсулин, перорални хипогликемици) може да доведе до зголемување на ефектот врз намалувањето на нивото на глукоза во крвта, со ризик од хипогликемија. Веројатноста за појава на споменатиот ефект е поголема во тек на првите недели од истовремениот третман и кај пациенти со ренално оштетување (види делови 4.4 и 4.8).

Алкохол

Алкохолот го засилува хипотензивниот ефект на АКЕ инхибиторите.

Ацетилсалицилна киселина, тромболитици и бета блокатори

Еналаприл може безбедно да се применува истовремено со ацетилсалицилна киселина (во кардиолошки дози), тромболитици и бета блокатори.

Педијатриска популација

Студии за интеракции изведени се само кај возрасни.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

АКЕ инхибитори:

Не се препорачува примена на АКЕ инхибитори во тек на првиот триместер од бременоста (види дел 4.4). Примената на АКЕ инхибиторите е контраиндицирана за време на вториот и третиот триместар од бременоста (види делови 4.3 и 4.4)

Епидемиолошките докази во врска со ризикот од тератогеност по изложеност на АКЕ инхибитори во тек на првиот триместар од бременоста, не се убедливи; но сепак мал пораст на ризикот не може да се исклучи. Освен ако терапијата со АКЕ инхибитори се смета за неопходна, пациентките кои планираат бременост треба да се стават на алтернативна антихипертензивна терапија со утврден безбедносен профил за примена во тек на бременост.

Ако се дијагностицира бременост, третманот со АКЕ инхибиторите треба веднаш да се прекине, и доколку е потребно, да се започне со алтернативна терапија.

Познато е дека изложеноста на АКЕ инхибитори во тек на вториот и третиот триместар од бременоста предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена ренална функција, олигохидрамнион, забавена осификација на черепот) и неонатална токсичност (ренална слабост, хипотензија, хиперкалемија) (види дел 5.3). Забележани се случаи на матернален олигохидрамнион, веројатно претставувајќи намалена фетална ренална функција, што може да резултира со контрактури на екстремитетите, краниофацијални деформации и хипопластичен развој на белите дробови.



Доколку дојде до изложеност на АКЕ инхибитори од второто тромесечје на бременоста, потребно е ултразвучно следење на реналната функција и осификација на черепот кај фетусот.

Доенчињата чии мајки земале АКЕ инхибитори, треба внимателно да се следат поради можноста од развој на хипотензија (види делови 4.3 и 4.4).

Доење

Лимитираните фармакокинетски податоци покажуваат многу мали концентрации во мајчиното млеко (види дел 5.2). Иако, овие концентрации се чини дека се клинички ирелевантни, не се препорачува примена на еналаприл во период на доење кај предвремено родени доенчиња и во првите неколку недели по породувањето, поради хипотетичкиот ризик од кардиоваскуларни и ренални ефекти и затоа што нема доволно клиничко искуство. Кај постари доенчиња, примена на еналаприл во период на доење може да се земе во предвид доколку овој третман е неопходен за мајката, а детето треба да се следи во случај на појава на било какво несакано дејство.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Пациентите кои возат или ракуваат со машини треба да знаат дека повремено може да се јави вртоглавица или замор.

4.8 Несакани дејства

Во клиничките студии со еналаприл и во тек на пост-маркетиншкото искуство, пријавени се следниве несакани дејства:

Табела 3. Несакани дејства на еналаприл

Класификација по органски системи	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	Многу ретки ($< 1/10\ 000$)	Непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци)
Нарушувања на крета и лимфниот систем			Анемија (вклучувајќи апластична и хемолитичка)	Неутропенија, Намалување на хемоглобинот, Намалување на хематокритот, Тромбоцитопенија, Агранулоцитоза, Депресија на коскената срж, Панцитопенија, Лимфопенија, Хипотензија, Хипотензија		
Ендокрини нарушувања						Синдром на несоодветна

