

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Enap 1,25 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje (ena ampula) vsebuje 1,25 mg enalaprilata.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje (ena ampula) vsebuje 9 mg benzilalkohola (E1519) in 2,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina za injiciranje je bistra in brezbarvna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Arterijska hipertenzija, kadar peroralno zdravljenje ni mogoče.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni odmerek za zdravljenje hipertenzije je 1 ampula (1,25 mg) vsakih 6 ur.

Pri prehodu z zdravljenja z enalaprilom na zdravljenje z enalaprilatom je običajni odmerek 1 ampula (1,25 mg) vsakih 6 ur.

Za bolnike, ki jemljejo diuretik, je začetni odmerek ½ ampule (0,625 mg). Če po eni uri klinični učinek ni zadovoljiv, lahko ponovno daste enak odmerek, po šestih urah pa nadaljujete zdravljenje s polnim odmerkom (1 ampula vsakih 6 ur) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Zdravljenje z enalaprilatom traja običajno 48 ur. Bolnik naj potem nadaljuje zdravljenje z enalaprilom. Pri prehodu s parenteralnega zdravljenja z enalaprilatom na peroralno zdravljenje z enalaprilom priporočamo začetni odmerek po 5 mg na dan za bolnike, ki so prejeli 1 ampulo (1,25 mg) enalaprilata vsakih 6 ur. Če je potrebno, lahko odmerek povečamo. Za bolnike, ki smo jih v začetku zdravljenja zdravili s polovičnim začetnim odmerkom enalaprilata (0,625 mg), priporočamo pri prehodu na peroralno zdravljenje 2,5 mg enalaprilata na dan.

Odmerjanje pri okvarjenem delovanju ledvic

Za bolnike s kreatininskim očistkom, večjim od 0,5 ml/s (30 ml/min, serumski kreatinin do 265 µmol/l), je začetni odmerek 1 ampula (1,25 mg) vsakih 6 ur.

Za bolnike s kreatininskim očistkom, manjšim od 0,5 ml/s (30 ml/min, serumski kreatinin večji od 265 µmol/l), je začetni odmerek ½ ampule (0,625 mg). Če po eni uri klinični učinek ni zadovoljiv, lahko ponovno daste enak odmerek, po šestih urah pa nadaljujete zdravljenje s polnim odmerkom (1 ampula vsakih 6 ur).

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Odmerjanje pri hemodializi

Enalaprilat se med dializo izloči iz telesa. V tistih dneh, ko bolniki nimajo dialize, je treba odmerek prilagoditi njihovem krvnemu tlaku.

Za bolnike, ki se zdravijo s hemodializo, priporočamo ½ ampule (0,625 mg) vsakih 6 ur.

Uporaba pri starejših bolnikih

Odmerjanje enalaprilata pri starejših bolnikih je treba prilagoditi delovanju njihovih ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in ali učinkovitosti uporaba enalaprilata pri otrocih ni priporočljiva.

Način uporabe

Raztopino za injiciranje Enap dajemo počasi intravensko, najmanj 5 minut. Lahko jo damo tudi razredčeno v 50 ml 50 mg/ml glukoze, 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (fiziološke raztopine), 50 mg/ml glukoze v 9 mg/ml raztopini natrijevega klorida ali 50 mg/ml glukoze v Ringerjevem laktatu.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE).

Anamneza o angioedemu po jemanju drugih zaviralcev ACE.

Prirojeni ali idopatski angioedem.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Enap in zdravil, 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 Enap 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

Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo pojavi redko. Pogostejša je pri bolnikih s hipertenzijo, ki so v stanju hipovolemije npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, neslane diete, dialize, driske ali bruhanja (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Simptomatska hipotenzija se lahko pojavi pri bolnikih s srčnim popuščanjem in - je ali pa ni povezana z okvaro ledvičnega delovanja. Pogosteje se pojavi pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki jemljejo velike odmerke diuretikov zanke, s hiponatriemijo ali z okvaro ledvičnega delovanja. Te bolnike je treba nadzorovati na začetku zdravljenja in pri spreminjanju odmerka enalaprilata in/ali diuretika. Enako je treba nadzorovati bolnike z ishemično srčno ali možganskožilno boleznijo. Preveliko zmanjšanje krvnega tlaka pri teh bolnikih lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko med zdravljenjem z enalaprilatom dodatno zniža krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in ponavadi zaradi njega zdravljenja ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, je treba zmanjšati odmerek in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali enalaprilatom. Če zdravljenja z diuretiki ni mogoče prekiniti, svetujemo, da zdravljenje začnete s polovičnim odmerkom (½ ampule) enalaprilata.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika položiti vodoravno z nizkim vzglavjem in mu po potrebi povečati volumen plazme z infuzijo 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida. Prehodna hipotenzija ni

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

kontraindikacija za zdravljenje z enalaprilatom. Potem ko sta tlak in volumen plazme uravnana, bolniki navadno dobro prenašajo nadaljnje odmerke.

