

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enap 1,25 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku (1 ampule) obsahuje enalaprilatum dihydricum 1,25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml injekčního roztoku (1 ampule) obsahuje 9 mg benzylalkoholu a 2,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: Čirý, bezbarvý roztok bez mechanických částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Arteriální hypertenze, pokud není možná perorální léčba.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklé dávkování léčby hypertenze je 1,25 mg dihydrát enalaprilátu (1 ampule) každých 6 hodin.

Při přechodu z perorální léčby tabletami Enap na léčbu injekčním roztokem Enap je obvyklá dávka 1,25 mg dihydrát enalaprilátu (1 ampule) každých 6 hodin.

Pro pacienty na diuretické terapii je zahajovací dávka ½ ampule (0,625 mg). Pokud není po jedné hodině dosaženo přiměřené klinické odpovědi, lze tutéž dávku opakovat a pokračovat v léčbě plnou dávkou (1 ampule v šestihodinových intervalech) po šesti hodinách.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Pro pacienty s clearance kreatininu > 0,5 ml/s (hladina kreatininu v krevním séru až do 265 µmol/l), je počáteční dávka 1 ampule (1,25 mg) každých 6 hodin. Pro pacienty s clearance kreatininu < 0,5 ml/s (hladina kreatininu v krevním séru převyšující 265 µmol/l) je zahajovací dávka ½ ampule (0,625 mg). Pokud se po jedné hodině nedosahuje přiměřené klinické odpovědi, lze tutéž dávku opakovat a pokračovat v léčbě s plnou dávkou po 6 hodinách (1 ampule v šestihodinových intervalech).

Dávkování při hemodialýze: Pro pacienty na hemodialýze je doporučená dávka ½ ampule (0,625 mg) každých 6 hodin.

Léčba dihydrát enalaprilátem obvykle trvá po dobu 48 hodin. Poté má být pacient převeden na léčbu tabletami Enap.

Při přechodu z parenterální léčby injekčním roztokem Enap na perorální terapii tabletami Enap je doporučená zahajovací dávka 5 mg enalapril-maleinátu denně pro pacienty, kterým byl podáván injekční roztok Enap v dávce 1,25 mg (1 ampule) každých 6 hodin. V případě nutnosti lze tuto dávku zvýšit. Pro pacienty léčené na počátku polovinou zahajovací dávky dihydrát enalaprilátu je při přechodu na perorální léčbu doporučená dávka 2,5 mg enalapril-maleinátu denně.

Způsob podání

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Enap injekční roztok je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na enalapril-maleinát a/nebo dihydrát enalaprilátu, na jiné inhibitory ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Kontraindikován je u pacientů s anamnézou angioedému mající vztah k podání jiných enzymů přeměňujících angiotensin, u pacientů s dědičným angioedémem nebo u pacientů, kteří někdy měli angioedém z jiných neznámých příčin, druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Souběžné užívání přípravku Enap injekční roztok s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Enap nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Symptomatická hypotenze

K hypotenzi může dojít se všemi klinickými následky (od mdlob a nevolnosti až po akutní renální selhání, mrtvici či infarkt myokardu a/nebo úmrtí) po první dávce a/nebo prvních dávkách dihydrát enalaprilátu. K hypotenzi může dokonce dojít několik hodin po podání těchto dávek. Pacienti se zvýšeným rizikem hypotenze po první dávce jsou: osoby se srdečním selháním (s poškozením ledvin nebo bez tohoto poškození), s hyponatremií, pacienti léčení vysokými dávkami diuretik a pacienti, u kterých bylo dávkování diuretika před léčbou zvýšeno, pacienti s intenzivní diurézou před léčbou, pacienti na hemodialýze a pacienti ve stavu hypovolemie nebo hyponatremie z jakéhokoli jiného důvodu (neslaná dieta, průjem, zvracení). Hypotenze po první dávce může být též nebezpečná pro pacienty s ischemickou srdeční chorobou nebo s cerebrovaskulárním onemocněním a pro starší pacienty.

Hypotenze a její závažné následky jsou vzácné a přechodné. Lze jí předejít přerušením léčby diuretiky a diety s nízkým obsahem soli před zahájením léčby přípravkem Enap, pokud je to možné. V dalších zmíněných stavech, nebo pokud nelze přerušit léčbu diuretiky, se doporučuje zavést léčbu poloviční dávkou, tj. 0,625 mg dihydrát enalaprilátu ($\frac{1}{2}$ ampule).

