

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Olinapril 5 mg tablete
Olinapril 10 mg tablete
Olinapril 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg, 10 mg ali 20 mg enalaprilijevega maleata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza
Ena 5 mg tableta vsebuje 232 mg laktoze.
Ena 10 mg tableta vsebuje 142 mg laktoze.
Ena 20 mg tableta vsebuje 284 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Olinapril 5 mg tablete so rožnate, melirane, okrogle, ravne tablete s posnetimi robovi, z napisom ELP 5 na eni in z zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Olinapril 10 mg tablete so rjavo rožnate, melirane, okrogle, ravne tablete s posnetimi robovi, z napisom ELP 10.

Olinapril 20 mg tablete so sivo vijolične, melirane, okrogle, ravne tablete s posnetimi robovi, z napisom ELP 20.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- zdravljenje hipertenzije
- zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja
- preprečevanje simptomatskega srčnega popuščanja pri asimptomatskih bolnikih z disfunkcijo levega prekata (iztisni delež $\leq 35\%$)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba individualno prilagoditi glede na bolnikov profil (glejte poglavje 4.4) in odziv krvnega tlaka.

Hipertenzija

Začetni odmerek je 5 do največ 20 mg, odvisno od stopnje hipertenzije in bolnikovega stanja (glejte spodaj). Zdravilo Olinapril se jemlje enkrat na dan. Priporočeni začetni odmerek za tiste z blago hipertenzijo je 5 do 10 mg na dan. Pri bolnikih, ki imajo močno aktiviran reninski-angiotenzinski-aldosteronski sistem (npr. renovaskularna hipertenzija, pomanjkanje soli in/ali tekočin, srčna dekompenzacija ali huda hipertenzija) lahko pride do prekomernega padca krvnega tlaka po zaužitju prvega odmerka zdravila. Priporočen začetni odmerek za te bolnike je 5 mg ali manj, vzeti pa ga je treba ob zdravniškem nadzoru.

Ob začetku zdravljenja z enalaprilom pri bolnikih, ki so prej jemali visoke odmerke diuretikov, lahko pride do pomanjkanja tekočin in zato do pojava hipotenzije. Priporočeni začetni odmerek pri takih bolnikih je 5 mg ali manj, ki ga mora bolnik zaužiti ob zdravniškem nadzoru. Če je mogoče, je treba zdravljenje z diuretiki ustaviti 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olinapril. Nadzorovati je treba delovanje ledvic in koncentracijo kalija v serumu.

Običajni vzdrževalni odmerek je 20 mg dnevno. Največji vzdrževalni odmerek je 40 mg dnevno.

Odmerjanje pri ledvični insuficienci

Na splošno velja, da je treba podaljšati interval med posameznimi odmerki enalapрила in/ali zmanjšati odmerek.

očistek kreatinina (CrCL) ml/min	začetni odmerek (mg/dan)
30 < CrCL < 80 ml/min [0,5 < CrCL < 1,33 ml/s]	5 - 10 mg
10 < CrCL ≤ 30 ml/min [0,17 < CrCL < 0,5 ml/s]	2,5 mg
CrCL ≤ 10 ml/min [CrCL ≤ 0,17 ml/s]	2,5 mg na dan dialize*

* glejte poglavje 4.4 – bolniki na hemodializi

Enalaprilat se lahko dializira. Odmerjanje ob dnevih, ko bolnik nima dialize, je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka.

Srčno popuščanje/asimptomatska disfunkcija levega prekata

Pri zdravljenju simptomatskega srčnega popuščanja se zdravilo Olinapril kombinira z diuretiki in, če je primerno, z digitalisom ali beta blokatorjem. Začetni odmerek zdravila Olinapril pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko disfunkcijo levega prekata je 2,5 mg. Treba ga je uvesti pod strogim zdravniškim nadzorom in ugotoviti začetni učinek na krvni tlak.

Bolnikom, ki nimajo simptomatske hipotenzije, ali tistim, pri katerih je bila ta med začetnim zdravljenjem srčne odpovedi z zdravilom Olinapril uspešno odpravljena, se odmerek postopno zvečuje – običajen vzdrževalni odmerek je 20 mg enkrat na dan ali razdeljen na dva odmerka (odvisno od tega, kako bolnik zdravilo prenaša). Priporoča se, da se takšno titriranje odmerka izvede v dveh do štirih tednih. Največji dnevni odmerek je 40 mg na dan, ki ga bolnik vzame v dveh ločenih odmerkih.

Priporočeno titriranje odmerka zdravila Olinapril pri bolnikih s srčnim popuščanjem / asimptomatsko disfunkcijo levega prekata

Teden	Odmerek (mg/dan)
-------	------------------

1. teden	1.-3. dan: 2,5 mg/dan* v enem odmerku 4.-7. dan: 5 mg/dan v dveh odmerkih
2. teden	10 mg/dan v enem ali dveh odmerkih
3. in 4. teden	20 mg/dan v enem ali dveh odmerkih

*Pri bolnikih z okvarjeno funkcijo ledvic ali pri tistih, ki jemljejo diuretike, je treba upoštevati posebne previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.4).