						секреција на антидиуретски хормон
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Хипогликемија (види дел 4.4)			
Психијатриски нарушувања		Депресија	Конфузија, Нервоза, Инсомнија	Абнормални сониишта, Нарушување на спиенето		
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавица	Главоболка, Синкопа, Промени на вкусот	Сомноленција, Парестеија, Вертиго			
Нарушувања на видот	Замаглен вид					
Нарушувања на увото и лабиринтот			Тинитус			
Срцеви нарушувања		Градна болка, Нарушувања на срцевиот ритам, Ангина пекторис, Тахикардија	Палпитации, Миокарден инфаркт или церебро- васкуларен настан*, можно како последица на изразена хипотензија кај пациенти со висок ризик (види дел 4.4).			
Васкуларни нарушувања		Хипотензија (вклучувајќи ортостатска хипотензија)	Црвенило на лице, Ортостатска хипотензија	Raynaud-ов феномен		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Кашлица	Диспнеја	Ринореа, Болки во грлото и засипнатост, Бронхоспазам/ Астма	Пулмонални инфилтрати, Ринитис, Алергиски алвеолитис/ Еозинофилна пневмонија		
Гастро- интестинални нарушувања	Наузеја	Дијареја, Абдоминална болка	Илеус, Панкреатитис, Повраќање, Диспепсија, Колитис, Анорексија, Гастрит, иритација, Сува уста, Нептичен улкус	Стоматитис/ Афтозни улцерации, Глоситис	Интестинален ангиоедем	

Хепатобилијарни нарушувања			Хепатална инсуфициенциј а, Хепатитис- хепатоцелуларе н или холестатски, Хепатитис вклучувајќи и некроза, Холестаза (вклучувајќи жолтица)			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Исип, Хиперсензитив ност/ Ангионеуротск и едем: ангионеуротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот се опишани (види дел 4.4)	Дијафореза, Пруритус, Уртикарија, Алопеција	Еритема мултиформе, Steven-Johnson-ов синдром, Ексфолијативен дерматитис, Токсична епидермална некролиза, Пемфигус, Еритродерма		Опишан е збир на симптоми кој може да вклучи некои или сите од следниве симптоми: треска, серозитис, васкулитис, мијалгија/ миозитис, артралгија/ артритис, позитивни ANA (антинуклеарн и антитела), забрзана седиментација на еритроцитите, еозинофилија и леукоцитоза. Може да се јави исип, фотосензитивн ост или други дерматолошки манифестации
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво и коските			Мускулни грчеви			
Ренални и уринарни нарушувања			Ренална дисфункција, Ренална слабост, Протеинурија, Импотенција	Олигурија		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките				Гинекомасија		
Општи	Астенија	Замор	Слабост			

нарушувања Испитувања		Хиперкалемија, Зголемување на нивоото на серумскиот креатинин	Треска Зголемување на уреата во крвта, Хипонатремија	Зголемување на хепаталните ензими, Зголемување на серумскиот билирубин		
--------------------------	--	---	---	---	--	--

* Стапките на инциденца биле споредливи со оние во плацебо и активните контролни групи во клиничките испитувања.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Податоците за предозирање кај луѓето се лимитирани. Симптоми поврзани со предозирање се видлива хипотензија, која се јавува шест часа после ингестија на таблети, истовремено со блокада на ренин-ангиотензин системот, и ступор. Симптомите поврзани со предозирање со АКЕ инхибитори може да вклучат циркулаторен шок, нарушување на електролитите, ренална слабост, хипервентиација, тахикардија, палпитација, брадикардија, вртоглавица, вознемиреност и кашлица. Серумски нивоа на еналаприлат 100 и 200 пати поголеми од вообичаените после терапевтски дози, се опишани после ингестија на 300 mg и 440 mg еналаприл, соодветно.