V případě hypotenze má být pacient umístěn do polohy vleže na zádech s nízkým polštářem. Dle potřeby se má plazmatický objem upravit infuzí fyziologického roztoku. Přechodná hypotenze nepředstavuje kontraindikaci léčby dihydrát enalaprilátem. Po úpravě krevního tlaku a objemu krevní plazmy pacienti obvykle dobře tolerují následující dávky.

Při opakované symptomatické hypotenzi se má buď upravit dávka, nebo se má léčba přípravkem Enap ukončit.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Renovaskulární hypertenze

U pacientů s bilaterální stenózou renálních artérií může nastat přechodné zhoršení renální funkce nebo dokonce akutní renální selhání následkem vazodilatace glomerulární eferentní arterioly. U pacientů s arteriální stenózou solitární ledviny může nastat přechodné zhoršení renální funkce nebo dokonce akutní selhání. Proto je třeba před léčbou a v průběhu léčby sledovat funkci ledviny. Tito pacienti mají být léčeni dihydrát enalaprilátem s velkou opatrností a léčba má být vždy zahajována poloviční dávkou.

Aortální nebo mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Opatrnost se též vyžaduje u pacientů s hemodynamicky významnou stenózou aortální chlopně nebo stenózou výtokové části levé srdeční komory a u pacientů s generalizovanou aterosklerózou vzhledem k riziku hypotenze a myokardiální, cerebrální a renální ischemie. Pacienti s periferní obstrukční arteriální chorobou nebo s generalizovanou aterosklerózou mohou rovněž mít renovaskulární onemocnění a proto mají být léčeni opatrně a léčba má být vždy zahájena s nejnižší dávkou dihydrát enalaprilátu.

Hyperkalemie

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikové faktory pro vznik hyperkalemie zahrnují poruchu funkce ledvin, hypoaldosteronismus, zhoršení funkce ledvin, věk (> 70 let), diabetes mellitus, interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání kalium šetřících diuretik (např. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu nebo amiloridu), doplňků draslíku nebo náhrad solí obsahujících draslík; anebo pacienti užívající jiné léky spojené se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol). Použití doplňků draslíku, kalium šetřících diuretik nebo náhrad solí obsahujících draslík, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Hyperkalemie může způsobit vážné, někdy fatální, arytmie. Draslík šetřící diuretika a blokátory receptorů pro angiotensin mají být používány s opatrností u pacientů užívajících ACE inhibitory a doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru a funkci ledvin (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min.) je nutno počáteční dávku dihydrát enalaprilátu upravit podle pacientovy hodnoty clearance kreatininu (viz bod 4.2), a pak i podle pacientovy odpovědi na léčbu. Rutinní sledování hodnot draslíku a kreatininu je u těchto pacientů součástí běžné lékařské praxe. Renální selhání v souvislosti s enalapilem bylo popsáno a vyskytlo se hlavně u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo základním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální tepny. Pokud se zjistí brzy a je řádně léčeno, je renální selhání v souvislosti s terapií enalapilem obvykle reverzibilní. U některých pacientů s hypertenzí bez předchozí zjevné renální choroby došlo k rozvoji vzestupu sérové hladiny urey a kreatininu, pokud byl enalapril podán souběžně s diuretiky. Redukce dávky dihydrát enalaprilátu a/nebo vysazení diuretika a/nebo dihydrát enalaprilátu může být žádoucí. Z tohoto lze usuzovat na možnost stenózy renální tepny jako základního onemocnění (viz bod 4.4).

Transplantace ledvin

Pokud se týče podávání dihydrát enalaprilátu pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin, je k dispozici málo zkušeností. Proto se léčba dihydrát enalaprilátem nedoporučuje.

Theofylin

Při souběžném užívání přípravku Enap a theofylinu může být snížen poločas theofylinu.

