

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Olivin 5 mg tablete
Olivin 10 mg tablete
Olivin 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza
Olivin 5 mg tablete vsebujejo 188,20 mg laktoze.
Olivin 10 mg tablete vsebujejo 155,90 mg laktoze.
Olivin 20 mg tablete vsebujejo 140,70 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.
Olivin 5 mg tablete so bele, okrogle, ravne tablete s posnetimi robovi in razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.
Olivin 10 mg tablete so umazano rožnato melirane, okrogle, ravne tablete s posnetimi robovi in razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.
Olivin 20 mg tablete so blede oranžno melirane, okrogle, ravne tablete s posnetimi robovi in razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje hipertenzije.
- Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.
- Preprečevanje simptomatskega srčnega popuščanja pri asimptomatskih bolnikih z disfunkcijo levega prekata (izstisni delež $\leq 35\%$) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek mora biti prilagojen bolniku (glejte poglavje 4.4) in odzivu krvnega tlaka.

Hipertenzija

Začetni odmerek je 5 do največ 20 mg, odvisno od izrazitosti – stopnje hipertenzije in stanja bolnika (glejte spodaj). Zdravilo Olivin se jemlje enkrat na dan. Priporočen začetni odmerek pri blagi hipertenziji je 5 do 10 mg. Pri bolnikih, ki imajo močno aktiviran renin-angiotenzin-aldosteron 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. Priporočen začetni odmerek za te bolnike je 5 mg ali manj in ga je treba izvesti 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. Priporočen začetni odmerek za te bolnike je 5 mg ali manj. Če je mogoče, je treba zdravljenje z diuretiki ustaviti 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olivin. Nadzirati je treba ledvično funkcijo in vrednosti serumskega kalija.

Običajen vzdrževalni odmerek je 20 mg na dan. Največji vzdrževalni odmerek je 40 mg.

Srčno popuščanje/asimptomatska disfunkcija levega prekata

Pri zdravljenju simptomatskega srčnega popuščanja se zdravilo Olivin kombinira z diuretiki in, kadar je indicirano, z digitalisom ali beta blokatorjem. Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko disfunkcijo levega prekata je začetni odmerek zdravila Olivin 2,5 mg. Bolnika je treba skrbno nadzorovati, da se lahko ugotovi začetni učinek na krvni tlak. Če se na začetku zdravljenja srčnega popuščanja z zdravilom Olivin ni pojavila simptomatska hipotenzija ali se jo je z ustreznim ukrepanjem obvladalo, se začne dnevne odmerke počasi večati do običajnega vzdrževalnega, ki je glede na bolnikov odziv 20 mg na dan v enem ali dveh odmerkih. Priporočeno je, da titriranje dnevnega odmerka traja 2 do 4 tedne. Največji dnevni odmerek je 40 mg v dveh odmerkih.

Priporočeno titriranje odmerka zdravila Olivin 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 posebna opozorila (glejte poglavje 4.4).

Pred zdravljenjem z zdravilom Olivin in po začetku takšnega zdravljenja je treba skrbno nadzirati krvni tlak in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4). Obstajajo namreč primeri hipotenzije in redkeje posledične ledvične odpovedi. Pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olivin, če je le mogoče, zmanjšati odmerke. Če se po začetnem odmerku zdravila Olivin pojavi hipotenzija, to nikakor ne pomeni, da se bo ponovila med dolgotrajnim zdravljenjem, in ne preprečuje

nadaljevanja zdravljenja. Spremljati je treba tudi serumsko vrednost kalija in ledvično funkcijo.

Odmerjanje pri ledvični insuficienci

Običajno je treba podaljšati presledke med odmerjanjem enalapрила in/ali znižati odmerek.

| Očistek kreatinina (CrCL) ml/min | Začetni odmerek mg/dan |
|-------------------------------------|---------------------------|
| 30 < CrCL < 80 ml/min | 5-10 mg |
| 10 < CrCL ≤ 30 ml/min | 2,5 mg |
| CrCL ≤ 10 ml/min | 2,5 mg na dan dialize* |

*Glejte poglavje 4.4.