При предозирање се препорачува примена на интравенска инфузија на физиолошки раствор. При појава на хипотензија, пациентот треба да се постави во шок-положба. Ако е достапен, може да се примени инфузија со ангиотензин II и/или катехоламини интравенски. Ако од предозирањето поминало кратко време, потребно е да се превземат мерки за отстранување на еналаприл малеат од дигестивниот систем (пример да се предизвика повраќање, да се изврши гастрична лаважа, да се применат адсорбенти и натриум сулфат). Еналаприлат може да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа (види дел 4.4). Ако е присутна брадикардија која е отпорна на терапија, може да се примени срцев електростимулатор (pacemaker). Виталните знаци и концентрацијата на електролитите и креатининот во серумот, треба континуирано да се мониторираат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим

АТС код: C09AA02

Еналаприл малеат е малеат сол на еналаприл, дериват на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ) е пептидил дипептидаза, која ја катализира конверзијата на ангиотензин I во вазоконстрикторна супстанција ангиотензин II. После апсорпцијата, еналаприл се хидролизира во еналаприлат, кој го инхибира АКЕ. Инхибицијата на АКЕ резултира со намалување на ангиотензин II во плазмата, што доведува до зголемување на плазма ренинската активност (како резултат на отстранување на негативниот feedback на ренинското ослободување) и намалување на секрецијата на алдостерон.

АКЕ е идентичен на киназа II. Поради тоа, еналаприл исто така може да ја спречи деградацијата на брадикинин, моќен вазодепресорен пептид. Меѓутоа, дали ова има улога во тераписките ефекти на еналаприл, треба да се разјасни.

Механизам на дејство

Додека механизмот преку кој еналаприл го намалува крвниот притисок се верува дека примарно е супресија на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, еналаприл делува антихипертензивно дури и кај пациенти со ниска-ренинска хипертензија.

Фармакодинамски ефекти

Примената на еналаприл кај пациенти со хипертензија резултира со намалување на крвниот притисок и во лежечка и во исправена состојба, без сигнификантно зголемување на срцевата фреквенција.

Симптоматска постурална хипотензија е ретка. Кај некои пациенти за оптимална редукција на крвниот притисок, може да биде потребна терапија од неколку недели. Наглото прекинување на терапијата со еналаприл, не е поврзано со рапидно зголемување на крвниот притисок.

Ефективна инхибиција на АКЕ обично се јавува 2 до 4 часа после перорална администрација на поединечна доза на еналаприл. Почетокот на антихипертензивната активност обично настапува во тек на првиот час, со максимална редукција на крвниот притисок после 4 до 6 часа по администрацијата. Времетраењето на дејството е дозно-зависно. Меѓутоа, при препорачани дози, забележано е дека антихипертензивните и хемодинамските ефекти се одржуваат во тек на 24 часа.

Во хемодинамските студии кај пациентите со есенцијална хипертензија, редукцијата на крвниот притисок била придружена со редукција на периферната артериска резистенција со зголемување на срцевиот минутен волумен и со мали или без промени на срцевата фреквенција. После примена на еналаприл било забележано зголемување на реналниот проток; гломеруларната филтрациона рата била непроменета. Не била забележана ретенција на натриум или вода. Меѓутоа, кај пациентите кај кои пред третманот гломеруларната филтрациона рата била ниска, обично филтрационите рати биле зголемени.

Во краткотрајни клинички студии кај дијабетички и недијабетички пациенти со ренално заболување, после примена на еналаприл било забележано намалување на албуминуријата и уринарната екскреција на IgG и вкупните уринарни протеини.

При истовремена примена со тиазидни диуретици, дополнително се зголемуваат ефектите на еналаприл врз намалувањето на крвниот притисок. Еналаприл може да ја намали или спречи појавата на хипокалемијата предизвикана од тиазидите.