Hypersenzitivita/angioedém

V průběhu léčby injekčním roztokem přípravku Enap může nastat angioedém obličeje a krku, jazyka, hlasivkové štěrbiny, hrdla a končetin. V případě že se objeví angioedém, obvykle postačuje přerušit léčbu a sledovat stav pacienta do vymizení všech příznaků. Angioedém obličeje, rtů, krku a končetin obvykle zmizí bez léčby, i když k ulehčení těchto symptomů mohou být užitečná antihistaminika. Angioedém jazyka, hlasivkové štěrbiny a hrdla má být ihned léčen adrenalinem (podkožní podání 0,3 ml až 0,5 ml roztoku adrenalinu v poměru 1:1 000) a průchod vzduchu má být udržován intubací a v případě nutnosti též laryngotomií.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce dihydrát enalaprilátu. Léčbu dihydrát enalaprilátem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

Neutropenie/agranulocytóza

U pacientů užívajících inhibitory ACE byly popsány neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie. U pacientů s normální renální funkcí a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Pacientům s kolagenózou, imunosupresivní terapií, léčeným alopurinolem nebo prokainamidem, nebo s kombinací těchto komplikujících faktorů, je nutno dihydrát enalaprilátu podávat s maximální opatrností, zvláště pokud je již přítomna porucha renální funkce. U některých z těchto pacientů došlo k rozvoji závažných infekcí, které v několika případech nereagovaly na intenzivní léčbu antibiotiky. Pokud se u těchto pacientů dihydrát enalaprilátu používá, doporučuje se pravidelné monitorování počtu bílých krvinek a pacienty je třeba poučit, aby ohlásili jakoukoli známku infekce.

Selhání jater

V průběhu léčby inhibitory ACE bylo několik případů akutního poškození jater s cholestatickou žloutenkou, náhlou hepatickou nekrózou a (s některými) fatálními následky. Příčina výskytu tohoto syndromu nebyla dosud zcela vyjasněna. Pacienti užívající přípravek Enap, u kterých se rozvine žloutenka a zvýšení jaterních enzymů, mají ihned léčbu přerušit; mají být pečlivě sledováni a v případě potřeby též léčeni.

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace vůči blanokřídílým

U pacientů užívajících ACE inhibitory během desenzibilizace jedem blanokřídílých se vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím se zabránilo dočasným pozastavením léčby ACE inhibitory před každou desenzibilizací. V literatuře se také vyskytují zprávy o anafylaktoidních reakcích u pacientů léčených enalapril-maleinátem, kteří jsou souběžně podrobeni desenzibilizaci včelím jedem. Pacienti léčení přípravkem Enap nemají podstoupit desenzibilizaci včelím nebo vosím jedem. Před začátkem desenzibilizace má být přípravek Enap vysazen a má být předepsán jiný antihypertenzní přípravek.

Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL

V literatuře jsou zprávy o nebezpečné anafylaktoidní reakci (otok tváře, zrudnutí, hypotenze a dyspnoe) u pacientů léčených inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a souběžně dialyzovaných s pomocí polyakrylonitrilových membrán nebo léčených aferézou síranem dextranu. U těchto pacientů mají být pro dialýzu použity jiné typy membrán nebo jim má být podáváno jiné antihypertenzivum.

Hemodialyzovaní pacienti

Anafylaktoidní reakce byly hlášeny u pacientů dialyzovaných za použití membrán s vysokým průtokem (např. AN 69) a souběžně léčených ACE inhibitory. U těchto pacientů je třeba použít jiný typ dialyzační membrány nebo jinou skupinu antihypertenzních látek.

Hypoglykemie

Pacienty léčené perorálními antidiabetickými prostředky nebo insulinem, kteří zahajují léčbu některým inhibitorem ACE, je třeba upozornit, aby pečlivě sledovali výskyt hypoglykemie, zejména během prvního měsíce kombinovaného užívání (viz bod 4.5).

Kašel

Kašel byl zaznamenán při užití ACE inhibitorů. Charakteristický je trvalý neproduktivní kašel, odeznívající po přerušení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitory je třeba vzít v úvahu při diferenciální diagnóze.

Chirurgie/anestezie

U pacientů, podstupujících velký chirurgický zákrok nebo během anestezie za použití látek vyvolávajících hypotenzi, blokuje enalaprilát tvorbu angiotensinu II při druhotném kompenzačním uvolnění reninu. Pokud nastane hypotenze, za jejíž příčinu je považován tento mechanismus, má být korigována volumovou expanzí.