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.

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot vse vazodilatatorje je treba tudi zaviralce ACE uporabljati posebno previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata. Izogibati se jim je treba tudi pri kardiogenem šoku in hemodinamično pomembno zaporo v iztoku iz levega prekata.

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem (kreatininski očistek manjši od 1,33 ml/s) je treba odmerek prilagoditi kreatininskemu očistku (glejte poglavje 4.2) in šele nato odzivu na zdravljenje.

Redno je treba spremljati serumske koncentracije kreatinina in kalija.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali že obstoječo ledvično boleznijo, vključno z zožitvijo ledvične arterije, se med zdravljenjem z enalaprilatom lahko pojavi ledvična odpoved. Če je pravočasno ugotovljena in je zdravljenje ustrezno, je ponavadi reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih brez očitne preeksistentne ledvične bolezni, ki so jemali enalapril hkrati z diuretikom, se je malo in prehodno povečala serumska koncentracija sečnine in kreatinina. V tem primeru je treba zmanjšati odmerek zaviralca ACE ali ukiniti diuretik ali storiti oboje. Pri tem je treba upoštevati tudi možnost zožitve ledvične arterije (glejte poglavje 4.4 *Renovaskularna hipertenzija*).

Renovaskularna hipertenzija

Tveganje za hipotenzijo in okvaro ledvičnega delovanja med zdravljenjem z zaviralci ACE je povečano pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije ene same delujoče ledvice. Ledvično delovanje se lahko poslabša že pri majhnih spremembah serumskih koncentracij kreatinina. Te bolnike je treba na začetku zdravljenja nadzorovati, zdravljenje začeti z majhnim odmerkom, odmerek previdno povečevati in med zdravljenjem spremljati ledvično delovanje.

Presaditev ledvic

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

Okvarjeno jetrno delovanje

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se redko lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo 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 zaviralcem ACE takoj prekiniti in bolnika skrbno spremljati ter po potrebi tudi zdraviti.

Nevtropenija in agranulocitoza

Poročali so o nevtropeniji in agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji, ki so se pojavile med zdravljenjem z zaviralci ACE. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem in brez drugih zapletov nevtropenijo redko opazimo. Enalaprilat je treba zelo previdno dajati bolnikom s kolagensko žilno

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

boleznijo (npr. s sistemskim eritematoznim lupusom, sklerodermo), med sočasnim imunosupresivnim zdravljenjem, zdravljenjem z alpopurinolom ali prokainamidom ali kombinacijo teh dveh, zlasti če je ledvično delovanje že okvarjeno. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resne okužbe, ki se včasih ne odzovejo na intenzivno antibiotično zdravljenje. Med zdravljenjem takih bolnikov z enalaprilatom je treba občasno spremljati število levkocitov. Bolnike je treba opozoriti, naj zdravniku sporočijo če se pojavi katerikoli znak okužbe.

Preobčutljivost in angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno z enalaprilatom, se redko pojavi angioedem 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 angionevrotskim edemom v anamnezi, ki ni povezan z uporabo zaviralcev ACE, se med zdravljenjem z zaviralci ACE poveča nevarnost, da se bo pojavil (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 enalapila. 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. otekanje 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 na kožekrilce

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 zaviralec 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.

Bolniki na hemodializi

Poročali so o preobčutljivostnih, alergiji podobnih (anafilaktoidnih) reakcijah pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo z visokoprepustnimi membranami (npr. AN 69) in hkrati z zaviralci ACE. Če je potrebna hemodializa, je treba uporabiti drugačno dializno membrano ali preiti na zdravilo iz druge skupine antihipertenzivov, primerno za določeno indikacijo.

Hipoglikemija

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 4.5).

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.

Kirurgija in anestezija

Pri bolnikih po večjem kirurškem posegu in pri tistih, ki so med anestezijo dobivali sredstvo, ki povzroča hipotenzijo, enalaprilat zaradi kompenzacijskega sproščanja renina lahko zavre tvorbo angiotenzina II. Hipotenzijo, ki je po zdravnikovi oceni posledica opisanega mehanizma, lahko pozdravimo tako, da povečamo količino tekočine v obtoku.

Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije so ledvično odpovedovanje, hipoaldosteronizem, poslabšanje ledvičnega delovanja, starost (več kot 70 let), sladkorna bolezen, vmesni dogodki, zlasti dehidracija, akutna dekompenzacija srca, presnovna acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), jemanje kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali jemanje drugih zdravil, ki povzročajo povečanje serumske koncentracije kalija (npr. heparina, trimetoprima ali kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev). Uporaba kalijevih dodatkov, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali diuretikov, ki zadržujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro ledvičnega delovanja 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 antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. (glejte poglavje 4.5).

Litij

Sočasno jemanje litija in enalaprilata na splošno ni priporočeno (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost in dojenje

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).

Uporaba enalaprilata med dojenjem ni priporočljiva (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.

Benzilalkohol

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Ne smemo ga dajati novorojenčkom (do 4. tedna starosti). Dajanje zdravil, ki vsebujejo benzilalkohol, novorojenčkom ali nedonošenčkom je bilo povezano s smrtno nevarnim "sindromom lovljenja sape" (simptomi vključujejo nenadno lovljenje sape, hipotenzijo, bradikardijo in srčno-žilni kolaps). Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Zaradi možnega kopičenja pri majhnih otrocih (mlajših od 3 let) se zdravila, ki vsebujejo benzilalkohol, pri njih ne smejo uporabljati več kot en teden. Zdravila, ki vsebujejo benzilalkohol, je treba uporabljati previdno med nosečnostjo in dojenjem ter pri bolnikih z

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

bolezni jeter ali ledvic. Večje količine benzilalkohola se lahko kopičijo v bolnikovem telesu in povzročijo metabolično acidozo.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Enalaprilat je presnovek enalapрила. Zato se med zdravljenjem z enalaprilatom lahko pojavijo enake interakcije kot med zdravljenjem z enalaprilom.

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij
Zaviralci ACE zmanjšujejo izločanje kalija, ki ga povzroča diuretik. Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s 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 (glejte poglavje 4.4).

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 (tiazidi 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 enalaprilatom (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivni učinek lahko zmanjšamo tako, da ukinemo diuretik ali povečamo vnos soli ali tekočine ali začnemo zdravljenje s polovičnim odmerkom (½ ampule) enalaprilata.

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek enalaprilata. Sočasno jemanje nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatorskih zdravil 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 pogostostjo 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 zastrupitve z litijem. 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).

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Triciklični antidepresivi in/ali antipsihotiki in/ali anestetiki in/ali narkotiki

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

Nesteroidna protivnetna zdravila

Dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Opazili so aditivni učinek nesteroidnih antirevmatikov (vključno z zaviralci COX-2) in zaviralcev ACE na povečanje koncentracije kalija v serumu, kar lahko vpliva na poslabšano ledvično delovanje. Ta učinek je večinoma reverzibilen. Akutna ledvična odpoved je redka, pojavi se predvsem pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem (kot so starejši bolniki ali bolniki s hudo hipovolemijo, vključno s tistimi, ki dobivajo diuretike). Bolnikom moramo dajati zadosti tekočine in razmisliti o spremljanju ledvičnega delovanja ob uvedbi sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Zlato

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

Sakubitril/valsartan

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

Racekadotril, zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in vildagliptin

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).

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 ledvičnim delovanjem (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Alkohol

Alkohol poveča hipotenzivni učinek zaviralcev ACE.

Simpatikomimetiki

Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in zaviralci receptorjev beta

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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.

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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. Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvično odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Oligohidramnij, do katerega lahko pride pri materi, domnevno lahko zmanjša delovanje ledvic pri plodu in tako povzroči kontrakturo okončin, kraniofacialne deformacije in hipoplazijo pljuč. Pri izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja. Otroke mater, ki so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati, saj se pri njih lahko pojavi hipotenzija (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav se zdi, da te koncentracije niso klinično pomembne, pri nedonošenčkih in prvih nekaj tednov po porodu uporabe zdravila Enap med dojenjem ne priporočamo zaradi domnevnega tveganja za srčnožilne učinke in učinke na ledvice ter zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj. Ko je dojenček starejši, lahko razmislimo o uporabi zdravila Enap pri doječi materi, če je takšno zdravljenje nujno in če otroka opazujemo zaradi morebitnih neželenih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Enalaprilat je presnovek enalapрила. Zato se med zdravljenjem z zdravilom Enap lahko pojavijo podobni neželeni učinki kot med zdravljenjem s tabletami Enap ali drugimi zaviralci angiotenzinske konvertaze.

