

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enap-H 10 mg/25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje enalapril maleas 10 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Monohydrát laktózy.

Jedna tableta obsahuje 114,02 mg laktózy.

Sodík.

Jedna tableta obsahuje 1,396 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Žluté, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Enap-H je indikován k léčbě arteriální hypertenze v případech, kdy je třeba kombinovaná léčba.

Přípravek je určený k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování je přísně individuální. Kombinace enalapril-maleinátu a hydrochlorothiazidu s pevně stanoveným množstvím obou léčivých látek v jedné tabletě není vhodná pro zahajovací léčbu. Nejprve je třeba stanovit příslušné dávky jednotlivých léčiv.

Obvyklá dávka přípravku Enap-H je 1–2 tablety denně (tj. 1 tableta denně ráno nebo 1 tableta ráno a 1 tableta odpoledne).

Dávka 50 mg hydrochlorothiazidu denně nemá být překročena, a proto se nedoporučuje podávat více než 2 tablety přípravku Enap-H. Pokud odpověď na léčbu není dostatečná, doporučuje se přidat ke stávající léčbě ještě třetí přípravek nebo změnit léčbu. U nemocných léčených diuretiky se doporučuje přerušení dosavadní léčby diuretiky nebo snížení jejich dávky alespoň 3 dny před zahájením léčby přípravkem Enap-H, aby se zamezilo náhlé hypotenzi. Před zahájením léčby mají být vyšetřeny renální funkce.

Délka trvání léčby není omezená.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nemocným s clearance kreatininu vyšší než 30 ml/min nebo koncentrací kreatininu v séru méně než 265 µmol/l (3 mg/100 ml) mohou být podávány obvyklé dávky přípravku Enap-H.

Způsob podání

Tablety se polykají celé během jídla nebo po jídle a zapijí se trochou tekutiny. Přípravek má být užíván pravidelně, nejlépe ráno ve stejnou dobu. Pokud nemocný zapomene vzít dávku, má ji užít co nejdříve, nikoli však, pokud se blíží čas další dávky. V takovém případě má nemocný vyčkat a užít další dávku podle rozpisu bez jejího zdvojení.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na sulfonamidy.
- Angioedém v anamnéze (angioedém po podání jiných ACE inhibitorů nebo angioedém jiného původu).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min nebo koncentrace kreatininu v séru více než 265 µmol/l (3 mg/100 ml).
- Anurie.
- Stav po transplantaci ledvin.
- Těžká porucha funkce jater.
- Primární hyperaldosteronismus.
- Porfyrie.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání přípravku Enap-H s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Enap-H 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

Enalapril-maleinát – Hydrochlorothiazid

Hypotenze a nerovnováha elektrolytů/tekutin

Symptomatická hypotenze je u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí pozorována vzácně. U pacientů s hypertenzí léčených přípravkem Enap-H se symptomatická hypotenze vyskytuje s vyšší pravděpodobností, jestliže pacient trpěl nedostatkem tekutin, např. v důsledku léčby diuretiky, omezení soli ve stravě, průjmu nebo zvracení (viz body 4.5 a 4.8). U těchto pacientů má být ve vhodných intervalech prováděno pravidelné stanovení elektrolytů v séru. Zvláštní pozornost má být věnována pacientům se srdeční ischemií nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých nadměrný pokles krevního tlaku může způsobit infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. U hypertenzních pacientů se srdečním selháním, anebo bez přidružené poruchy funkce ledvin, byla pozorována symptomatická hypotenze.

Při výskytu hypotenze se doporučuje uložit nemocného do polohy vleže se zvednutými dolními končetinami, a pokud je to nutné, upravit objem plazmy infuzí fyziologického roztoku. Přechodná hypotenze není důvodem k přerušení léčby. Po úpravě krevního tlaku a objemu plazmy nemocní obvykle snášejí následující dávky dobře.

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.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Enap-H nemá být podáván pacientům s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min a > 30 ml/min), dokud titrace enalaprilu nedosáhne dávky, která je obsažena v této fixní kombinaci (viz bod 4.2). U některých pacientů s hypertenzí bez zjevného předchozího onemocnění ledvin došlo ke zvýšení močoviny a kreatininu v krvi, když byl enalapril podáván souběžně s diuretiky (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Enalapril-maleinát, Porucha funkce ledvin; Hydrochlorothiazid, Porucha funkce ledvin v bodě 4.4). Pokud k tomu dojde, má být léčba přerušena. Taková situace může upozornit na možnou stenózu renální arterie (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Enalapril-maleinát, Renovaskulární hypertenze v bodě 4.4).