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Olinapril in po njem je treba skrbno nadzirati krvni tlak in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4), saj so poročali o hipotenziji in (redkeje) o posledični odpovedi ledvic. Bolnikom, ki jemljejo diuretike, je treba – če je le možno – njihov odmerek pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olinapril zmanjšati. Pojav hipotenzije po začetnem odmerku zdravila Olinapril ni povezan s pojavom hipotenzije med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Olinapril in ne preprečuje nadaljnje uporabe zdravila. Med zdravljenjem je treba preverjati tudi serumsko vrednost kalija in delovanje ledvic.

Uporaba pri starejših

Odmerek je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic pri starejšem bolniku (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Izkušnje z uporabo zdravila Olinapril v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih s hipertenzijo so omejene (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Pri bolnikih, ki tablete lahko pogoltnejo, je treba odmerek prilagoditi bolniku in odzivu krvnega tlaka. Priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg pri bolnikih, ki tehtajo med 20 in 50 kg, ter 5 mg pri bolnikih, ki tehtajo več kot 50 kg. Zdravilo Olinapril se daje enkrat na dan. Odmerek mora biti prilagojen njegovim potrebam do največjega odmerka 20 mg na dan pri bolnikih, ki tehtajo med 20 in 50 kg, in 40 mg pri bolnikih, ki tehtajo več kot 50 kg (glejte poglavje 4.4).

Zaradi pomanjkanja podatkov, uporaba zdravila Olinapril ni priporočljiva pri novorojenčkih in otrocih s hitrostjo glomerularne filtracije $<30\text{ml/min/1,73 m}^2$ ($<0,5\text{ ml/s/1,73 m}^2$).

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila Olinapril.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1 ali kateri koli drugi zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE).
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE.
- Dedni ali idiopatski angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Olinapril in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije $<60\text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov se simptomatska hipotenzija pojavi redko. Pri hipertenzivnih bolnikih, ki prejemajo enalapril, je verjetnost pojava hipotenzije večja, če imajo hipovolemijo npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, omejevanja soli v dieti, dialize, driske ali bruhanja (glejte poglavje 4.5 in 4.8). Simptomatska hipotenzija je bila opažena pri bolnikih s srčnim popuščanjem in spremljajočo ledvično insuficienco ali brez nje. Pogosteje se bo hipotenzija pojavila pri bolnikih s hujšo simptomatiko srčnega popuščanja. Ti jemljejo velike odmerke diuretikov, ki učinkujejo na Henlejevo pentljo, imajo hiponatriemijo ali prizadeto ledvično delovanje. Te bolnike je treba na začetku zdravljenja nadzorovati, prav tako pa je nadzor potreben tudi pri spreminjanju odmerka enalapрила in/ali diuretika. Podobna previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo ali cerebrovaskularno boleznijo. Pri teh bolnikih se lahko zaradi velikega znižanja krvnega tlaka pojavi miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek. V primeru pojava hipotenzije je treba bolnika položiti v ležeči položaj in mu, če je to potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehodna hipotenzijska reakcija ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje. Bolniki zdravilo po tem, ko se krvni tlak zaradi korekcije hipovolemije zviša, običajno dobro prenašajo.

Pri nekaterih bolnikih, ki imajo ob srčnem popuščanju normalen ali znižan krvni tlak, se lahko med zdravljenjem z enalaprilom sistemski krvni tlak še dodatno zniža. Ta učinek je pričakovan in običajno zdravljenja zaradi tega ni treba ustaviti. Če postane hipotenzija simptomatska, je morda potrebno zmanjšati odmerek in/ali ustaviti zdravljenje z diuretikom in/ali enalaprilom.

Aortna stenoza ali stenoza mitralne zaklopke/hipertrofijska kardiomiopatija

Tako kot vse vazodilatatorje je treba tudi zaviralce ACE posebej previdno dajati bolnikom, ki imajo obstrukcijo valvularnega in iztočnega trakta levega prekata, ter se jih izogibati v primerih kardiogenega šoka in hemodinamično značilne obstrukcije.