Lithium

Užívání dihydrát enalaprilátu spolu s lithiem se obecně nedoporučuje (viz.bod 4.5).

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost dihydrát enalaprilátu u dětí nebyla dosud dostatečně zkoumána.

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, mají být všechny ostatní pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz body 4.3, 4.6).

Etnické odlišnosti

Stejně jako u jiných inhibitorů ACE se zdá, že dihydrát enalaprilátu je méně účinný při snižování krevního tlaku v černošské populaci než u jiných etnik, možná kvůli vyšší prevalenci stavů s nízkými hladinami reninu v populaci černošských hypertoniků.

Pomocné látky

Injekční roztok přípravku Enap obsahuje 9 mg benzylalkoholu v 1 ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater či je pacientka těhotná nebo kojí, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Intravenózní podání benzylalkoholu novorozencům nebo předčasně narozeným dětem je spojeno se závažnými nežádoucími účinky „gasping syndrom“. Není známo, jaké nejmenší množství benzylalkoholu může způsobit toxickou reakci.

Zvýšené riziko nežádoucích účinků z důvodu kumulace je u dětí do 3 let.

Injekční roztok přípravku Enap obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě

dihydrát enalaprilátem objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání dihydrát enalaprilátu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace dihydrát enalaprilátu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je souběžné podávání indikováno je z důvodu prokázané hypokalemie nutné podávání s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru (viz bod 4.4).

Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

Souběžné užívání přípravku Enap a diuretik má synergní účinek na krevní tlak. Pacient má pokud možno ukončit užívání diuretika (nebo snížit jeho dávkování) a přerušit dietu s nízkým obsahem soli alespoň dva až tři dny před zahájením léčby. Pokud to není možné, lze snížit riziko hypotenze podáváním fyziologického roztoku před zahájením léčby přípravkem Enap nebo zahájením léčby poloviční dávkou, tj. 0,625 mg dihydrát enalaprilátu (½ ampule).

Ostatní antihypertenziva

Souběžné užívání dihydrát enalaprilátu a jiných antihypertenziv může zesílit hypotenzní účinek. Souběžné užívání s digitálisovými glykosidy, jinými antihypertenzivy, glyceroltrinitrátem a dalšími nitráty nebo dalšími vazodilatancií může krevní tlak dále snížit.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Lithium

Souběžné užívání přípravku Enap a lithia může vést následkem snížené clearance lithia k otravě lithiem. Koncentrace lithia v krevním séru se mají během léčby sledovat a na základě tohoto sledování dávky upravit. Je-li to možné, má se předejít souběžné léčbě přípravkem Enap a lithiem.

Tricyklická antidepresiva / antipsychotika / anestetika / narkotika

Souběžné užívání určitých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik spolu s ACE inhibitory může způsobit další pokles krevního tlaku (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

Dlouhodobé podávání NSAID může snížit antihypertenzní účinek inhibitoru ACE. NSAID (včetně inhibitorů COX-2) a inhibitory ACE mají přídatný účinek na zvyšování sérových koncentrací draslíku a mohou vést ke zhoršení renální funkce. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Vzácně může dojít k rozvoji akutního renálního selhání, zvláště u pacientů s ohroženou renální funkcí (jako jsou starší osoby nebo pacienti s deplecí objemu, včetně těch, kteří užívají diuretickou léčbu). Pacienti mají být přiměřeně hydratováni a po zahájení souběžné léčby i pravidelně poté je třeba zvážit monitorování funkce ledvin.

Zlato

U pacientů léčených injekcemi sloučeninami zlata (natrium-aurothiomalát) souběžně s inhibitory ACE včetně dihydrát enalaprilátu byly vzácně uváděny nitritoidní reakce (symptomy zahrnují zrudnutí tváře, nevolnost, zvracení a hypotenzi).

Sakubitril/valsartan

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Racekadotril, inhibitory mTOR a vildagliptin

Pacienti užívající souběžně ACE inhibitory s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. temsirolimus, sirolimus, everolimus) a vildagliptinem mohou být ve zvýšeném riziku vzniku angioedému (viz bod 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Antidiabetika

Na základě epidemiologických studií se lze domnívat, že souběžné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (insulinů, perorální hypoglykemik) může mít za následek zvýšený účinek na snižování hladin cukru v krvi spolu s rizikem hypoglykemie. Zdá se, že se tento jev objevuje s vyšší pravděpodobností během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.8).