Кај пациентите со срцева слабост на терапија со дигиталис и диуретици, третманот со еналаприл бил поврзан со намалување на периферната резистенција и крвниот притисок. Срцевиот минутен волумен бил зголемен, додека пак срцевата фреквенција (обично зголемена кај пациентите со срцева слабост) била намалена. Белодробниот капиларен притисок, исто така бил намален. Толеранцијата при напор и тежината на срцевата слабост, мерени преку критериумите на New York Heart Association, биле подобрени. Овие дејства биле забележани и за време на хронична терапија со еналаприл.

Кај пациентите со блага до умерена срцева слабост, еналаприл ја забавил прогресивната срцева дилатација/зголемување и срцевата слабост, што било потврдено со намалување на лево вентрикуларните волумени на крајот од дијастолата и систолата и подобрување на ејекционата фракција.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Две големи рандомизирани, контролирани испитувања (ONTARGET (англиски ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитувале примената на комбинацијата на АКЕ-инхибитор со блокатор на ангиотензин II рецепторот.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларно или цереброваскуларно заболување, или дијабетес мелитус тип 2 придружено со докази за трајно оштетување на органите. VA NEPHRON-D е студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значаен корисен ефект врз реналниот и/или кардиоваскуларниот исход и mortalitet, додека забележан бил зголемен ризик од хиперкалиемија, акутно ренално оштетување и/или хипотензија во споредба со монотерапија. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати, исто така, се релевантни за другите АКЕ-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите.

Затоа, АКЕ-инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (англиски Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана со цел да се испита користа од додавање на алискирен на стандардната терапија на АКЕ-инхибитор или блокатор на ангиотензин II рецепторот кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и хронично ренално заболување, кардиоваскуларна болест, или и двете. Испитувањето било прекинато порано поради зголемениот ризик од несакани исходи. Кардиоваскуларна смрт и мозочен удар биле бројно почести во групата која примала алискирен отколку во плацебо групата, а несакани настани и сериозни несакани настани од значење (хиперкалиемија, хипотензија и ренална дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку во плацебо групата.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во мултицентрична, рандомизирана, дупло-слепа, плацебо контролирана студија (англиски SOLVD Prevention trial) биле испитувани пациенти со асимптоматска лево-вентрикуларна дисфункција (LVEF<35%). 4228 пациенти биле рандомизирани да примаат плацебо (n=2117) или еналаприл (n=2111). Во плацебо групата, кај 818 пациенти се јавила срцева слабост или настанала смрт (38.6%) во споредба со 630 пациенти во групата на еналаприл (29.8%) (намалување на ризикот 29%; 95% CI; 21-36%; p<0.001). Кај 518 пациенти од групата на плацебо (24.5%) и 434 пациенти од групата на еналаприл (20.6%) настанала смрт или биле хоспитализирани заради појава на срцева слабост или влошување на срцева слабост (намалување на ризикот 20%; 95% CI; 9-30%; p<0.001).

Во мултицентрично, рандомизирано, дупло-слепо, плацебо контролирано испитување (англиски SOLVD Treatment trial) била испитувана популација со симптоматска конгестивна срцева слабост како резултат на систолна дисфункција (ејекциона фракција <35%). 2569 пациенти кои примале конвенционална терапија за срцева слабост, по случаен избор примале или плацебо (n=1284) или еналаприл (n=1285). Биле забележани 510 смртни случаи во плацебо групата (39.7%) во споредба со 452 во групата која примала еналаприл (35.2%) (редукција на ризик, 16%; 95% CI, 5-26%; p=0.0036). Кардиоваскуларни смртни случаи биле 461 во плацебо групата во споредба со 399 во еналаприл групата (редукција на ризик, 18%; 95% CI, 6-28%; p<0.002), главно како резултат на намалување на смртноста поради прогресивна срцева слабост (251 во плацебо групата vs 209 во еналаприл групата, редукција на ризик 22%, 95% CI, 6-35%). Неколку пациенти починале или биле хоспитализирани поради влошување на срцевата слабост (736 во плацебо групата и 613 во еналаприл групата, редукција на ризик 26%, 95% CI, 18-34%; p<0.0001). Генерално во SOLVD студијата, кај пациентите со лево-вентрикуларна дисфункција, еналаприл го намалил ризикот од миокарден инфаркт за 23% (95% CI, 11-34%; p<0.001) и го намалил ризикот од хоспитализација поради нестабилна ангина пекторис за 20% (95% CI, 9-29%; p<0.001).