V nadzorovanih kliničnih raziskavah z enalaprilatom je bila pri bolnikih s hipertenzijo najpogostejši neželeni učinek hipotenzija (1,8 %). Neželena učinka, ki sta se pojavila pri več kot enem odstotku bolnikov, sta bila tudi glavobol (2,9 %) in slabost (1,1 %). Redkejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri 0,5 % do 1 % bolnikov, so bili srčni infarkt, utrujenost, omotica, povišana telesna temperatura, izpuščaji in zaprtje.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z enalaprilom, 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).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega</i>			anemija (vključno z aplastično in s	nevtropenija, hipohemoglobinemija,		

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>a sistema</i>			hemolitično)	zmanjšani hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija kostnega mozga, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>						sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>			hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)			
<i>Psihiatrične motnje</i>		depresija	zmedenost, nespečnost, živčnost	nenavadne sanje, motnje spanja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica	glavobol, sinkopa, sprememba okusa	dremavost, parestezija, vrtoglavica			
<i>Očesne bolezni</i>	nejasen (zamegljen) vid					
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			tinitus			
<i>Srčne bolezni</i>		bolečina v prsih, motnje ritma, angina pectoris, tahikardija	palpitacije, miokardni infarkt ali možganska kap*, verjetno zaradi čezmerne hipotenzije pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)			

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>Žilne bolezni</i>		hipotenzija (vključno z ortostatsko hipotenzijo)	zardevanje, ortostatska hipotenzija	Raynaudov fenomen		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	kašelj	dispneja	rinoreja, vneto grlo, hripavost, bronhospazem /astma	pljučni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica		
<i>Bolezni prebavil</i>	slabost	driska, bolečine v trebuhu	ileus, pankreatitis, bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, razdražen želodec, suha usta, peptična razjeda	stomatitis/aftozne ulceracije, glositis	angioedem črevesja	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				jetrno odpovedovanje, hepatitis – hepatocelični ali holestazni, hepatitis, vključno z nekrozo, holestaza, vključno z zlatenico		
<i>Bolezni kože in podkožja**</i>		izpuščaj, preobčutljivost/angioedem: poročali so o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla (glejte poglavje 4.4)	potenje, srbenje, koprivnica, plešavost	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, eksfoliativni dermatitis, toksična epidermna nekroliza, pemfigus, eritrodermija		
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			mišični krči			

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>Bolezni sečil</i>			okvarjeno ledvično delovanje, ledvično odpovedovanje, proteinurija	oligurija		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			impotenca	ginekomastija		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija	utrujenost	splošna telesna oslabelost, povišana telesna temperatura			
<i>Preiskave</i>		hiperkalciemija, povečana koncentracija kreatinina v serumu	povečana koncentracija sečnine v serumu, hiponatriemija	povečana aktivnost jetrnih encimov, povečan bilirubin v serumu		

* Stopnja pogostosti je bila primerljiva s stopnjo v skupinah, ki so v kliničnih raziskava prejemale placebo, in v kontrolnih skupinah, ki so prejemale učinkovino.

**Poročali so o kompleksu simptomov: povišana 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.

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

Podatki o prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni.

Najpomembnejša znaka uporabe prevelikega odmerka sta izrazita hipotenzija, povezana z zaviranjem reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema, ki se pojavi šest ur po zaužitju tablet, in stupor.

Simptomi uporabe prevelikega odmerka vključujejo cirkulacijski šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpovedovanje, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo, omotičnost, razburjenost in kašelj.

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Po prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če je na voljo, je koristno tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali 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 se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Hemodializni očistek enalaprilata je 0,63 ml/s (38 ml/min) do 1,03 ml/s (62 ml/min), serumska koncentracija enalaprilata je po štiriurni hemodializi manjša za 45 % do 57 %.

Bolnikom z rezistentno bradikardijo vstavimo srčni spodbujevalnik. Pri bolniku je treba redno spremljati življenjske znake ter serumske koncentracije elektrolitov in kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09AA02.

Mehanizem delovanja

Enalaprilat zavira encim angiotenzinska konvertaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II. Posledica zaviranja angiotenzinske konvertaze je zmanjšanje koncentracije angiotenzina II, povečanje plazemske reninske aktivnosti in zmanjšano izločanje aldosterona.

