

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Olinapril - H 20 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg enalaprilijevega maleata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat

Ena tableta vsebuje 97,59 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so svetlo rumene, okrogle, ravne tablete brez razdelilne zareze.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba zdravila Olinapril - H je indicirana za zdravljenje blage do zmerno hude hipertenzije pri bolnikih, pri katerih je bil krvni tlak stabiliziran s posameznima učinkovinama, in to v istem razmerju, kot je v tem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila Olinapril - H temelji predvsem na izkušnjah z njegovo učinkovino enalaprilijevim maleatom.

Odrasli

Esencialna hipertenzija

Običajen odmerek je ena tableta, ki se jo vzame enkrat na dan. Po potrebi se lahko odmerek zveča na dve tableti, ki se ju vzame enkrat na dan.

Poprejšnje zdravljenje z diuretiki

Po začetnem odmerku zdravila Olinapril - H se lahko pojavi simptomatska hipotenzija; to se raje zgodi pri bolnikih z neravnotežjem tekočin in/ali soli, ki je posledica poprejšnjega zdravljenja z diuretiki. Zdravljenje z diuretiki je treba končati 2-3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olinapril - H.

Odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

Tiazidni diuretiki morda niso primerni za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic; neučinkoviti so pri tistih z očistkom kreatinina 30 ml/min (0,5 ml/s) ali manj (na primer zmerno in hudo okvarjeno delovanje ledvic).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina > 30 in < 80 ml/min ($> 0,5$ in $< 1,33$ ml/s) se sme zdravilo Olinapril - H uporabljati samo po titriranju njegovih posameznih učinkovin.

Uporaba pri starejših

V kliničnih raziskavah sta bili učinkovitost in prenašanje enalapriljevega maleata in hidroklorotiazida, ki so ju bolniki jemali sočasno, podobni tako pri starejših kot mlajših bolnikih s hipertenzijo.

Uporaba pri otrocih

Varnosti in učinkovitosti zdravila pri otrocih niso ugotovili.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hudo okvarjeno delovanje ledvic (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min).
- Anurija.
- Angioedem pri predhodnem zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE).
- Dedni ali idiopatski angioedem.
- Preobčutljivost za sulfonamidna zdravila.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter.
- Sočasna uporaba zdravila Olinapril - H in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvarjenim delovanjem ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Enalapril se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Enalapriljev maleat in hidroklorotiazid

Hipotenzija in elektrolitsko ali tekočinsko neravnovesje

Tako kot med zdravljenjem z drugimi antihipertenzivi se lahko tudi pri tem zdravljenju pri nekaterih bolnikih pojavi simptomatska hipotenzija. To se redko zgodi pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo, pogosteje pa pri bolnikih s tekočinskim ali elektrolitskim neravnovesjem (npr. z zmanjšanjem prostornine tekočin, s hiponatriemijo, hipokloremično alkalozo, hipomagneziemijo ali hipokaliemijo), ki se lahko pojavi po zdravljenju z diuretiki, po dieti z omejenim vnosom soli, dializi ali pri bolnikih s ponavljajočo se drisko ali bruhanjem (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri takih bolnikih je treba v ustreznih časovnih presledkih preverjati serumske vrednosti elektrolitov.

Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo ali možganskožilno boleznijo, kajti izrazito znižanje krvnega tlaka lahko povzroči miokardni infarkt ali možganskožilni dogodek. Pri hipertenzivnih bolnikih s srčnim popuščanjem, z odpovedovanjem ledvic ali brez njega, se je pojavila simptomatska hipotenzija.

V tem primeru je treba bolnika poleči in mu po potrebi dajati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje. Potem ko sta tlak in plazemski volumen uravnana, se spet lahko začne zdravljenje z manjšimi odmerki zdravila ali pa z eno izmed obeh zdravilnih učinkovin v primernem odmerku.

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.

Okvarjeno delovanje ledvic

Fiksnih kombinacij enalapрила in hidroklorotiazida ne smemo predpisovati bolnikom z ledvičnim odpovedovanjem (kreatininski očistek < 1,3 ml/s oz. 80 ml/min in > 0,5 ml/s oz. 30 ml/min), dokler s prilagajanjem odmerkov posameznih učinkovin ne ugotovimo, da potrebuje bolnik tolikšna odmerka, kot ju vsebuje kombinirana tableta (glejte poglavje 4.2).