Moteno delovanje ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 80 ml/min (1,33 ml/s)) je treba začetni odmerek enalapрила prilagoditi glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2), pozneje pa glede na bolnikov odziv na zdravljenje. Rutinsko spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri teh bolnikih.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali prehodno ledvično boleznijo, vključno s stenozo renalne arterije, so poročali o pojavu ledvične odpovedi, povezane z jemanjem enalapрила. Če je bolezen prepoznana pravočasno in ustrezno zdravljena, je odpoved ledvic, ki je povezana z zdravljenjem z enalaprilom, običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih, ki niso imeli očitne predhodne ledvične bolezni in so sočasno jemali enalapril in diuretike, se je pojavilo prehodno povečanje sečnine v krvi in serumske koncentracije kreatinina. V takih primerih je treba zmanjšati odmerek enalapрила in/ali ustaviti zdravljenje z diuretikom. Treba je biti pozoren na možno stenozo renalne arterije (glejte odstavek *renovaskularna hipertenzija*).

Renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo renalne arterije ali enostransko stenozo pri solitarni ledvici, ki so zdravljeni z zaviralci angiotenzinske konvertaze, obstaja večje tveganje za razvoj hipotenzije in ledvične insuficience. Izguba ledvične funkcije se lahko kaže samo z

majhnimi spremembami v vrednosti serumskega kreatinina. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki, s skrbnim titriranjem odmerka in s spremljanjem delovanja ledvic.

Presaditev ledvice

Ni izkušenj z uporabo zdravila Olinapril pri bolnikih, pri katerih je bila nedavno opravljena presaditev ledvice. Zato pri teh bolnikih zdravljenje z zdravilom Olinapril ni priporočljivo.

Jetrna odpoved

V redkih primerih so bili zaviralci angiotenzinske konvertaze povezani s pojavom sindroma, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom, in napreduje do fulminantne jetrne nekroze in (včasih) do smrti. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze in dobijo zlatenico ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati z jemanjem zaviralca angiotenzinske konvertaze, bolnika pa je treba ustrezno spremljati.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o pojavu nevtropenije ali agranulocitoze, trombocitopenije in anemije. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih zapletov, je nevtropenija redka. Enalapril je treba posebno previdno uporabljati pri bolnikih s kolagenskimi žilnimi boleznimi, med sočasnim imunosupresivnim zdravljenjem, zdravljenjem z alopurinolom ali s prokainamidom, ali pri bolnikih, ki imajo hkrati prisotnih več dejavnikov tveganja, še posebej če je pri njih že prisotno okvarjeno delovanje ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile hude okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če takšne bolnike zdravimo z enalaprilom, je potrebno redno spremljati število levkocitov in bolnikom naročiti, naj ob vsakem znaku okužbe obvestijo zdravnika.

Preobčutljivostne reakcije/angioedem

Pri uporabi zaviralcev ACE se redko pojavi angioedem obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. To se lahko zgodi kadar koli med zdravljenjem. Če se to zgodi, moramo zdravljenje z enalaprilom nemudoma prekiniti in začeti bolnika ustrezno spremljati in zagotoviti, da simptomi pred odpustom iz bolnišnice povsem minejo. Dlje časa je potrebno opazovati tudi bolnike, pri katerih se pojavi samo otekanje jezika brez dihalne stiske, ker včasih zdravljenje z antihistaminiki in s kortikosteroidi pri njih ne zadošča.

Zelo redko so poročali o smrtnih izidih zaradi angioedema v obliki edema grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih angioedem prizadene jezik, glasilke ali grlo, lahko pride do zapore dihalnih poti, zlasti če je imel bolnik v preteklosti operacijo na dihalnih poteh. Pri angioedemu jezika, glasilk ali grla, ki lahko povzroči zaporo dihalnih poti, je treba takoj ukrepati in bolniku subkutano dati raztopino adrenalina 1 : 1000 (0,3 do 0,5 ml) in/ali zagotoviti prehodnost dihalnih poti.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni posledica zdravljenja z zaviralcem ACE, je lahko povečano tveganje za nastanek angioedema med zdravljenjem z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.3).

Med bolniki, ki se zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze, so poročali o pogostejšem pojavu angioedema pri pripadnikih črne rase kot pri pripadnikih ostalih ras.

Zdravilo je treba dajati zelo previdno tudi bolnikom z avtoimunskimi boleznimi (lupus eritematosus, sklerodermija), pri katerih obstaja večja nevarnost pojava nevtropenije in agranulocitoze.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (npr. otekanje zračnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez) (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na kožekrilce

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se lahko med desenzibilizacijo s strupom insektov v redkih primerih pojavijo smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Izogniti se jim je možno tako, da se pred vsako desenzibilizacijo začasno preneha uporabljati zaviralce ACE.

Anafilaktoidne reakcije med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran sulfatom pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam se je bilo mogoče izogniti z začasnim prenehanjem jemanja zaviralca angiotenzinske konvertaze pred vsako aferezo.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so bili dializirani z visoko prepustnimi membranami (npr. AN 69) in hkrati zdravljeni z zaviralci ACE, so opazili anafilaktoidne reakcije. Pri teh bolnikih je treba uporabiti drug tip dializnih membran ali uvesti zamenjavo antihipertenziva iz druge skupine.