Enalapril se lahko dializira. Odmerek na tisti dan, ko bolnik nima dialize, je treba prilagoditi glede na odzivanje krvnega tlaka.

Starejši

Odmerek moramo prilagoditi glede na ledvično funkcijo starejšega bolnika (glejte poglavje 4.4 Okvara ledvične funkcije).

Otroci in mladostniki

Izkušnje iz kliničnih raziskav o uporabi enalaprilijevega maleata pri hipertenzivnih otrocih so omejene (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Pri bolnikih, ki lahko požirajo tablete, moramo odmerek prilagoditi bolniku in odzivu krvnega tlaka. Priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg za bolnike, ki tehtajo med 20 in 50 kg, ter 5 mg za bolnike, ki tehtajo več kot 50 kg. Zdravilo Olivin bolniku dajemo enkrat na dan. Odmerek mora biti prilagojen njegovim potrebam: do največ 20 mg na dan pri bolnikih, ki tehtajo med 20 in 50 kg, ter 40 mg za bolnike, ki tehtajo več kot 50 kg (glejte poglavje 4.4).

Zaradi pomanjkanja podatkov, enalaprilijevega maleata ne priporočamo za zdravljenje novorojenčkov in otrok s stopnjo glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m².

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila Olivin. Tableto lahko bolnik vzame med jedjo ali na tešče. Tableto naj pogoltne s tekočino.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na enalaprilijev maleat ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1;
- preobčutljivost za druge zaviralce ACE;
- pojav angioedema pri prejšnjem zdravljenju z drugim zaviralcem ACE;

- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1);
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Olivin 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

Simptomatska hipotenzija

Pri hipertoničnih brez zapletov se simptomatska hipotenzija pojavi le redko. Pri hipertenzivnih bolnikih, ki jemljejo zdravilo Olivin, je verjetnost pojava hipotenzije večja, če imajo hipovolemijo, npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v dieti, dialize, driske ali bruhanja (glejte poglavji 4.5 ter 4.8). Simptomatska hipotenzija je bila opažena pri bolnikih s srčnim popuščanjem s spremljajočo ledvično insuficienco ali brez nje. Najverjetneje se bo hipotenzija pojavila pri bolnikih s hujšo simptomatiko srčnega popuščanja. Ti prejemajo večje odmerke diuretikov, ki učinkujejo na Henlejevo pentljo, imajo hiponatriemijo ali prizadeto ledvično delovanje. Ti bolniki morajo biti med uvajanjem zdravljenja in prilagajanjem odmerka zdravila Olivin ali/in diuretikov pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Podobna previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo ali cerebrovaskularno boleznijo. Pri teh bolnikih se lahko zaradi prevelikega znižanja krvnega tlaka pojavi akutni miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek.

V primeru pojava hipotenzije je treba bolnika položiti v ležeči položaj. Po potrebi dobi intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehodna hipotenzijska reakcija ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje. Bolniki ga potem, 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 zdravilom Olivin sistemski krvni tlak še dodatno zniža. Tak učinek je pričakovan in običajno zdravljenja zaradi tega ni treba ustaviti. Zmanjšanje odmerka in/ali prekinitev zdravljenja z diuretikom in/ali zdravilom Olivin je lahko potrebno v primerih, ko hipotenzija postane simptomatska.

Aortna stenoza ali stenoza mitralne zaklopke/hipertrofijska kardiomiopatija

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.

Okvara ledvične funkcije

Pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina <80 ml/min) je treba začetni odmerek zdravila Olivin 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 predhodno ledvično boleznijo, vključno s stenozo renalne arterije, so poročali o pojavu ledvične odpovedi, povezane z jemanjem

enalaprila. Če se stanje prepozna takoj in se začne zdraviti pravilno, je ledvična odpoved, ki je nastala zaradi zdravljenja z enalaprilom, običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih, ki niso imeli očitne predhodne ledvične bolezni, so pa istočasno jemali zdravilo Olivin in diuretike, se je praviloma pojavilo prehodno povečanje sečnine v krvi in serumske koncentracije kreatinina. V teh primerih je včasih treba zmanjšati odmerke zdravila Olivin in/ali ustaviti uporabo diuretika. Treba je biti pozoren na možno stenozo renalne arterije (glej podpoglavje Renovaskularna hipertenzija spodaj).

Renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo renalne arterije ali enostransko stenozo pri solitarni ledvici, ki so zdravljeni z zaviralci ACE, obstaja večje tveganje za razvoj hipotenzije in ledvične odpovedi.

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 ledvične funkcije.

Transplantacija ledvic

Ni izkušenj z uporabo zdravila Olivin pri bolnikih, ki so nedavno imeli transplantacijo ledvic. Zato pri teh bolnikih zdravljenje z zdravilom Olivin ni priporočljivo.

Jetrna odpoved

V redkih primerih so bili zaviralci ACE 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 ACE in dobijo zlatenico ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati z jemanjem zaviralca ACE; pri njih so potrebne ustrezne kontrole.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, 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, pri tistih na terapiji z imunosupresivi, alopurinolom ali prokainamidom, ali pri tistih s kombinacijo teh dejavnikov zapletov, še posebej v primeru obstoječe ledvične okvare. Nekateri od teh bolnikov so dobili resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno antibiotično terapijo. Pri uporabi enalaprila pri teh bolnikih svetujemo periodično spremljanje števila njihovih levkocitov in obveščanje o morebitnih znakih okužbe z njihove strani.

Preobčutljivostne reakcije/angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, tudi z zdravilom Olivin, se je pojavil angioedem obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. Ta zaplet se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem. V takem primeru je treba zdravljenje z zdravilom Olivin takoj ustaviti in bolnika začeti ustrezno nadzorovati, dokler vsi simptomi zanesljivo ne izginejo, šele nato se ga sme odpustiti v domačo oskrbo. Bolnika bo morda treba nadzirati daljši čas tudi v primeru, ko je izražena samo oteklina jezika, brez dihalne stiske, saj zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi morda ne bo zadostno.

V primerih, ko otečejo le obraz in ustnice se stanje bolnika običajno odpravi brez zdravljenja, čeprav so antihistaminiki uporabni za lajšanje simptomov.

Zelo redko so poročali o smrtnih izidih zaradi angioedema, povezanega z edemom žrela ali jezika. Pri bolnikih s prizadetostjo jezika, glasilk ali grla se lahko pojavi zapora dihalnih poti, še posebej pri bolnikih s predhodnim kirurškim posegom na dihalnih poteh.

V primerih, ko zaradi prizadetosti jezika, glasilk ali grla obstaja velika verjetnost obstrukcije dihalnih poti, je treba takoj začeti z ustreznim zdravljenjem. Med drugim je treba začeti subkutano dati 1:1000 raztopine adrenalina (0,3 do 0,5 ml) in/ali zagotoviti prehodnost dihalnih poti.

Angioedem je med bolniki, ki se zdravijo z zaviralci ACE, pogostejši pri pripadnikih črne rase kot pri pripadnikih drugih ras.

Tveganje za nastanek angioedema med zdravljenjem z zaviralci ACE utegne biti večje pri bolnikih, ki so ga že imeli kdaj prej, četudi se niso zdravili s temi zdravili (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 zdravila Olivin. Zdravljenja z zdravilom Olivin 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 racekadotriila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na Hymenoptere

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijo proti osjemu ali čebeljemu strupu jemali zaviralce ACE, so se hude, smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije pojavile le redko. Takim reakcijam se da izogniti, če se pred vsako desenzibilizacijo prehodno ustavi zdravljenje z zaviralcem ACE.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran sulfatom, pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Te reakcije so bile preprečene z začasnim prenehanjem jemanja zaviralca ACE pred vsako aferezo.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, pri katerih se pri dializi uporabljajo visokoprepustne membrane (npr. AN 69) in ki se sočasno zdravijo z zaviralci ACE, se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije. V takih primerih je treba uporabiti drug tip dializne membrane ali spremeniti antihipertenzijsko zdravljenje (z drugo skupino zdravil).