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne predhodne ledvične bolezni, ki jemljejo enalapril hkrati z diuretikom, se lahko malo in prehodno povečata serumski koncentraciji sečnine in kreatinina (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Okvarjeno delovanje ledvic, Hidroklorotiazid, Okvarjeno delovanje ledvic). Če se to zgodi, je treba zdravljenje z zdravilom Olinapril - H prekiniti. V takšnih primerih je treba posumiti na možnost obstoječe stenoze ledvične arterije (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Renovaskularna hipertenzija).

Hiperkaliemija

Med zdravljenjem s kombinacijo enalapрила in majhnih odmerkov diuretika ni mogoče izključiti pojava hiperkaliemije (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Hiperkaliemija).

Litij

Kombinacija litija z enalaprilom in diuretiki navadno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Enalaprilijev maleatZožitev aorte in hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot vse vazodilatatorje je treba tudi zaviralce ACE uporabljati posebej previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata ter se jim izogibati pri kardiogenem šoku in hemodinamično pomembni zapori.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih, ki se zdravijo z enalaprilom, so poročali o odpovedi ledvic, ki se je pojavila predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali z obstoječo ledvično boleznijo, vključno z zožitvijo ledvične arterije. Če je pravočasno ugotovljena in je zdravljenje ustrezno, je odpoved ledvic, ki je povezana z zdravljenjem z enalaprilom, običajno reverzibilna (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat in hidroklorotiazid, Okvarjeno delovanje ledvic, Hidroklorotiazid, Okvarjeno delovanje ledvic).

Renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, je povečano tveganje za hipotenzijo in okvaro delovanja ledvic. Delovanje ledvic se lahko poslabša že pri majhnih spremembah serumskih koncentracij kreatinina. Te bolnike je treba na začetku zdravljenja skrbno nadzorovati in spremljati ledvično delovanje.

Presaditev ledvic

Zaradi pomanjkanja izkušenj zdravljenja z enalaprilom ne priporočamo bolnikom, ki so jim pred kratkim presadili ledvico.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki zaradi odpovedi ledvic potrebujejo dializo, uporaba enalapila ni indicirana. Poročali so o preobčutljivostnih, anafilaktoidnih reakcijah (oteklina obraza, zardevanje, hipotenzija in dispneja) pri bolnikih, ki so se zdravili s hemodializo z visokoprepustnimi membranami (npr. AN 69) in hkrati z zaviralci ACE. Tej kombinaciji se je zato treba izogibati. Če je potrebna hemodializa, je treba uporabiti drugačno dializno membrano ali preiti na zdravilo iz druge skupine antihipertenzivov, primerno za določeno indikacijo.

Okvarjeno delovanje jeter

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se redko lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in napreduje v fulminantno nekrozo jeter in (včasih) smrt. Vzrok nastanka tega sindroma ni dokončno pojasnjen. Če se med zdravljenjem z zaviralcem ACE pojavi zlatenica ali se izrazito poveča aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje takoj prekiniti in bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Hidroklorotiazid, Okvarjeno delovanje jeter).

Nevtropenija in agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji in agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih ni nobenih drugih dejavnikov, ki bi povzročali zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Enalapril je treba zelo previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom ali s prokainamidom ali pri kombinaciji teh dejavnikov, še zlasti, če imajo bolniki predhodno zmanjšano delovanje ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile hude okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če enalapril uporabljamo pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljati število levkocitov, bolnike pa je treba opozoriti, naj zdravniku sporočijo, če se pojavi kakršenkoli znak okužbe.

Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, starejših od 70 let, s sladkorno boleznijo, z vmesnimi dogodki, kot so dehidracija, akutna dekompenzacija srca, presnovna acidoza in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid ali druga zdravila, ki povzročajo povečanje serumske koncentracije kalija (npr. heparin, trimetoprim, kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol) in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Uporaba kalijevih dodatkov, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali diuretikov, ki zadržujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic vodi do znatnega povečanja serumske koncentracije kalija. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtno nevarne aritmije. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE pozorno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Hidroklorotiazid, Presnovni in endokrini učinki in poglavje 4.5).