Педијатриска популација

Постои ограничено искуство за примена на еналаприл кај хипертензивни педијатриски пациенти > 6 години. Во клиничка студија во која биле вклучени 110 хипертензивни педијатриски пациенти од 6 до 16 годишна возраст со телесна тежина ≥ 20 килограми и гломеруларна филтрациона рата > 30 ml/min/1.73 m², пациентите со телесна тежина <50 kg примале 0.625, 2.5 или 20 mg еналаприл дневно и пациентите со телесна тежина ≥ 50 kg примале 1.25, 5 или 40 mg еналаприл дневно. Еналаприл применет еднаш дневно го намалил крвниот притисок во зависност од дозата. Дозно-зависната антихипертензивна ефикасност на еналаприл била постојана во сите подгрупи (возраст, физички развој, пол, раса). Меѓутоа, најниските испитувани дози од 0.625 mg и 1.25 mg, кои одговараат во просек на 0.02 mg/kg еднаш дневно, не покажале конзистентна антихипертензивна ефикасност. Максималната испитувана доза била 0.58 mg/kg (до 40 mg) еднаш дневно. Профилот на несакани дејства кај педијатриските пациенти не се разликува од оној кај возрасните пациенти.



5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Поле перорална апликација еналаприл брзо се ресорбира, максималните серумски концентрации се јавуваат во тек на еден час од апликацијата. Степенот на апсорпција на еналаприл од пероралните таблети е околу 60%. Врз апсорпцијата не влијае присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт.

После апсорпцијата, еналаприл брзо и екстензивно се хидролизира во еналаприлат, моќен инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим. Максималните серумски концентрации на еналаприлат се јавуваат околу 4 часа после перорална доза на еналаприл таблети. Ефективниот полуживотот за акумулација на еналаприлат после мултипли дози на перорален еналаприл е 11 часа. Кај субјекти со нормална ренална функција, состојба на рамнотежа на серумски концентрации на еналаприлат се постигнуваат после 4 дена од третманот.

Дистрибуција

Во текот на опсегот на концентрациите кои се терапевтско релевантни, врзувањето на еналаприлат за плазма протеините не е повеќе од 60%.

Биотрансформација

Освен конверзијата во еналаприлат, нема податоци за значаен метаболизам на еналаприл.

Елиминација

Екскрецијата на еналаприлат првенствено е ренална. Основните компоненти во урината се еналаприлат, на кој отпаѓа околу 40% од дозата, и непроменет еналаприл (околу 20%).

Ренално оштетување

Изложеноста на еналаприл и еналаприлат е зголемена кај пациенти со ренална инсуфициенција. Кај пациенти со блага до умерена ренална инсуфициенција (креатинин клиренс 40-60 ml/min) состојбата на рамнотежа на AUC на еналаприлат била приближно два пати повисока отколку кај пациентите со нормална ренална функција, после примена на 5 mg еднаш на ден. Кај тешко ренално оштетување (креатинин клиренс ≤ 30 ml/min), AUC било зголемено околу 8 пати. Ефективниот полуживот на еналаприлат после повеќекратно дозирање на еналаприл малеат е продолжено кај овој степен на ренална инсуфициенција и времето до состојба на рамнотежа е одложено (види дел 4.2). Еналаприлат може да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа. Клиренсот на дијализа е 62 ml/min.