Hipoglikemija

Diabetike, ki se zdravijo z oralnimi antidiabetiki ali inzulinom ter začnejo zdravljenje z ACE inhibitorji, je potrebno skrbno nadzorovati glede pojava hipoglikemije, posebno v prvih mesecih kombinirane uporabe (glejte poglavje 4.5).

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se lahko pojavi kašelj. Značilno zanj je, da je neproduktiven, trdovraten in da preneha po prekinitvi zdravljenja. Pri diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati tudi možnost, da je posledica zdravljenja z zaviralci ACE.

Kirurški posegi/anestezija

Pri bolnikih po večjem kirurškem posegu in pri tistih, ki so med anestezijo dobivali sredstvo, ki povzroča hipotenzijo, enalapril sekundarno blokira nastanek angiotenzina II, ki je posledica kompenzacijskega sproščanja renina. Če se pojavi hipotenzija, katere nastanek se pripisuje opisanemu mehanizmu, se jo lahko korigira z zvečanjem intravaskularne volumna tekočine.

Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, starejših od 70 let, s sladkorno bolezenijo, 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 ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Uporaba kalijevih dodatkov, diuretikov, ki zadržujejo kalij ali soli, ki vsebujejo kalij, lahko, posebno pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, vodi v znatno povečanje serumskega kalija. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtne 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).

Litij

Sočasna uporaba litija in enalapрила običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

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 učinkovitosti in varnosti enalapрила pri hipertenzivnih otrocih, mlajših od 6 let, so omejene. Pri ostalih indikacijah ni nobenih izkušenj. Omejeni podatki glede farmakokinetike pri otrocih, starejših od 2 mesecev, so na razpolago (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2). Zdravilo Olivin je pri otrocih indicirano samo za zdravljenje hipertenzije.

Zaradi pomanjkanja podatkov, enalapрила ne priporočamo za zdravljenje novorojenčkov in otrok s stopnjo glomerularne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (glejte poglavje 4.2).

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).

Rasne razlike

Kot pri drugih zaviralcih ACE 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 v populaciji bolnikov črne rase s hipertenzijo.

Pomožne snovi z znanim učinkom

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

To zdravilo 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

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 druga zdravila, ki povečujejo koncentracijo serumskega kalija

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 zdravila Olivin 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 zdravila Olivin 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 diuretiki in diuretiki zanke)

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

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Ob sočasni uporabi enalapila in drugih antihipertenzivov se lahko pojavi aditivno učinkovanje. Sočasna uporaba enalapila z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Litij

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

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

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

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Kronična uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2) lahko zmanjša antihipertenzivne učinke zaviralca ACE.

Nesteroidna protivnetna zdravila (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 posebej pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, npr. pri starejših bolnikih ali bolnikih s hudo hipovolemijo, vključno s tistimi, ki dobivajo diuretike.

Bolniki morajo prejeti dovolj tekočin. Ob uvedbi sočasnega zdravljenja je treba razmisliti o rednem spremljanju ledvične funkcije ter občasnem spremljanju delovanja ledvic po končanem zdravljenju.

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, ki vključujejo zardevanje, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in zdravil proti sladkorni bolezni (inzulinov ali peroralnih hipoglikemikov) potencira znižanje koncentracije glukoze v krvi, s tveganjem za pojav hipoglikemije. Ta pojav je očitno bolj verjeten v prvih tednih kombinirane terapije in pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavji 4.4. in 4.8).

Alkohol

Alkohol poveča hipotenzivni učinek zaviralcev ACE.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja zdravil so bili izvedene le pri odraslih osebah.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

| |
|---|
| Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena (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 zaviralcem 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 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 poglavje 4.3 in 4.4).