Alkohol

Alkohol potencuje hypotenzní účinek inhibitorů ACE.

Kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol)

Pacienti souběžně užívající kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová, trombolytika a betablokátory

Dihydrát enalaprilátu lze bez obav podávat souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkách), trombolytiky a betablokátory.

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

O expozici ACE inhibitory během druhého a třetího trimestru je známo, že u člověka vyvolává fetotoxicitu (sníženou funkci ledvin, oligohydramnion, retardaci osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Zaznamenán byl výskyt těhotenského oligohydramnionu pravděpodobně na základě snížené funkce ledvin plodu, takové případy mohou vyústit v kontraktury končetin, kraniofaciální deformace a hypoplastický vývoj plic. Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi.

Kojení:

Podle omezených farmakokinetických údajů jsou koncentrace v mateřském mléce velmi nízké (viz bod 5.2). I když jsou tyto koncentrace pravděpodobně bez klinického významu, podávání přípravku Enap injekční roztok během kojení se nedoporučuje matkám nedonošených dětí a během několika prvních týdnů po porodu pro nedostatek klinických zkušeností a pro hypotetické riziko kardiovaskulárních a renálních nežádoucích účinků. U matek kojících starší dítě lze podávání přípravku Enap injekční roztok zvažovat, je-li léčba nezbytná a dítě bude pečlivě sledováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistuje žádný důkaz o vlivu injekčního roztoku přípravku Enap na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Enalaprilát je metabolit enalaprilu. Následkem toho mohou při léčbě injekčním roztokem přípravku Enap nastat podobné nežádoucí účinky jako při použití tablet přípravku Enap nebo jiných ACE inhibitorů.

Nežádoucí účinky, které se vyskytují v průběhu léčby přípravkem Enap, jsou obvykle mírné a přechodné a obecně nevyžadují přerušení léčby. Při přerušení léčby jsou většinou reverzibilní a obvykle se po opětovném zavedení léčby neopakují.

Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby dihydrát enalaprilátem jsou řazeny do skupin podle četnosti:

- velmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$),
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Četnost nežádoucích účinků řazených podle třídy orgánových systémů:

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			anémie (včetně aplastické a hemolytické anémie)	neutropenie, hypohemoglobinémie, snížení hematokritu, trombocytopenie, agranulocytóza, deprese kostní dřeně, pancytopenie, lymfadenopatie, autoimunitní onemocnění		
<i>Endokrinní poruchy</i>						syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
<i>Poruchy</i>			hypoglykemie			

<i>metabolismu a výživy</i>			(viz bod 4.4)			
<i>Psychiatrické poruchy</i>		deprese	zmatenost, nervozita, nespavost	abnormální sny, poruchy spánku		
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrať	bolest hlavy, synkopa, poruchy chuti	somnolence, parestézie, vertigo			
<i>Poruchy oka</i>	zastřené vidění					
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			tinitus			
<i>Srdeční poruchy</i>		bolest na hrudi, poruchy rytmu, angina pectoris, tachykardie	palpitace, infarkt myokardu *,			
<i>Cévní poruchy</i>		hypotenze	cévní mozková příhoda*, návaly horka, ortostatická hypotenze	Raynaudův fenomén		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	kašel	dyspnoe	vodnatý výtok z nosu, bolest v krku, chrapt, bronchospasmus/ astma	plicní infiltráty, rinitida, alergická alveolitida/eosinofilní pneumonie		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	nauzea	průjem, bolest břicha,	ileus, pankreatitida, zvracení, dyspepsie, zácpa, anorexie, podráždění žaludku, sucho v ústech, peptický vřed	stomatitida/ afty, glositida	intestinální angioedém	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				selhání jater, hepatitida – hepatocelulární nebo cholestatická, hepatitida včetně nekrózy, cholestáza (včetně žloutenky)		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně**</i>		vyrážka, hypersenzitivita/ angioedé	diaforéza, pruritus, kopřivka, alopecie	erythema multiforme, Stevens-Johnsonův		

		m: angioedém m tváře, končetin, rtů, jazyka, hlasivek a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)		syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, pemfigus, erythrodermie		
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>			svalové křeče			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			renální dysfunkce, renální selhání, proteinurie	oligurie		
<i>Poruchy reprodukčníh o systému a prsu</i>			impotence	gynecomastie		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	astenie	únava	malátnost, horečka			
<i>Vyšetření</i>		hyperkalemie, zvýšení sérového kreatininu	zvýšení sérové močoviny, hyponatremie	zvýšení jaterních enzymů, zvýšení sérového bilirubinu		

* Možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)

Míra výskytu byla v klinických studiích srovnatelná ve skupinách s placebem a v aktivní kontrole.