Preobčutljivost/angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, tudi z enalaprilijevim maleatom, so poročali o angioedemu obraza, udov, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. To se lahko zgodi kadarkoli med zdravljenjem. Če se pojavi angioedem, zdravljenje takoj prekinemo in bolnikovo stanje nadzorujemo, dokler ne izginejo vsi simptomi. Bolnika se lahko odpusti šele, ko izginejo vsi simptomi. Celo v primerih, ko oteklina prizadene le jezik, pri tem pa ni nobenih težav z dihanjem, bi utegnilo biti potrebno daljše opazovanje bolnika, saj ni nujno, da bo zdravljenje z antihistaminiki in s kortikosteroidi zadostovalo.

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, je verjetno, da bo prišlo do zapore dihalnih poti, zlasti če je imel bolnik v preteklosti operacijo na dihalnih poteh. Kadar so prizadeti jezik, glasilke ali grlo in je zelo verjetno, da bo prišlo do zapore dihalnih poti, je treba nemudoma začeti z ustreznim zdravljenjem, ki lahko zajema subkutano dajanje raztopine adrenalina v razmerju 1 : 1000 (0,3 do 0,5 ml), ter zagotoviti prehodnost dihalnih poti.

Angioedem je pogostejši pri bolnikih črne rase, ki jemljejo zaviralce ACE, kot pri bolnikih drugih ras.

Pri bolnikih z angionevrotičnim edemom v anamnezi, ki ni bil povezan z jemanjem zaviralcev ACE, se nevarnost za njegov pojav med zdravljenjem z zaviralci ACE poveča (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku olinaprila. Zdravljenja s enalaprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se lahko med desenzibilizacijo proti osjemu ali čebeljemu strupu redko pojavijo smrtno nevarne, alergiji podobne (anafilaktoidne) reakcije. Izognemo se jim tako, da pred vsako desenzibilizacijo začasno ukinemo zaviralec ACE.

Anafilaktoidne reakcije med LDL-aferezo

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se lahko med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom pojavijo smrtno nevarne, alergiji podobne (anafilaktoidne) reakcije. Izognemo se jim tako, da pred vsako aferezo začasno ukinemo zaviralec ACE.

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se lahko pojavi trdovraten, suh, neproduktiven kašelj, ki po prekinitvi zdravljenja mine. Upoštevati ga je treba v diferencialni diagnozi kašlja.

Kirurški poseg/anestezija

Enalapril zavira tvorbo angiotenzina II in s tem pri bolnikih po večjem kirurškem posegu in pri tistih, ki so med anestezijo dobivali sredstvo, ki povzroča hipotenzijo, zmanjša sposobnost, da le-to kompenzirajo prek sistema renin-angiotenzin. Hipotenzijo, ki je po zdravnikovi oceni posledica opisanega mehanizma, lahko pozdravimo tako, da povečamo količino tekočine v obtoku (glejte poglavji 4.5).

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. 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 zaviralci ACE nujno. Po potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Etnične razlike

Kot ostali zaviralci ACE je tudi enalapril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras; verjetno zaradi pogostejšega znižanja koncentracije renina.

Hidroklorotiazid

Okvarjeno delovanje ledvic

Tiazidi morda niso primerni diuretiki za uporabo pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in so neučinkoviti, če je kreatininski očistek 30 ml/min ali manj (tj. zmerna ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic) (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat in hidroklorotiazid, Okvarjeno delovanje ledvic, Enalaprilijev maleat, Okvarjeno ledvično delovanje).

Okvarjeno delovanje jeter

Tiazide previdno dajemo bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter ali napredujočo boleznijo jeter, saj lahko že majhne spremembe elektrolitskega ravnovesja povzročijo jetrno komo (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Okvarjeno delovanje jeter).

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki lahko spremeni toleranco za glukozo. Če je potrebno, je treba odmerek antidiabetikov, tudi inzulina, prilagoditi (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Bolniki s sladkorno boleznijo).

Z uporabo tiazidnega diuretika je lahko povezano povečanje koncentracije holesterola in trigliceridov; kljub temu pa je bil ta učinek med uporabo 12,5-miligramskih odmerkov hidroklorotiazida minimalen ali ga sploh ni bilo. Poleg tega v kliničnih raziskavah s 6-miligramskimi odmerki hidroklorotiazida niso poročali o klinično pomembnem učinku na vrednosti glukoze, holesterola, trigliceridov, natrija, magnezija ali kalija.