Dojenje

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav se zdi, da so te koncentracije klinično nepomembne, pa uporaba zdravila Olivin 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. V primeru starejšega otroka uporaba zdravila Olivin pri doječi materi lahko pride v poštev, če je zdravljenje za mater nujno in če se pri otroku spremlja pojavljanje kakršnihkoli neželenih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Med vožnjo ali upravljanjem s stroji lahko pride do pojava občasne omotice ali utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z enalaprilom so bili opaženi naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (> 1/10), pogosti ($\geq 1/100$ do < 1/10), občasni ($\geq 1/1000$ do < 1/100), redki ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih, znotraj skupin pa po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija (vključno z aplastično in hemolitično)

Redki: nevtropenija, zmanjšanje vrednosti hemoglobina, zmanjšanje 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

Zelo pogosti: omotica

Pogosti: glavobol, depresija, sinkopa, sprememba okušanja

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

Redki: nenavadne sanje, motnje spanja

Očesne bolezni

Zelo pogosti: zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: tinitus

Srčne in žilne bolezni

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

Občasni: palpitacije, srčni infarkt ali cerebrovaskularni insult*, verjetno posledično zaradi močne hipotenzije pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4), zardevanje

Redki: Raynaudov fenomen

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo pogosti: kašelj

Pogosti: dispneja

Občasni: rinoreja, vnetje grla in hripavost, bronhospazem/astma

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

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea

Pogosti: driska, trebušne bolečine

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

Redki: stomatitis/aftozne razjede, glositis

Zelo redki: angioedem črevesja

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj, preobčutljivost/angioedem: poročali so o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla (glejte poglavje 4.4)

Občasni: potenje, pruritus, urtikarija, alopecija

Redki: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, eksfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritroderma

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišični krči

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: splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura

Preiskave

Pogosti: hiperkaliemija, povečana koncentracija kreatinina v serumu,

Občasni: povečana koncentracija sečnine v krvi, hiponatremija

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

* Pogostost pojavljanja je bila primerljiva s pogostostjo v placebo skupini in aktivnih kontrolnih skupinah v kliničnih študijah.

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

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le malo podatkov. Najpomembnejši značilnosti prevelikega odmerjanja, o katerih so doslej poročali, sta izrazita hipotenzija, ki se pojavi približno 6 ur po zaužitju tablet in je posledica blokade sistema renin-angiotenzin, in stupor. Simptomi, ki jih lahko povzroči preveliko odmerjanje zaviralcev ACE, so naslednji: cirkulatorni šok, motnje ravnovesja elektrolitov, ledvična odpoved, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotica, anksioznost in kašelj. Po

zaužitju 300 mg in 440 mg enalapрила je bila serumska raven enalaprilata sto- oziroma dvestokrat večja od tiste, ki je običajna po zaužitju terapevtskih odmerkov.

Za zdravljenje prevelikega odmerjanja je priporočena infuzija fiziološke raztopine. Če pride do hipotenzije, bolnika položite v šokovni položaj. Koristna je lahko tudi infuzija angiotenzina II in/ali intravenski kateholamini, če so na voljo. Če je od zaužitja tablet minilo šele malo časa, poskusite odstraniti enalapril maleat (npr. z bruhanjem, želodčno lavažo, dajanjem absorbentov in natrijevim sulfatom). Enalaprilat se lahko iz krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje s pacemaker-jem je indicirano samo v primerih bradikardije, ki je odporna na drugo zdravljenje. Nenehno je treba nadzorovati življenjske znake, serumske elektrolite in koncentracijo kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila; enalapril

Oznaka ATC: C09A A02

Zdravilo Olivin (enalaprilijev maleat) je maleatna sol enalapрила, ki je derivat dveh aminokislin, L-alanina in L-prolina. Encim angiotenzinska konvertaza (ACE) je peptidilna dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v presorno snov angiotenzin II. Enalapril se po absorpciji hidrolizira v enalaprilat, ki zavira ACE. Zaradi zavore angiotenzinske konvertaze se zmanjša plazemska vsebnost angiotenzina II. Posledično se zveča plazemska aktivnost renina (odstranitev negativne povratne zanke sproščanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona.

Angiotenzinska konvertaza deluje podobno kot kininaza II. Na ta način lahko zdravilo Olivin tudi zavira razgradnjo bradikinina, ki je zelo učinkovit vazodepresorni polipeptid. Morebitna vloga zvečanih plazemskih vrednosti bradikinina pri terapevtskem učinku zdravila Olivin še ni pojasnjena.