**Byl hlášen soubor symptomů: horečka, serositida, vaskulitida, myalgie/myositida, artralgie/artritida, pozitivní ANA, zvýšení ESR, eozinofilie a leukocytóza. Mohou se také vyskytnout vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné dermatologické projevy.

Jestliže se vyskytnou závažné nežádoucí účinky, musí být léčba přerušena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Hlavním důsledkem předávkování je hypotenze.

Léčba

Při výskytu hypotenze má být pacient umístěn do polohy vleže na zádech s nízkým polštářem a v případě nutnosti má být upraven objem krevní plazmy infuzí fyziologického roztoku. V průběhu léčby z předávkování se má sledovat krevní tlak, dýchání, koncentrace draslíku v krevním séru a diuréza. Enalaprilát lze odstraňovat z krevního oběhu hemodialýzou. Clearance enalaprilátu při hemodialýze je 38 až 60 ml/min, koncentrace enalaprilátu v krevním séru se po čtyřhodinové hemodialýze sníží o 45 až 57 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory, samotné, ATC kód: C09AA02

Mechanismus účinku

Enalaprilát inhibuje enzym přeměňující angiotensin, který katalyzuje přeměnu angiotensinu I na angiotensin II. Inhibice enzymu přeměňujícího angiotensin vede ke snížení koncentrací angiotensinu II, zvýšení reninové aktivity v krevní plazmě a snížení vylučování aldosteronu.

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzní účinek a hemodynamické účinky přípravku Enap u pacientů se zvýšeným krevním tlakem jsou výsledkem dilatace cest kladoucích odpor a snížení celkové periferní rezistence, čímž se postupně snižuje krevní tlak. Srdeční tepová frekvence a minutový objem zůstávají obvykle nezměněny.

Po intravenózní injekci nastává tento účinek již po 5 až 16 min, maximální účinek v průběhu 1 až 4 hodin a jeho působení přetrvává po dobu zhruba 6 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Enalaprilát se po perorálním podání špatně absorbuje a je prakticky neúčinný, a proto se podává výlučně intravenózně.

Distribuce

Po intravenózním podání se rychle distribuuje do většiny tkání těla s nejvyššími koncentracemi v plicích, ledvinách a cévách, avšak není žádný důkaz o tom, že terapeutické dávky pronikají do mozku. Poločas distribuce je 4 hodiny. Podíl 50 až 60 % se váže na proteiny krevního séra.

Eliminace

Nepodléhá metabolické přeměně a 100 % jeho množství se vylučuje močí. Exkrece představuje kombinaci glomerulární filtrace a tubulární sekrece. Poločas eliminace je zhruba 35 hodin.

Starší osoby

Mezi mladšími a staršími osobami byly prokázány rozdíly ve farmakokinetice enalaprilátu. Závisí na funkci ledvin a metabolických změnách ve stáří. Celková plocha pod křivkou koncentrace v krvi (AUC) je větší u starších osob, distribuční objem je menší, poločas je delší, renální clearance nižší, avšak nejsou žádné rozdíly v citlivosti vůči inhibici enzymu, který přeměňuje angiotensin. Proto je farmakokinetická odpověď u starších pacientů větší.

Porucha funkce ledvin

Eliminace se zpomaluje u pacientů s renálním selháním, a proto jsou nutné úpravy dávkování v závislosti na funkci ledvin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika enalaprilátu se nemění u pacientů se selháním jater.

Další zvláštní populace

Farmakokinetika enalaprilátu je poněkud pozmeněná u pacientů se srdečním selháním: poločas eliminace se prodlužuje, renální clearance se zpomaluje, což ukazuje na potřebu snížení dávkování.