Zaradi zdravljenja s tiazidnimi diuretiki se lahko pri nekaterih bolnikih pojavita hiperurikemija in/ali protin. Kaže, da je ta učinek odvisen od odmerka in da pri 6-miligramskem odmerku hidroklorotiazida ni klinično pomemben. Poleg tega enalapril lahko poveča koncentracijo sečne kisline v seču in tako ublaži hiperurikemični učinek hidroklorotiazida.

Kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba v primernih časovnih presledkih redno preverjati serumsko koncentracijo elektrolitov.

Tiazidi (vključno s hidroklorotiazidom) lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija in hipokloriemična alkalozna). Opozorilni znaki so suha usta, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. slabost in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, sočasno zdravljenje z enalaprilom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za

pojavnost hipokaliemije je največja pri bolnikih s cirozo jeter, obilno diurezo, pri bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali z adenokortikotropnimi hormoni (ACTH) (glejte poglavje 4.5).

V vročem vremenu se pri bolnikih z edemi lahko pojavi hiponatriemija. Pomanjkanje klorida je navadno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem ter povzročijo blago in prehodno povečanje serumske koncentracije kalcija. Njeno izrazito povečanje je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred testi delovanja občutnic je treba zdravljenje s tiazidi prekiniti.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazaloceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (protidopinški test)

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, in sicer ne glede na to, ali imajo v anamnezi alergijo ali astmo. Poročali so tudi o eksacerbaciji ali aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.

Pomožne snovi

Zdravilo Olinapril-H vsebuje laktazo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Olinapril-H vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Enalapriljev maleat in hidroklorotiazid

Druge antihipertenzivna zdravila

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek enalapрила in hidroklorotiazida. Sočasno jemanje nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko dodatno zniža krvni tlak.

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).

Litij

Sočasno jemanje zaviralcev ACE in litija lahko povzroči reverzibilno povečanje serumske koncentracije litija in toksične učinke litija. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko še dodatno poveča koncentracijo litija in tveganje za toksičnost litija v kombinaciji z zaviralci ACE.

Sočasno jemanje naštetih zdravil ni priporočeno, če pa se izkaže za nujno, je treba skrbno spremljati serumsko koncentracijo litija (glejte poglavje 4.4). Preden predpišete zdravljenje z naštetimi zdravili, preberite tudi informacije o zdravilih z litijem.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE ali diuretiki, natriuretiki in antihipertenzivni učinek diuretikov.

Opazili so aditivni učinek nesteroidnih protivnetnih zdravil (vključno z zaviralci COX-2) in zaviralcev ACE na povečanje serumske koncentracije kalija, kar lahko povzroči poslabšano delovanje ledvic. Ta učinek je večinoma reverzibilen. V redkih primerih lahko pride do akutne odpovedi ledvic, predvsem pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (starejši bolniki ali bolniki s hipovolemijo, vključno s tistimi, ki dobivajo diuretike).

Enalaprilijev maleat

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z enalaprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi enalapрила z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija enalapрила z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Diuretiki (tiazidni ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje prostornine tekočin v obtoku in tveganje za pojav hipotenzije ob začetku zdravljenja z enalaprilom (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Hipotenzivni učinek lahko zmanjšamo tako, da ukinemo diuretik ali povečamo vnos soli ali tekočine.

Triciklični antidepresivi in/ali antipsihotiki in/ali anestetiki

Pri sočasnem jemanju določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE se lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE; bolnike je treba skrbno spremljati in preverjati, ali je dosežen zaželeni učinek.

Antidiabetiki

Epidemiološke raziskave so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulinov, peroralnih hipoglikemikov) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje za pojav hipoglikemije. Verjetnost hipoglikemije je večja v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.8).

Ce bolnik jemlje antidiabetična zdravila in tiazidne diuretike, je treba odmerke antidiabetičnih zdravil po potrebi prilagoditi.

Alkohol

Alkohol poveča antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Antacidi

Antacidi lahko zmanjšajo biološko uporabnost zaviralcev ACE.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in antagonisti receptorjev beta

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

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).

Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivna sredstva, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid

Pri sočasni uporabi teh učinkovin in enalapriila je potrebna previdnost, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Hidroklorotiazid

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

Tiazidi lahko povečajo odzivnost na tubokurarin.

Alkohol, barbiturati ali opioidni analgetiki

Okrepijo lahko ortostatsko hipotenzijo.

Antidiabetiki (peroralni hipoglikemiki in inzulin)

Odmerek antidiabetičnega zdravila bo morda treba prilagoditi (glejte poglavje 4.8).

Holestiramin in holestipol

Anionski izmenjevalci lahko zmanjšajo absorpcijo hidroklorotiazida. Holestiramin in holestipol po enkratnem odmerku vežeta hidroklorotiazid in zmanjšata njegovo absorpcijo iz prebavil za 85 oziroma 43 %.

Podaljšanje intervala QT (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Povečano tveganje za pojav *torsades de pointes*.

Digitalisovi glikozidi

Hipokaliemija lahko zmanjša ali poveča odziv srca na toksične učinke digitalisa (npr. povečana vzdraženost prekatov).

Kortikosteroidi, ACTH

Sočasno jemanje s tiazidnimi diuretiki poveča intenzivno izplavljanje elektrolitov, zlasti kalija.

Kaliuretični diuretiki (npr. furosemid), karbenoksolon ali zloraba odvajal

Hidroklorotiazid lahko poveča izgubo kalija in/ali magnezija.

Presorni amini (npr. noradrenalin)

Tiazidi lahko zmanjšajo odziv na presorne amine.

Citostatiki (npr. ciklofosfamid, metotreksat)

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvice in okrepijo njihove mielosupresivne učinke.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaviralci ACE

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 možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej 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.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti 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 kontrakturo okončin, kraniofacialne deformacije in hipoplazijo pljuč. V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Glede na farmakološke lastnosti delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogrozi fetoplacentarno perfuzijo in povzroči posledice pri plodu ali novorojenčku, kot so zlatenica, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi tveganja zmanjšanega volumna plazme in hipoperfuzije placente, če ni pozitivnih učinkov na potek obolenja.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni mogoče nobeno drugo alternativno zdravljenje.

Dojenje

Enalapril:

Omejeni farmakokinetični podatki so pokazali zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glej poglavje 5.2). Čeprav so te koncentracije klinično nepomembne, pa uporaba zdravila Olinapril - H ni priporočljiva pri dojenju nedonošenčkov in v prvih nekaj tednih po rojstvu zaradi domnevnega tveganja za nastanek kardiovaskularnih in ledvičnih okvar in zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj. V primeru starejšega otroka lahko razmislimo o uporabi zdravila Olinapril - H pri doječih materah, če je takšno zdravljenje za mater nujno in se otroka spremlja za pojav morebitnih stranskih učinkov.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Uporaba tiazidov v velikih količinah pa povzroča intenzivno izločanje urina in zavira izločanje mleka. Uporaba zdravila Olinapril - H med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo Olinapril - H uporablja med dojenjem, je potrebno uporabiti najnižje možne odmerke zdravila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatkov, ki bi kazali na vpliv zdravila Olinapril - H na sposobnost vožnje motornih vozil ali delo s stroji, ni. Med vožnjo motornih vozil ali pri delu s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavita omotica in utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Bolniki zdravilo Olinapril - H ponavadi dobro prenašajo. V kliničnih raziskavah so bili neželeni učinki navadno blagi in prehodni in v večini primerov zdravljenja ni bilo treba prekiniti. Neželeni učinki, o katerih so med kliničnimi študijami ali po prihodu zdravila na trg poročali za kombinacijo enalaprilijevega maleata in hidroklorotiazida ali za posamezni učinkovini, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 ($< 1/10.000$)
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- občasni: anemija (vključno z aplastično in s hemolitično)
- redki: nevtropenija, znižan hemoglobin, znižan hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, levkopenija, depresija kostnega mozga, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni

Bolezni endokrinega sistema

- neznana pogostnost: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: hipokaliemija, povečana koncentracija holesterola in trigliceridov, hiperurikemija
- občasni: hipoglikemija (glejte poglavje 4.4), hipomagneziemija, protin*
- redki: povečana koncentracija sladkorja v krvi
- zelo redki: hiperkalciemija (glejte poglavje 4.4)