Mehanizem delovanja

Čeprav ocenjujejo, da je antihipertenzijski učinek zdravila Olivin predvsem posledica zavore sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ki ima glavno vlogo pri uravnavanju krvnega tlaka, učinkuje zdravilo Olivin antihipertenzijsko tudi pri bolnikih, ki imajo hipertenzijo z majhno plazemsko vrednostjo renina.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s hipertenzijo, ki jemljejo zdravilo Olivin, se krvni tlak zniža tako v ležečem kot pokončnem položaju telesa, srčna frekvenca pa se pri tem pomembneje ne zveča. Simptomatska posturalna hipotenzija je redka. Pri nekaterih bolnikih se lahko optimalno znižanje krvnega tlaka pojavi šele po nekajtedenskem zdravljenju. Po nenadni odtegnitvi zdravila Olivin ni naglega zvišanja krvnega tlaka.

Učinkovita zavora angiotenzinske konvertaze se običajno pojavi 2 do 4 ure po peroralnem zaužitju individualnega odmerka enalapрила. Antihipertenzijski učinek se ponavadi pojavi čez 1 uro, krvni tlak pa je najnižji čez 4 do 6 ur po zaužitju odmerka.

Trajanje učinkovanja je odvisno od velikosti odmerka. Zdravilo (če je bolnik vzel priporočeni odmerek) deluje antihipertenzijsko in hemodinamsko najmanj 24 ur.

V hemodinamskih raziskavah pri bolnikih z esencialno hipertenzijo so ugotovili, da se je ob znižanju krvnega tlaka zmanjšal upor v perifernih arterijah in zvečal srčni minutni volumen, srčna frekvenca se je le malo spremenila ali pa je ostala enaka. Po dajanju zdravila Olivin se je pretok krvi skozi ledvice zvečal, obseg glomerulne filtracije pa se ni spremenil. Natrij ali voda nista začela zastajati. Pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem zmanjšano glomerulno filtracijo, se je ta običajno zvečala.

V kratkotrajnih kliničnih študijah so pri sladkornih bolnikih in pri nediabetikih z ledvično okvaro med zdravljenjem z enalaprilom opazili zmanjšanje albuminurije in urinskega izločanja IgG in skupnih beljakovin v seču.

Med dvotirnim zdravljenjem skupaj s tiazidnimi diuretiki je antihipertenzijski učinek zdravila Olivin vsaj povečan. Zdravilo Olivin lahko zmanjša ali prepreči nastanek hipokaliemije, ki jo povzročajo tiazidi.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so dobivali digitalis in diuretike, sta se med zdravljenjem z zdravilom Olivin zmanjšala periferni žilni upor in krvni tlak. Srčni minutni volumen se je zvečal, medtem ko se je srčna frekvenca (običajno zvečana pri bolnikih s srčnim popuščanjem) zmanjšala. Prav tako se je znižal pljučni zagozditveni tlak. Izboljšali sta se obremenitvena zmogljivost in izrazitost srčnega popuščanja, ocenjeni po merilih NYHA (New York Heart Association). Ti učinki so se pojavili tudi med dolgotrajnim zdravljenjem.

Pri bolnikih z blagim in zmernim srčnim popuščanjem je enalapril upočasnil napredovanje srčne dilatacije/razširitve in odpovedi, zmanjšal se je končni diastolični in sistolični volumen levega prekata in zvečal iztisni delež.

Klinična učinkovitost in varnost

Multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preizkušanje (SOLVD Prevention trial) je vključevalo bolnike z asimptomatsko disfunkcijo levega prekata (iztisni delež < 35 %).

4228 bolnikov je bilo razdeljeno v dve skupini: ena je dobila placebo (n=2117), druga pa enalapril (n=2111). 818 bolnikom iz skupine placeba (38,6 %) se je stanje poslabšalo v srčno popuščanje ali smrt v primerjavi s 630 bolniki iz skupine enalapрила (29,8 %) (zmanjšanje tveganja za 29 %; 95 % CI; 21 – 36 %; p<0,001).