Hipoglikemija

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom, je treba zlasti prvi mesec sočasnega zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno spremljati koncentracijo glukoze (krvnega sladkorja) (glejte poglavje 4.5).

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se lahko pojavi kašelj. Značilno zanj je, da je neproduktiven in trdovraten, ki po prenehanju zdravljenja mine. Kašelj, ki je posledica uporabe zaviralcev ACE, je treba upoštevati pri diferencialni diagnozi kašlja.

Kirurški posegi/anestezija

Pri bolnikih po večjem kirurškem posegu ali pri tistih, ki so med anestezijo dobili sredstvo, ki povzroča hipotenzijo, enalapril sekundarno blokira nastanek angiotenzina II, ki je posledica kompenzacijskega sproščanja renina. Pojav hipotenzije, ki je po zdravnikovem mnenju posledica opisanega mehanizma, se lahko korigira z zvečanjem intravaskularnega volumna tekočine.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE (vključno z enalaprilom), so zaznali povečanje ravni kalija v serumu. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije so ledvična okvara, slabšanje ledvične funkcije, starost (> 70 let), sladkorna bolezen, hipoaldosteronizem, sočasni dogodki, še posebej dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, metabolična acidoza, ali sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter uporaba drugih učinkovin, povezanih z dvigom kalija v krvi (npr. heparin, kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol). Uporaba kalijevih dodatkov, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, še posebej pri bolnikih, ki imajo okvarjeno ledvično funkcijo, lahko vodi k znatnemu povečanju kalija v serumu.

Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtne aritmije. Če je sočasna uporaba enalapрила in zgoraj navedenih učinkovin potrebna, jih je treba uporabljati previdno in priporočljivo je redno spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij

Sočasna uporaba litija in enalapрила na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Pediatrična populacija

Izkušnje kar zadeva učinkovitost in varnost uporabe zdravila pri otrocih s hipertenzijo, starejših od šest let, so omejene. Pri ostalih indikacijah ni nobenih izkušenj. Pri otrocih, starejših od 2 mesecev, so na razpolago omejeni podatki glede farmakokinetike (glejte tudi poglavja 4.2, 5.1 in 5.2). Uporaba zdravila Olinapril je pri otrocih priporočljiva samo za zdravljenje hipertenzije.

Zaradi pomanjkanja podatkov zdravila Olinapril ne priporočamo za zdravljenje novorojenčkov in otrok s stopnjo glomerularne filtracije < 30ml/min (0,5 ml/s) (glejte poglavje 4.2).

Rasne razlike

Tako kot velja tudi za druge zaviralce angiotenzinske konvertaze, je lahko enalapril manj učinkovit pri zmanjševanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, morda zaradi večje prevalence prenizke vrednosti renina pri populaciji bolnikov črne rase s hipertenzijo.

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Posebna opozorila glede pomožnih snovi

Zdravilo Olinapril vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki, ki ohranjajo kalij in dodatki kalija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze zmanjšajo izgubo kalija ki ga povzročijo diuretiki. Diuretiki, ki ohranjajo kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko močno zvišajo kalij v serumu. Če je indicirana sočasna uporaba zaradi dokazane hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto kontrolirati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna tekočin v telesu in tveganje za pojav hipotenzije pri uvedbi zdravljenja z enalaprilom (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivne učinke lahko zmanjšate z ukinitvijo diuretika, s povečanjem vnosa tekočine ali soli, ali z uvedbo zdravljenja z majhnim odmerkom enalapila.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) z zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II ali aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasna uporaba teh zdravil lahko poveča hipotenzivne učinke enalapila. Sočasna uporaba z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Litij

Pri sočasni uporabi litija in ACE zaviralcev poročajo o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksičnost litija in okrepi povečano toksičnost litija zaradi ACE zaviralcev. Uporaba enalapila z litijem ni priporočljiva, če pa je kombiniranje obeh zdravil potrebno, je treba skrbno spremljati koncentracije litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

Sočasna uporaba nekaterih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z ACE zaviralci lahko povzroči nadaljnje zmanjšanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidn antirevmatiki (NSAIDs)

Kronična uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE.

Nesteroidni antirevmatiki (vključno z zaviralci COX-2) in zaviralci ACE imajo aditivno delovanje na povečanje vrednosti kalija v serumu in lahko povzročijo poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redko lahko nastopi akutna ledvična odpoved, še posebno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic npr. pri starostnikih ali pri dehidriranih bolnikih, vključno s tistimi, ki se zdravijo z diuretiki). Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, ob uvedbi sočasnega zdravljenja in tudi po njem je treba redno nadzorovati ledvično funkcijo.

Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR, lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

Zlato

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali zlato v parenteralni obliki (natrijev avrotiomalat) in zaviralce ACE, vključno z enalaprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije so pokazale, da sočasno jemanje zaviralcev ACE in zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (insulinov, peroralnih hipoglikemičnih zdravil) lahko povzroči zvečan učinek na zmanjšanje glukoze v krvi in s tem nevarnost za hipoglikemijo. Verjetnost tega pojava je večja v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Alkohol

Alkohol poveča hipotenzivni učinek zaviralcev ACE.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Sočasno zdravljenje z enalaprilom in acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je varno.

Alopurinol, imunosupresivi in prokainamid

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE poveča nevarnost za nevtropenijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenjeNosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE nujno.

Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju lahko pri človeku povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Oligohidramnij, do katerega je prišlo pri materi, domnevno odraža zmanjšano delovanje ledvic pri plodu in lahko povzroči kontrakture okončin, kraniofacialne deformacije in hipoplazijo pljuč. V

primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Dojenčke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 and 4.4).

Dojenje:

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo na zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav se zdijo te koncentracije klinično nepomembne, pa uporaba zdravila Olinapril ni priporočljiva med dojenjem nedonošenčkov in prvih nekaj tednov po rojstvu, zaradi domnevnega tveganja za srčnožilne učinke in učinke na ledvice ter zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj. Pri starejšem dojenčku, lahko razmislimo o uporabi zdravila Olinapril pri doječi materi, če je tako zdravljenje nujno za mater in se otroka opazuje glede pojava morebitnih neželenih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Med vožnjo motornih vozil ali pri delu s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavita omotica in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V zvezi z uporabo enalapрила so poročali o naslednjih neželenih učinkih: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija (vključno z aplastično in hemolitično)

Redki: nevtropenija, zmanjšanje vrednosti hemoglobina, zmanjšanje vrednosti hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija kostnega mozga, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni

Bolezni endokrinega sistema

Neznana pogostnost: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)

Bolezni živčevja in psihiatrične motnje

Pogosti: glavobol, depresija

Občasni: zmedenost, zaspanost, nespečnost, živčnost, parestezija, vrtoglavica

Redki: nenavadne sanje, motnje spanja

Očesne bolezni

Zelo pogosti: zamegljen vid

Srčne in žilne bolezni

Zelo pogosti: omotica

Pogosti: hipotenzija (vključno z ortostatsko hipotenzijo), sinkopa, bolečine v prsih, motnje srčnega ritma, angina pectoris, tahikardija

Občasni: ortostatska hipotenzija, palpitacije, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek*, verjetno posledično zaradi močne hipotenzije pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Redki: Raynaudov fenomen

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo pogosti: kašelj

Pogosti: dispneja

Občasni: rinoreja, boleče grlo in hripavost, bronhospazem/astma

Redki: pljučni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea

Pogosti: driska, bolečine v trebuhu, sprememba okusa

Občasni: ileus, pankreatitis, bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, razdraženost želodca, suha usta, peptična razjeda

Redki: stomatitis/aftozne razjede, glositis

Zelo redki: intestinalni angioedem

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: jetrna odpoved, hepatitis (hepatocelularni ali holestatski), hepatitis vključno z nekrozo, holestaza (vključno z zlatenico)

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaji, preobčutljivost/angionevrotični edem, poročali so o angionevrotičnemu edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla (glejte poglavje 4.4)

Občasni: čezmerno znojenje (diaforeza), pruritus, urtikarija, alopecija

Redki: multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, ekfoliativni dermatitis, eritroderma

Poročali so o kompleksu simptomov, ki lahko vključuje enega ali več naslednjih simptomov ali znakov: zvišana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitiven izvid na antinuklearna protitelesa (ANA), povečana hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), eozinofilija in levkocitoza. Lahko se pojavi kožni izpuščaji, fotosenzitivnost ali drugi dermatološki pojavi.

Bolezni sečil

Občasni: motnje delovanja ledvic, ledvična odpoved, proteinurija

Redki: oligurija

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: impotenca

Redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: astenija

Pogosti: utrujenost

Občasni: mišični krči, zardevanje, tinitus, slabo počutje, povišana telesna temperatura

Preiskave

Pogosti: hiperkaliemija, povečana koncentracija kreatinina v serumu

Občasni: povečana koncentracija sečnine v krvi, hiponatriemija

Redki: povečanje vrednosti jetrnih encimov, povečanje vrednosti bilirubina v serumu

*Pogostost pojavljanja je bila v kliničnih preskušanih primerljiva s stopnjo v skupinah, ki so prejemale placebo in v kontrolnih skupinah, ki so prejemale zdravilno učinkovino.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Faks: +386 (0)8 2000 510

h-farmakovigilanca@jazmp.si

Tel: +386 (0)8 2000 500

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni. Najpomembnejša znaka uporabe prevelikega odmerka sta hipotenzija, povezana z zaviranjem sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ki se pojavi šest ur po zaužitju tablet, in stupor. Simptomi, ki jih lahko povzročijo preveliko odmerjanje zaviralcev ACE, so naslednji: cirkulatorni šok, motnje ravnovesja elektrolitov, odpoved delovanja ledvic, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotica, anksioznost in kašelj. Po zaužitju 300 mg in 440 mg enalapрила so serumske vrednosti enalaprilata sto- do dvestokrat večje od tistih po zaužitju terapevtskih odmerkov.