Bolezni živčevja in psihiatrične motnje

- pogosti: glavobol, depresija, sinkopa, sprememba okusa
- občasni: zmedenost, zaspanost, nespečnost, živčnost, parestezija, vrtoglavica, zmanjšanje libida*
- redki: nenavadne sanje, motnje spanja, pareza (zaradi hipokaliemije)

Očesne bolezni

- zelo pogosti: zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

- občasni: šumenje v ušesih

Srčne in žilne bolezni

- zelo pogosti: omotica
- pogosti: hipotenzija, ortostatska hipotenzija, motnje srčnega ritma, angina pectoris, tahikardija,
- občasni: zardevanje, palpitacije, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek, morebiti kot posledica čezmerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)
- redki: Raynaudov sindrom

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- zelo pogosti: kašelj
- pogosti: dispneja
- občasni: rinoreja, vneto grlo in hripavost, bronhospazem/astma
- redki: pljučni infiltrati, dihalna stiska (vključno s pnevmonitisom in pljučnim edemom), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica

Bolezni prebavil

- zelo pogosti: slabost
- pogosti: driska, bolečine v trebuhu
- občasni: ileus, pankreatitis, bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, razdražen želodec, suha usta, peptična razjeda, flatulenca*
- redki: stomatitis/aftozne razjede, glositis
- zelo redki: intestinalni angioedem

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- redki: odpoved jeter, nekroza jeter (lahko s smrtnim izidom), hepatitis – bodisi hepatocelularni ali holestatski, zlatenica, holecistitis (zlasti pri bolnikih z obstoječo holelitiazo)

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: izpuščaj (eksantem), preobčutljivostni angioedem: poročali so o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla (glejte poglavje 4.4)
- občasni: srbenje, potenje, urtikarija, alopecija
- redki: multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kožni eritematozni lupus, eritroderma, pemfigus

Poročali so o kompleksu simptomov, ki lahko vključuje nekatere ali vse od naslednjih simptomov: zvišana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgiya/artritis, povečanje titra protijedrnih protiteles (ANA), pospešena sedimentacija eritrocitov, eozinofilija in levkocitoza. Lahko se pojavijo izpuščaji, preobčutljivost za svetlobo ali drugi znaki na koži.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- pogosti: mišični krči**
- občasni: artralgiya*

Bolezni sečil

- občasni: okvarjeno delovanje ledvic, odpovedovanje ledvic, proteinurija
- redki: oligurija, intersticijski nefritis

Motnje reprodukcije in dojk

- občasni: impotenca
- redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- zelo pogosti: astenija
- pogosti: bolečina v prsnem košu, utrujenost
- občasni: splošna oslabeledost, zvišana telesna temperatura

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

- neznan pogostnost: nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Preiskave

- pogosti: hiperkaliemija, povečana serumska koncentracija kreatinina
- občasni: povečana serumska koncentracija sečnine, hiponatriemija
- redki: povečana aktivnost jetrnih encimov, povečana serumska koncentracija bilirubina

* Ti neželeni učinki se pojavljajo samo pri 12,5 in 25-miligramskih odmerkih hidroklorotiazida.

** Mišični krči so pogosti samo pri 12,5 in 25-miligramskih odmerkih hidroklorotiazida, medtem ko so pri 6-miligramskih odmerkih občasni.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

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

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebnih podatkov o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Olinapril - H ni. Zdravljenje je simptomatsko. Zagotoviti je treba delovanje vitalnih organov. Zdravljenje z zdravilom Olinapril - H je treba ustaviti in bolnika skrbno opazovati. Med priporočenimi ukrepi so izzvanje bruhanje in/ali izpiranje želodca, dajanje aktivnega oglja ali odvajala, če je do zaužitja zdravila prišlo pred kratkim, ter korekcija dehidriranosti, elektrolitskega neravnovesja in hipotenzije z ustaljenimi postopki.

Enalaprilijev maleat

Najpomembnejša znaka prevelikega odmerjanja, o katerih so doslej poročali, sta izrazita hipotenzija, povezana z zaviranjem reninsko-angiotenzinskega sistema, ki se pojavi približno šest ur po zaužitju tablet, in stupor. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo cirkulacijski šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, odpovedovanje ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotičnost, tesnobo in kašelj. Po zaužitju 300 mg oziroma 440 mg enalaprilijevega maleata so bile serumske vrednosti enalaprilata 100-krat oziroma 200-krat večje kot po zaužitju terapevtskih odmerkov.