Kojení: Po jednorázové dávce 20 mg enalaprilu p.o. podané pěti ženám po porodu byla maximální hladina enalaprilu v mléce v průměru 1,7 µg/l (rozmezí 0,54 – 5,9 µg/l) za 4 a 6 hodin po dávce. Průměrná maximální hladina enalaprilátu byla 1,7 µg/l (rozmezí 1,2 – 2,3 µg/l); maximální hladiny byly zjištěny v různou dobu během 24 hod. Při výpočtu vycházejícím z maximální hladiny v mléce činí maximální denní příjem enalaprilu plně kojeného dítěte přibližně 0,16 % dávky užití matkou v přepočtu na hmotnost dítěte. Žena, která užívala enalapril 10 mg denně po dobu 11 měsíců, měla maximální koncentrace enalaprilu v mléce 2 µg/l čtyři hod. po užití dávky a maximální koncentrace enalaprilátu 0,75 µg/l devět hod po užití dávky. Celkové množství enalaprilu a enalaprilátu v mléce za 24 hod bylo 1,44 µg/l a 0,63 µg/l. U jedné matky byla hladina enalaprilátu v mléce nedetekovatelná (<0,2 µg/l) 4 hod. po jednorázové dávce 5 mg enalaprilu a u dvou matek po dávce 10 mg; hladiny enalaprilu nebyly stanoveny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie prováděné na četných laboratorních zvířatech prokázaly bezpečnost a nízkou toxicitu enalapril-maleinátu a dihydrát enalaprilátu po jednotlivých podáních. Po perorálním podání enalapril-maleinátu byly hodnoty LD₅₀ více než 2 g/kg u myši a potkanů (nebo o málo nižší než je tato uvedená dávka), 250 mg/kg u psů a 125 mg/kg u fen. Hodnoty LD₅₀ dihydrát enalaprilátu podávaného hlodavcům byly mezi 300 a 600 mg/kg po intraperitoneálním podání, více než 1 g/kg po subkutánním podání a zhruba 900 mg/kg po intravenózním podání. Dihydrát enalaprilátu nebyl toxický u myši po intraperitoneálním a intravenózním podání. Hodnoty LD₅₀ byly více než 7 g/kg respektive více než 2 g/kg. Hodnoty LD₅₀ dihydrát enalaprilátu u potkanů po intraperitoneálním a intravenózním podání nebyly s konečnou platností určeny, avšak byly rozhodně vyšší než 600 mg/kg.

Toxikologické studie vykazovaly nízkou toxicitu enalapril-maleinátu dokonce i po opakovaném podávání, i když dlouhodobé užívání velkých dávek může způsobovat změny funkce a struktury ledvin. Opakovaná intravenózní a intramuskulární podávání injekčního přípravku Enap rovněž nezpůsobovala systémovou toxickou aktivitu a u zvířat, která dostávala dihydrát enalaprilátu byly ve srovnání s kontrolními zvířaty poněkud větší známky poškození tkáně v místě injekce (céva, sval).

Reprodukční studie prokázaly, že dihydrát enalaprilátu nezpůsobuje teratogenní účinky.

Fetotoxické účinky testované látky byly prokázány u několika druhů zvířat.

Enalapril-maleát a dihydrát enalaprilátu nebyly mutagenní v testech *in vivo* a *in vitro*.

Neexistují žádné údaje o možných kancerogenních účincích tohoto přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol (konzervant),
chlorid sodný,
hydroxid sodný,
voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Enalaprilát v injekci či infuzi se nesmí mísit s amfotericinem B a fenytoinem, protože se v takové směsi může tvořit zákal nebo sraženina.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampule z bezbarvého skla, plastkový přířez uzavřený Al folií, krabička.
Velikost balení: 5 x 1 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok přípravku Enap se má podávat v pomalé intravenózní injekci v průběhu alespoň 5 min. Může se též podávat zředěný v 50 ml 5% glukosy, 0,9% roztoku chloridu sodného (fyziologický roztok), 5% glukosy v 0,9% roztoku chloridu sodného nebo 5% glukosy v Ringerově laktátu.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána ve výše uvedených roztocích na dobu 24 hodin při 25 °C a 5 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/naředění nevyvolá riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/858/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 11. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 10. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 10. 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).