Za zdravljenje prevelikega odmerjanja je priporočena infuzija fiziološke raztopine. Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti v šokovni položaj. Koristna je lahko tudi infuzija angiotenzina II in/ali intravenski kateholamini, če so na voljo. Če je od zaužitja zdravila minilo šele malo časa, poskusite odstraniti enalaprilijev maleat (npr. z bruhanjem, izpiranjem želodca, z dajanjem absorbentov in z natrijevim sulfatom). Enalaprilat se lahko iz krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje s srčnim spodbujevalnikom je indicirano samo v primerih bradikardije, ki se na zdravljenje ne odziva. Neprenehoma je treba nadzorovati življenjske znake, serumske elektrolite in koncentracijo kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila

ATC oznaka: C09AA02

Aktivna oblika enalapрила (enalaprilijev maleat) je njegova maleatna sol, derivat dveh aminokislin: L-alanina in L-prolina. Encim angiotenzinska konvertaza (ACE) je peptidil dipeptidaza, ki katalizira konverzijo angiotenzina I v angiotenzin II, ta pa zvišuje krvni tlak. Enalapril se po absorpciji hidrolizira v enalaprilat, ki zavira ACE v plazmi in tkivih.

Posledica tega je zmanjšanje plazemske vrednosti angiotenzina II, zaradi česar se zveča dejavnost renina v plazmi (zaradi odstranitve negativne povratne zveze pri sproščanju renina) in zmanjša izločanje aldosterona.

ACE deluje podobno kot kinaza II, zato lahko enalapril zavira tudi razgrajevanje bradikinina, ki je močan vazopresorni peptid. Terapevtska učinkovitost tega delovanja enalaprila pa še ni povsem jasna.

Čeprav je mehanizem delovanja, s pomočjo katerega enalapril znižuje krvni tlak, verjetno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, ki ima najpomembnejšo vlogo pri uravnavanju krvnega tlaka, je enalapril učinkovit antihipertenziv tudi pri bolnikih z majhno vrednostjo renina.

Pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo enalapril, se zniža krvni tlak, merjen sede in stoje, hitrost srčnega utripa pa se ne zveča bistveno. Simptomatska ortostatska hipotenzija ni pogosta. Pri nekaterih bolnikih se krvni tlak zniža na optimalno raven šele po več tednih zdravljenja.

Zaradi nenadnega prenehanja jemanja enalaprila se krvni tlak ne zviša hitro.

Učinkovito zaviranje ACE se ponavadi pojavi dve do štiri ure po peroralnem zaužitju posameznega odmerka enalaprila. Krvni tlak se začne običajno zniževati v prvi uri, najnižji pa je čez štiri do šest ur. Trajanje učinka je odvisno od odmerka. Pri bolnikih, ki so jemali priporočene odmerke, sta antihipertenzijski in hemodinamični učinek trajala najmanj 24 ur.

Pri bolnikih z esencialno hipertenzijo, ki so sodelovali v hemodinamičnih raziskavah, se je zmanjšal periferni arterijski upor in zvečal minutni volumen srca, srčni utrip pa se je ob znižanju krvnega tlaka spremenil le malo ali pa sploh ne. Med stalno uporabo enalaprila se je zvečal ledvični krvni pretok, hitrost glomerulne filtracije pa se ni spremenila. Zastajanja natrija ali vode ni bilo opaziti. Kljub temu pa se je pri bolnikih, ki so imeli pred začetkom zdravljenja z enalaprilom počasno glomerulno filtracijo, zastajanje natrija ali vode ponavadi zvečalo.

V krajših kliničnih raziskavah so pri ljudeh z ledvično boleznijo – diabetikih in tistih, ki niso imeli sladkorne bolezni – ugotovili, da se je po uporabi enalaprila zmanjšalo izločanje albumina, IgG in celotnih beljakovin v seč.

Med sočasnim zdravljenjem z enalaprilom in tiazidnimi diuretiki se učinek na znižanje krvnega tlaka sešteva. Enalapril lahko zmanjša ali prepreči pojav hipokaliemije zaradi uporabe tiazidnih diuretikov.

Uporaba enalaprila ugodno vpliva na plazemske koncentracije lipoproteinskih frakcij, lahko pa tudi na vrednost celotnega holesterola.