Po prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok. Če je na voljo, je koristno tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskim dajanjem kateholaminov. Če od zaužitja prevelike količine zdravila ni minilo preveč časa, izvajamo ukrepe za preprečevanje absorpcije, kot so bruhanje, izpiranje želodca ter dajanje adsorbentov in natrijevega sulfata. Enalaprilat, aktivni presnovek enalapрила, se lahko iz systemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z bradikardijo, ki se ne odziva na zdravila, vstavimo srčni spodbujevalnik. Pri bolniku je treba redno spremljati življenjske znake ter serumske koncentracije elektrolitov in kreatinina.

Hidroklorotiazid

Najpogostejši znaki in simptomi so tisti, ki jih povzročata izplavljanje elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija zaradi izrazite diureze. Če bolnik prejema tudi digitalis, lahko hipokaliemija izzove srčno aritmijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze; kombinacije Zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki; Enalapril in diuretiki
ATC oznaka: C09BA02

Enalaprilijev maleat

Angiotenzin konvertni encim (ACE) je peptidil dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v presorno snov angiotenzin II. Enalapril se po absorpciji hidrolizira v enalaprilat, ki zavira ACE, zaradi česar se zveča plazemska dejavnost renina (zaradi odstranitve negativne povratne zveze sproščanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona.

ACE je identičen s kininazo II. Enalapril tako blokira razgradnjo bradikinina, potencialnega vazodepresornega peptida. Kljub temu pa bo treba vlogo, ki jo ima to pri terapevtskem učinkovanju enalapрила, še pojasniti. Medtem ko naj bi enalapril zniževal krvni tlak predvsem zaradi supresije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, ki ima glavno vlogo pri

uravnavanju krvnega tlaka, deluje enalapril antihipertenzijsko celo pri bolnikih s hipertenzijo, ki imajo majhno reninsko dejavnost.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem 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 blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev 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 blokatorjem 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.

Hidroklorotiazid

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obojnih (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

Enalapriljev maleat/hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je diuretik in antihipertenziv, ki zvečuje plazemsko dejavnost renina. Čeprav deluje tudi enalapril sam antihipertenzijsko celo pri hipertoničnih z majhno reninsko dejavnostjo, se zaradi sočasne uporabe hidroklorotiazida pri teh bolnikih krvni tlak še bolj zniža.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Enalapriljev maleat se po peroralni uporabi hitro absorbira, serumska koncentracija enalapriila pa je največja čez eno uro. Na podlagi vrednosti v urinu se po peroralni uporabi enalapriljevega maleata absorbira približno 60 % enalapriila. Peroralno zaužit enalapril se po absorpciji hitro in obsežno hidrolizira v enalaprilat, močan zaviralec angiotenzinske konvertaze. Serumska koncentracija enalaprilata je največja čez tri do štiri ure po zaužitju peroralnega odmerka enalapriljevega maleata. Glavni učinkovini v urinu sta enalaprilat (približno 40 % odmerka) in nespremenjeni enalapril. Če se ne upošteva pretvorbe v enalaprilat, ni dokazov o pomembni presnovi enalapriila. Serumska koncentracija enalaprilata kaže na podaljšano končno fazo, ki naj bi bila povezana z vezavo na ACE. Pri ljudeh z normalnim delovanjem ledvic je bila uravnotežena koncentracija enalaprilata dosežena do četrtega dneva uporabe enalapriljevega maleata. Hrana v prebavilih ne vpliva na absorpcijo peroralno zaužitega enalapriljevega maleata. Obseg absorpcije in hidroliza enalapriila sta po uporabi različnih priporočenih terapevtskih odmerkov podobna.

Porazdelitev

V raziskavah pri psih so ugotovili, da enalapril slabo (če sploh) prehaja skozi krvno-možgansko pregrado; enalaprilat ne prehaja v možgane. Enalapril prehaja skozi placento. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Razen pretvorbe v enalaprilat ni dokazov o pomembni presnovi enalapriila. Hidroklorotiazid se ne presnovi, temveč se hitro izloči skozi ledvice.