518 bolnikov iz skupine placeba (24,5 %) in 434 iz skupine enalapрила (20,6 %) je umrlo ali so bili hospitalizirani zaradi novega ali poslabšanja obstoječega srčnega popuščanja (zmanjšanje tveganja za 20 %; 95 % CI; 9 – 30 %; p<0,001).

Multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preizkušanje (SOLVD Treatment trial) je vključevalo bolnike s simptomatskim srčnim popuščanjem zaradi sistolične disfunkcije (iztisni delež < 35 %). 2569 bolnikov s srčnim popuščanjem, ki so bili zdravljeni s standardnimi zdravili, je naključno dobilo placebo (n=1284) ali enalapril (n=1285). Smrtnost v placebo skupini je bila v primerjavi z enalaprilsko skupino višja: 510 primerov (39,7 %) ter 452 primerov (35,2 %), posamično (zmanjšanje tveganja za 16 %; 95 % CI, 5 – 26 %; p=0,0036).

Kardiovaskularnih smrti je bilo v enalaprilski skupini manj (399) kot v placebo skupini (461) (zmanjšanje tveganja za 18 %, 95 % CI, 6 – 28 %, $p < 0,002$), predvsem zaradi zmanjšanja napredujočega srčnega popuščanja (209 v enalaprilski skupini in 251 v placebo skupini; zmanjšanje tveganja za 22 %, 95 % CI, 6 – 35 %).

Manj bolnikov je umrlo ali je bilo hospitaliziranih zaradi poslabšanja srčne odpovedi (736 v placebo skupini in 613 v enalaprilski skupini; zmanjšanje tveganja za 26 %, 95 % CI, 18 – 34 %, $p < 0,0001$).

Študija SOLVD je pokazala, da pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata zdravilo Olivin zmanjša tveganje za nastanek miokardnih infarktov za 23 % (95 % CI, 11 – 34 %, $p < 0,001$) in tveganje za hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris za 20 % (95 % CI, 9 – 29 %, $p < 0,001$).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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.

Pediatrična populacija

Izkušnje z uporabo enalapрила pri hipertenzivnih otrocih, mlajših od 6 let, so omejene. Klinična študija je bila izvedena na 110 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, s telesno maso ≥ 20 kg in stopnjo glomerularne filtracije > 30 ml/min/1,73 m².

Bolniki, ki so tehtali < 50 kg, so dobili 0,625, 2,5 ali 20 mg enalapрила dnevno. Tisti, ki so tehtali ≥ 50 kg, so dobili 1,25, 5 ali 40 mg enalapрила dnevno.

Znižanje krvnega tlaka z enkratnim dnevnim odmerjanjem enalapрила je bilo odvisno od odmerka. Ta antihipertenzivna učinkovitost enalapрила je enaka ne glede na subpopulacijo (starost, stopnja Tanner, spol, rasa).

Čeprav se najnižja raziskovana odmerka 0,625 mg in 1,25 mg ujemata s povprečjem 0,02 mg/kg enkrat na dan, nista pokazala konsistentne antihipertenzivne učinkovitosti. Najvišji raziskovani odmerek je bil 0,58 mg/kg (do 40 mg) enkrat na dan. Profil neželenih učinkov pri otrocih se ne razlikuje od profila pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Enalapril se po peroralni uporabi hitro absorbira. Največjo serumsko koncentracijo doseže v eni uri. Na podlagi ponovnega določanja v seču ocenjujejo, da je absorpcija enalapрила iz peroralnih pripravkov približno 60-odstotna. Absorpcija zdravila Olivin po peroralnem dajanju ni odvisna od hrane v prebavilih.

Po absorpciji se peroralno dani enalapril hitro in v veliki meri hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE). Največja serumska koncentracija enalaprilata je dosežena čez približno 4 ure po peroralnem zaužitju tablete enalapрила. Enalaprilat se izloča prvenstveno skozi ledvice. Po več odmerkih enalapрила je učinkovita razpolovna doba za akumulacijo enalaprilata enajst ur. Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo so bile serumske koncentracije enalaprilata v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v obdobju do štirih dni jemanja.