Pri bolnikih s srčno odpovedjo, ki dobivajo digoksin in diuretike, se med zdravljenjem z enalaprilom zmanjša periferni upor in zniža krvni tlak. Srčni minutni volumen se zveča, frekvenca pa zmanjša (ta je pri bolnikih s srčno odpovedjo ponavadi zvečana). Zagozditveni tlak v pljučnih kapilarah se zniža. Enalapril, ki ga jemljejo bolniki z asimptomatsko okvaro levega prekata, izrazito varuje pred razvojem simptomatske srčne odpovedi.

Enalapril kot dodatno zdravilo pri konvencionalnem zdravljenju bistveno zmanjša celotno umrljivost, pogostost hospitalizacije zaradi srčne odpovedi ter izboljša funkcijski razred delovanja srca po klasifikaciji NYHA in toleranco za obremenitve.

Pri bolnikih z blago do zmerno srčno odpovedjo, ki jemljejo enalapril, se upočasni progresivna srčna dilatacija in odpoved, kar je opaziti kot zmanjšanje prostornine levega prekata ob koncu diastole in sistole ter izboljšanje iztisne frakcije.

Našteti učinki trajajo ves čas dolgotrajnega zdravljenja z enalaprilom.

Enalapril zmanjšuje nevarnost razvoja večjega ishemičnega dogodka, incidenco miokardnega infarkta in število hospitalizacij zaradi nestabilne angine pectoris pri bolnikih z okvaro levega prekata.

Izkušnje z uporabo enalapрила pri hipertenzivnih otrocih, starejših od 6 let, so omejene. V klinični raziskavi, v katero je bilo vključenih 110 pediatričnih bolnikov, starih od 6 do 16 let, s telesno maso ≥ 20 kg in hitrostjo glomerularne filtracije > 30 ml/min (0,5 ml/s), so bolniki, ki so tehtali < 50 kg dobili 0,625, 2,5 ali 20 mg enalapрила dnevno, bolniki, ki so tehtali ≥ 50 kg pa so dobili 1,25, 5 ali 40 mg enalapрила dnevno. Zmanjšanje krvnega tlaka z enkratnim dnevnim odmerjanjem enalapрила je bilo odvisno od odmerka. Od odmerka odvisna antihipertenzivna učinkovitost enalapрила je bila enaka neglede na podskupine (starost, Tannerjeva stopnja, spol, rasa). Vendar pa se zdi, da najnižja preiskovana odmerka 0,625 mg in 1,25 mg, kar ustreza povprečni vrednosti 0,02 mg/kg enkrat na dan, nista pokazala dosledne antihipertenzivne učinkovitosti. Najvišji preiskovani odmerek je znašal 0,58 mg/kg (do 40 mg) enkrat na dan. Profil neželenih učinkov pri otrocih se ne razlikuje od profila pri odraslih bolnikih.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi enalapila se ga iz prebavil hitro absorbira približno 60 odstotkov. Njegova serumska koncentracija je največja v prvi uri.

Peroralno zaužit enalapril se po absorpciji hitro in obsežno hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec ACE. Serumske koncentracije enalaprilata so največje čez štiri ure po peroralnem zaužitju enalapila. Enalaprilat se izloča predvsem skozi ledvice. Razpolovna doba za nakopičenje enalaprilata po zaužitju več odmerkov enalapila je 11 ur. Hrana v prebavilih ne vpliva na absorpcijo peroralno zaužitega enalapila.

Porazdelitev

Enalaprilat, ki se veže na plazemske beljakovine, kar je ugotovljeno z uravnoteženo dializo ali ultrafiltracijo, kaže dvofazne Scatchardove diagrame in tako posredno na dve vezavni mesti. Prvo vezavno mesto z veliko afiniteto in majhno zmogljivostjo vezave prevlada za vrednost enalaprilata do 8 ng/ml. Velika afiniteta za vezavo je verjetno posledica plazemske koncentracije ACE. Drugo vezavno mesto ima večjo zmogljivost vezave in manjšo afiniteto; kakorkoli že pa se na plazemske beljakovine ne veže več kot 60 odstotkov terapevtsko učinkovitih koncentracij, kar pomeni, da to za farmakokinetiko zdravila ni pomembno. V raziskavah pri psih so ugotovili, da prehaja skozi krvno-možgansko pregrado le malo enalapila, če ga sploh kaj; enalaprilat ne prehaja v možgane.

Biotransformacija

Posebnosti pri presnovi enalapila, razen njegove pretvorbe v enalaprilat, ni.

Izločanje

Enalaprilat se izloča v glavnem skozi ledvice. V seču je največ enalaprilata (40 odstotkov odmerka) in nespremenjenega enalapila.

Enalaprilat se iz krvnega obtoka odstrani s hemodializo.