Деца и адолесценти

Фармакокинетска студија после повеќекратно дозирање, била спроведена кај 40 хипертензивни машки и женски педијатриски пациенти на возраст од 2 месеци до ≤ 16 години, после дневна перорална примена на 0.05 до 0.14 mg/kg еналаприл малеат. Немало големи разлики во фармакокинетиката на еналаприлат кај децата



во споредба со податоците кај возрасни. Податоците покажуваат зголемување на AUC (нормализирано до доза на килограм телесна тежина), со зголемување на возраста; меѓутоа зголемување на AUC не е забележано кога податоците се нормализирани во однос на телесната површина. При состојба на рамнотежа, средниот ефективен полуживот на акумулација на еналаприлат бил 14 часа.

Лактација

После единечна перорална доза од 20 mg кај 5 постпартални жени средниот пик на нивото на еналаприл во млекото бил 1.7 µg/L (опсег од 0.5 до 5.9 µg/L), 4 до 6 часа после апликација на дозата. Средниот пик на нивото на еналаприлат бил 1.7 µg/L (опсег од 1.2 до 2.3 µg/L); пиковите се јавиле во различен период во тек на 24 часа. Користејќи ги податоците од максималните нивоа во млекото, се проценува дека максималниот внес кај исклучиво доено доенче би бил околу 0.16% од дозата на мајката.

Жена која земала перорално еналаприл 10 mg дневно, во тек на 11 месеци, имала максимално ниво на еналаприл во млекото од 2 µg/L, 4 часа после апликација на дозата и максимално ниво на еналаприлат во млекото од 0.75 µg/L, 9 часа после апликација на дозата. Вкупното количество на еналаприл и еналаприлат мерени во млекото во тек на 24 часа било 1.44 µg/L и 0.63 µg/L соодветно.

Нивоата на еналаприлат во млекото биле невидливи (<0.2 µg/L) 4 часа после единечна доза на еналаприл од 5 mg кај една мајка и 10 mg кај две мајки; нивоа на еналаприл не биле утврдени.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето базирано врз конвенционални студии за безбедна фармакологија, токсичност после повторувани дози, генотоксичност и карциноген потенцијал. Студиите за репродуктивна токсичност сугерираат дека еналаприл нема ефекти врз фертилноста и репродуктивноста кај стаорци, и дека не е тератоген. Во една студија во која женки стаорци биле дозирани пред парењето и во тек на гестацијата, била забелеана зголемена инциденца на смртност кај младенчињата за време на лактацијата. Покажано е дека лекот ја минува плацентата и се екскретира во мајчиното млеко. Покажано е дека инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим, како класа, се фетотоксични (предизвикуваат негативни ефекти врз развојот на фетусот и/или смрт на фетусот), кога се аплицираат во вториот или третиот триместер од бременоста.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експииенси

Таблети 5 mg

Лактоза монохидрат, прежелатинизиран скроб, пченкарен скроб, силициум диоксид колоиден безводен, малеична киселина, талк, цинк стеарат



Таблети 10 mg

Лактоза монохидрат, прежелатинизиран скроб, пченкарен скроб, силициум диоксид колоиден безводен, малеична киселина, талк, цинк стеарат, боја железно оксид црвен Е 172.

Таблети 20 mg

Лактоза монохидрат, прежелатинизиран скроб, пченкарен скроб, силициум диоксид колоиден безводен, малеична киселина, талк, цинк стеарат.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Кутија со 30 таблети од 5 mg во блистер пакување.

Кутија со 30 таблети од 10 mg во блистер пакување.

Кутија со 30 таблети од 20 mg во блистер пакување.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на нупотребените производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р.С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Кутија со 30 таблети од 5 mg; НН 15-5862/12

Кутија со 30 таблети од 10 mg; НН 15-5863/12

Кутија со 30 таблети од 20 mg; 11-13549/2

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

Датум на I-во решение:

Ренаприл, таблети 5 mg; 01-10-2002

Ренаприл, таблети 10 mg; 01-10-2002

Ренаприл, таблети 20 mg; 01-04-2002



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Март 2023