Porazdelitev

V območju terapevtsko relevantnih koncentracij vezava enalaprilata na plazemske beljakovine ne preseže 60 %.

Biotransformacija

Z izjemo pretvorbe v enalaprilat ni dokazov o pomembni presnovi enalapрила.

Izločanje

Enalaprilat se izloča predvsem skozi ledvice. Glavni snovi v seču sta enalaprilat, ki znaša približno 40 % odmerka in čisti enalapril (okoli 20 %).

Ledvična okvara

Nevarnost izpostavljanja enalaprilu in enalaprilatu je povečana pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije. Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 40–60 ml/min) je stanje dinamičnega ravnovesja AUC enalaprilata približno dvakrat večje kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo po odmerjanju 5 mg na dan. V primeru hude ledvične okvare (očistek kreatinina \leq 30 ml/min) je bila AUC povečana približno osemkrat. Hkrati je efektivna razpolovna doba enalaprilata po večkratnem odmerjanju enalapril maleata podaljšana in čas doseganja stanja dinamičnega ravnovesja je odložen (glejte poglavje 4.2). Enalaprilat se lahko iz krvnega obtoka odstrani s hemodializo. Očistek dialize je 62 ml/min.

Dojenje

Po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku pri petih porodnicah je povprečna največja koncentracija enalapрила v mleku, 4 do 6 ur po zaužitju, znašala 1,7 μ g/l (območje od 0,54 do 5,9 μ g/l). Povprečna največja koncentracija enalaprilata je znašala 1,7 μ g/l (območje od 1,2 do 2,3 μ g/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 največja koncentracija enalapila v mleku nastopila 4 ure po zaužitju in je znašala 2 µg/l, največja koncentracija enalaprilata pa je znašala 0,75 µg/l in je nastopila približno 9 ur po zaužitju. Skupna količina enalapila in enalaprilata, izmerjena v mleku v obdobju 24 ur, je znašala 1,44 µg/l oziroma 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.

Otroci in mladostniki

Farmakokinetična študija z večkratnim odmerjanjem je bila izvedena na 40 hipertenzivnih moških in ženskih pediatričnih bolnikih, starih od 2 meseca do 16 let, z dnevnim odmerjanjem enalapril maleata od 0,07 do 0,14 mg/kg. V primerjavi z odraslimi ni bilo bistvenih razlik pri farmakokinetiki enalaprilata pri otrocih. Podatki kažejo na povečanje AUC (urejeno na odmerek na telesno maso) s povečanjem starosti, povečanja AUC pa ni bilo, ko so bili podatki urejeni glede na telesno površino. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila učinkovita razpolovna doba akumulacije enalaprilata 14 ur.

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. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja kažejo, da enalapril nima toksičnega učinka na plodnost in sposobnost razmnoževanja podgan, in ni teratogen. V študiji, kjer so podganje samice dobile odmerek enalapila pred parjenjem in med gestacijo, so ugotovili povečano incidenco smrtnosti podganjih mladičev med laktacijo. Učinkovina prehaja skozi placento in se izloča v mleko. Pokazalo se je, da so zaviralci ACE, kot razred zdravil, fetotoksični (povzročajo poškodbo in /ali smrt ploda), če se dajejo v drugem ali tretjem trimesečju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Olivin 5 mg tablete:

- koruzni škrob
- laktoza monohidrat
- magnezijev stearat (E 572)
- natrijev hidrogenkarbonat (E 500)
- predgelirani škrob

Olivin 10 mg tablete:

- koruzni škrob
- laktoza monohidrat
- magnezijev stearat (E 572)
- natrijev hidrogenkarbonat (E 500)
- predgelirani škrob

- rdeči železov oksid (E 172)

Olivin 20 mg tablete:

- koruzni škrob
- laktoza monohidrat
- magnezijev stearat (E 572)
- natrijev hidrogenkarbonat (E 500)
- predgelirani škrob
- rdeči železov oksid (E 172)
- rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle z 20 (2x10) ali 90 (9x10) tabletami v perforiranih pretisnih omotih iz Alu/Alu.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01169/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 10. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 12. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 4. 2025