Zmanjšano delovanje ledvic

Izpostavljanje enalaprilu in enalaprilatu je povečano pri bolnikih z ledvično insuficienco. Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina 40 – 60 ml/min (0,67 – 1 ml/s)) je bila vrednost AUC za enalaprilat v stanju dinamičnega ravnotežja približno dvakrat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic po zaužitju odmerka 5 mg enkrat dnevno. V primeru močno zmanjšane delovanja ledvic (očistek kreatinina \leq 30 ml/min (0,5 ml/s)) se je AUC povečala za približno osemkrat. Dejanski razpolovni čas enalaprilata po večkratnem odmerjanju enalaprilijevega maleata je pri tej stopnji ledvične insuficiencie podaljšan, do doseganja stanja dinamičnega ravnotežja pa pride pozneje (glejte poglavje 4.2). Enalaprilat se lahko iz krvnega obtoka odstrani s hemodializo. Dializni očistek znaša 62 ml/min (1,03 ml/s).

Otroci in mladostniki

Farmakokinetična raziskava z večkratnim odmerjanjem zdravila je bila izvedena pri 40 hipertenzivnih pediatričnih bolnikih moškega in ženskega spola, starih od 2 meseca do \leq 16 let, po peroralnem dajanju 0,07 do 0,14 mg/kg enalaprilijevega maleata dnevno. Kar zadeva farmakokinetiko enalaprilata pri otrocih ni bilo bistvenih razlik v primerjavi s podatki iz preteklosti pri odraslih. Podatki kažejo, da se AUC (prilagojeno glede na odmerek na telesno maso) povečuje sorazmerno z višanjem starosti; vendar pa povečanja AUC ni bilo zaznati, kadar so bili podatki prilagojeni glede na telesno površino. V stanju dinamičnega ravnotežja je povprečen dejanski razpolovni čas kopičenja enalaprilata znašal 14 ur.

Dojenje:

Po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku pri petih porodnicah je povprečna največja koncentracija enalapila v mleku, 4 do 6 ur po zaužitju, znašala 1,7 µg/l (razpon od 0,54 do 5,9 µg/l). Povprečna največja koncentracija enalaprilata je znašala 1,7 µg/l (razpon od 1,2 do 2,3 µg/l); do pojavljanja največjih koncentracij je prihajalo ob različnih časih v 24-urnem obdobju. Na podlagi podatkov o največji koncentraciji v mleku lahko ocenimo, da bi bila največja količina, ki bi jo zaužil dojenček, ki se hrani samo z materinim mlekom, približno 0,16 % materinega odmerka, ki je prilagojen glede na njeno telesno maso. Pri ženski, ki je 11 mesecev jemala enalapril v peroralnem odmerku po 10 mg dnevno, je bila največja koncentracija enalapila v mleku dosežena 4 ure po zaužitju in je znašala 2 µg/l, največja koncentracija enalaprilata pa je znašala 0,75 µg/l in je bila dosežena približno 9 ur po zaužitju. Skupna količina enalapila oz. enalaprilata v mleku, izmerjena v mleku v obdobju 24 ur, je znašala 1,44 µg/l oz. 0,63 µg/l mleka. Koncentracije enalaprilata v mleku so bile nezaznavne (<0,2 µg/l) štiri ure po enkratnem 5 mg odmerku enalapila pri eni materi in po enkratnem 10 mg odmerku enalapila pri dveh materah; koncentracij enalapila niso določali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Raziskave škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja kažejo, da enalapril nima nikakršnega vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja pri podganah, in da ni teratogen. V raziskavi, v kateri so podganje samice dobile odmerke enalapila pred parjenjem in med gestacijo, so ugotovili povečano pogostnost pojavljanja smrti podganjih mladičev med laktacijo. Pokazalo se je, da učinkovina prehaja preko placente in se izloča v mleko. Izkazalo se je, da so zaviralci angiotenzinske konvertaze, kot skupina zdravil, fetotoksični (povzročajo poškodbo in/ali smrt ploda), če se dajejo v drugem ali tretjem trimesečju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI**6.1 Seznam pomožnih snovi**

Olinapril 5 mg tablete:

- natrijev hidrogenkarbonat
- laktoza monohidrat
- koruzni škrob
- predgelirani škrob
- rdeči železov oksid (E172)
- premreženi natrijev karmelozat
- magnezijev stearat (E470b)

Olinapril 10 mg in 20 mg tablete:

- natrijev hidrogenkarbonat
- laktoza monohidrat
- koruzni škrob
- predgelirani škrob
- rdeči železov oksid (E172)
- črni železov oksid (E172)

- premreženi natrijev karmelozat
- magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnost

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

- pretisni omot iz trde in mehke aluminijaste folije, škatla z 20 tabletami (2 x 10) po 5 mg, 10 mg ali 20 mg enalaprilijevega maleata
- pretisni omot iz trde in mehke aluminijaste folije, škatla z 90 tabletami (9 x 10) po 5 mg, 10 mg ali 20 mg enalaprilijevega maleata

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/01167/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05.02.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 24.02.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.03.2018