Izločanje

Enalapril se izloča v glavnem skozi ledvice. Glavni sestavini v urinu sta enalaprilat (približno 40 % odmerka) in nespremenjeni enalapril. Učinkovita razpolovna doba za kopičenje enalaprilata po večkratnem peroralnem odmerjanju enalapriljevega maleata je 11 ur. Pri najmanj 24-urnem spremljanju plazemskih vrednosti hidroklorotiazida je plazemska razpolovna doba nihala med 5,6 in 14,8 ur. Hidroklorotiazid se ne presnovi, temveč se hitro izloči skozi ledvice. Najmanj 61 % peroralnega odmerka se v nespremenjeni obliki izloči v 24 urah.

Značilnosti pri bolnikih

Enalaprilat se iz krvnega obtoka lahko odstrani s hemodializo.

Dojenje

Povprečna maksimalna koncentracija enalapriila v materinem mleku, ki so jo v štirih do šestih urah po enkratnem peroralnem odmerku 20 mg enalapriila izmerili pri petih porodnicah v poporodnem obdobju, je bila 1,7 mikrogramov/l (0,54 do 5,9 mikrogramov/l). Povprečna maksimalna koncentracija enalaprilata v materinem mleku pa je bila 1,7 mikrogramov/l (1,2 do 2,3 mikrograme/l); maksimalne koncentracije so se pojavile v različnih časih v obdobju 24-ih ur. Glede na podatke o maksimalnih koncentracijah enalapriila v materinem mleku, bi otrok, ki je izključno dojen, lahko zaužil največ okoli 0,16 % odmerka, ki ga je, prilagojeno na težo, zaužila mati. Pri materi, ki je 11 mesecev vsak dan jemala 10 mg enalapriila, je bila štiri ure po zaužitju maksimalna koncentracija enalapriila v materinem mleku 2 mikrograma/l, maksimalna koncentracija enalaprilata pa 0,75 mikrogramov/l v približno devetih urah po zaužitju. Celokupni količini enalapriila in enalaprilata, izmerjeni v materinem mleku v 24 urnem obdobju, sta bili 1,44 mikrogramov/l za enalapril in 0,63 mikrogramov/l za enalaprilat. Koncentracije enalaprilata v materinem mleku štiri ure po enkratnem odmerku 5 mg enalapriila pri eni izmed mater in 10 mg enalapriila pri dveh materah niso bile merljive (manj kot 0,2 mikrograma/l), koncentracije enalapriila niso določali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičen učinek enalaprilijevega maleata in hidroklorotiazida so ocenjevali z raziskavami akutne in kronične toksičnosti na miših in podganah. Izsledki teh raziskav ne nasprotujejo uporabi zdravila v terapevtskih odmerkih pri ljudeh.

Mutagenosti tako enalapril kot tudi njegove kombinacije s hidroklorotiazidom, niso pokazale številne študije na *in vitro* sistemih (vključno s kulturami celic sesalcev) ter *in vivo* testi na kostnem mozgu miši.

Enalapril ni bil karcinogen za miši, ki so vsaj 94 tednov dobivale 150 – 300 x večji odmerek, kot je največji odmerek za ljudi. Hidroklorotiazid pa je pri miših v odmerkih do 578 mg/kg zvišal incidenco hepatocelularnih adenomov ter kombinacijo adenomov in karcinomov, ne pa samih karcinomov. Povečanja števila drugih neoplazem niso opazili.

V raziskavi teratogenosti so pavijanom dajali 7,5 mg enalapril na dan. Odkrili so večje število fetalnih smrti in zastojev plodove rasti ($p < 0,01$) v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo. Fetalnih malformacij ni bilo. Pri miših ki so 10 dni gestacije dobivale do 3,000 mg/kg hidroklorotiazida niso opazili znakov embriotoksičnosti ali fetalne toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

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 (trda in mehka aluminijasta folija), škatla z 20 tabletami (2 x 10) po 20 mg enalaprilijevega maleata in 12,5 mg hidroklorotiazida
- pretisni omot (trda in mehka aluminijasta folija), škatla z 90 tabletami (9 x 10) po 20 mg enalaprilijevega maleata in 12,5 mg hidroklorotiazida

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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/04/01168/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.04.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 13.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.09.2019