Farmakodinamični učinki

Antihipertenzivni učinek in hemodinamični učinki enalaprilata pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom so posledica razširitve uporovnih žil in zmanjševanja celotnega perifernega upora, kar postopno znižuje krvni tlak. Srčna frekvenca in minutni volumen ostaneta ob tem navadno nespremenjena. Po intravenski injekciji začne delovati že po 5 do 15 minutah, največji učinek pa doseže po 1 do 4 urah in učinkuje približno 6 ur.

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 opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Absorpcija

Enalaprilat se peroralno slabo absorbira in je praktično neaktiven, zato ga dajemo izključno intravensko.

Porazdelitev

Po intravenski injekciji se hitro razporeja po večini tkiv v organizmu, največje koncentracije so v pljučih, ledvicah in ožilju, ni pa dokazov, da terapevtski odmerki prehajajo v možgane. Razpolovna doba razporeditve je 4 ure. Na beljakovine v serumu se ga veže 50 % do 60 %.

Biotransformacija

Enalaprilat se ne presnavlja, 100-odstotno se izloča z urinom.

Izločanje

Enalaprilat se večinoma izloča skozi ledvice. Izločanje je kombinacija glomerulne filtracije in tubularne sekrecije. Razpolovna doba izločanja je okrog 35 ur.

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem je izpostavljenost enalaprilu in enalaprilatu povečana. Izločanje je upočasnjeno, zato je nujno prilagajanje odmerkov glede na ledvično funkcijo. Enalaprilat lahko odstranimo iz sistemskega obtoka s hemodializo. Hemodializni očistek enalaprilata je 1,03 ml/s (62 ml/min).

Dojenje

Po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku pri petih porodnicah je bila povprečna največja koncentracija enalapila v mleku 1,7 µg/l (od 0,54 do 5,9 µg/l) in je nastopila 4 do 6 ur po zaužitju. Povprečna največja koncentracija enalaprilata je bila 1,7 µg/l (od 1,2 do 2,3 µg/l); v 24-urnem obdobju so največje koncentracije nastopile ob različnem času. 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 težo. 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 v mleku, ki so jo izmerili v 24-urnem obdobju je bila 1,44 µg/l oz. 0,63 µg/l mleka. Pri materi, ki je vzela enkratni 5 mg odmerek enalapila, in pri dveh materah, ki sta vzeli 10 mg odmerek, 4 ure po zaužitju koncentracije enalaprilata v mleku niso zaznali (< 0,2 µg/l); koncentracije enalapila niso določili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po intraperitonealnem dajanju enalaprilata je znašala LD50 za glodalce med 300 in 600 mg/kg, po subkutanem dajanju več od 1 g/kg, po intravenskem dajanju pa okoli 900 mg/kg. Enalaprilat ni bil toksičen pri miših po intraperitonealnem in intravenskem dajanju, LD50 so bile več kot 7 g/kg oz. več kot 2 g/kg. LD50 enalaprilata za podgane po intraperitonealnem in intravenskem dajanju ni bila dokončno določena, vsekakor je bila večja od 600 mg/kg.

Toksikološke raziskave so pokazale majhno toksičnost enalapril maleata tudi po večkratnem dajanju, čeprav veliki odmerki, če jih dajemo dalj časa, lahko povzročijo spremembe v delovanju in zgradbi ledvic. Tudi večkratno intravensko in intramuskularno dajanje injekcijskega pripravka Enap (Krka) ni povzročilo sistemskega toksičnega delovanja, le poškodbe tkiv na mestu dajanja (krvna žila, mišica) so bile nekoliko bolj izrazite pri živalih, ki so dobile enalaprilat, kot pri kontrolnih živalih.

Raziskave toksičnosti reprodukcije so pokazale, da enalapril ne povzroča teratogenega učinka,

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

fetotoksični učinek substance so dokazali pri več vrstah živali.
 V *in vivo* in *in vitro* testih enalapril maleat in enalaprilat nista povzročala mutagenih učinkov.
 O morebitnih karcinogenih učinkih zdravila ni podatkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilalkohol (E1519)
 natrijev klorid
 natrijev hidroksid (E524)
 voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Enalaprilata v injekciji ali infuziji ne smemo mešati z amfotericinom B in fenitoinom, ker to lahko povzroči motnost mešanice ali nastanek usedlin.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula (brezbarvno cevno steklo, Ph. Eur. tip I s hidrolitsko odpornostjo): 5 ampul z 1 ml raztopine za injiciranje, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00546/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992
 Datum zadnjega podaljšanja: 22. 9. 2011

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 5. 2019