Souběžné užívání přípravku Enap-H s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60$ ml/min/1,73 m²).

Hyperkalemie

Při kombinaci enalaprilu a nízkých dávek diuretik nelze vyloučit možný výskyt hyperkalemie (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Enalapril-maleinát, Hyperkalemie v bodě 4.4).

Lithium

Kombinace lithia s enalapilem a diuretiky se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

Enalapril-maleinát

Aortální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako ostatní vazodilatancia musí být ACE inhibitory podávány s opatrností pacientům s obstrukcí odtoku krve z levé komory. Užívání ACE inhibitorů je třeba se vyhnout při kardiogenním šoku a hemodynamicky významné obstrukci.

Porucha funkce ledvin

Selhání ledvin bylo hlášeno v souvislosti s užíváním enalaprilu a bylo pozorováno zejména u pacientů se závažným srdečním selháním nebo skrytým onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie. Pokud je rychle rozpoznáno a vhodně léčeno, je selhání ledvin spojené s léčbou enalapilem obvykle reverzibilní (viz bod 4.2 a Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Enalapril-maleinát-Hydrochlorothiazid, Porucha funkce ledvin; a bod 4.4 Hydrochlorothiazid, Porucha funkce ledvin)

Renovaskulární hypertenze

U pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie zásobující jednu funkční ledvinu, kteří jsou léčeni ACE inhibitory, je zvýšeno nebezpečí hypotenze a poruchy funkce ledvin. Snížení funkcí ledvin se může vyskytnout i při jen mírných změnách kreatininu v séru. U těchto pacientů musí být léčba zahájena pod pečlivým lékařským dohledem a funkce ledvin musí být sledovány.

Transplantace ledvin

Zkušenosti s podáváním enalaprilu pacientům po nedávné transplantaci ledvin nejsou. Léčba enalapilem se proto nedoporučuje.

Hemodialyzovaní pacienti

Užívání enalaprilu není indikováno u pacientů vyžadujících dialýzu z důvodu selhání ledvin. U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69) a léčených souběžně ACE inhibitory byly zaznamenány anafylaktické reakce. U těchto pacientů je třeba zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo antihypertenziva z jiné skupiny.

Selhání jater

Podávání ACE inhibitorů je vzácně spojeno se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou a přechází ve fulminantní nekrózu jater a (někdy) vyústí v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající ACE inhibitory, u kterých se objeví žloutenka nebo významné

zvýšení jaterních enzymů, musí ukončit užívání ACE inhibitoru a je třeba jim poskytnout vhodnou lékařskou péči (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Hydrochlorothiazid, Onemocnění jater v bodě 4.4).

Neutropenie/agranulocytóza

U pacientů léčených ACE inhibitory byly pozorovány také neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie. U pacientů s nepoškozenými funkcemi ledvin a bez jiných komplikací se neutropenie vyskytuje vzácně. Enalapril musí být používán s nejvyšší opatrností u pacientů s onemocněním cévního kolagenu, léčenými imunosupresivy, alopurinolem nebo prokainamidem či s kombinací uvedených faktorů, zejména při stávajícím poškození funkcí ledvin. U některých z těchto pacientů se rozvinula závažná infekce, která v několika případech neodpovídala na intenzivní léčbu antibiotiky. Pokud je enalapril užíván těmito pacienty, doporučují se pravidelné kontroly počtu bílých krvinek, přičemž pacienta je třeba poučit, aby informoval lékaře o jakýchkoli známkách infekce.

Hyperkalemie

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikovými faktory pro rozvoj hyperkalemie jsou porucha funkce ledvin, zhoršení funkce ledvin, věk (> 70 let), diabetes mellitus, hypoaldosteronismus, přidružené příhody, konkrétně dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalemie může objevit. Hyperkalemie může způsobit vážné, někdy fatální, arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Pacienti s diabetem

Pacienti s diabetem, kteří jsou léčeni perorálními antidiabetiky nebo insulinem, musí být poučeni o pečlivém sledování hypoglykemie při zahajování léčby ACE inhibitorem, a to zejména během prvních měsíců kombinovaného užívání (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Hydrochlorothiazid, Metabolické a endokrinní účinky v bodě 4.4 a 4.5).

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně enalapril-maleinátu byl zaznamenán angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo hrtanu. Může se vyskytnout kdykoli během léčby. V takovém případě musí být léčba okamžitě ukončena a zahájeno vhodné sledování pacienta, aby bylo zajištěno úplné vymizení příznaků před propuštěním pacienta z ošetření. Dokonce i v případech, kdy je otokem postižen jen jazyk, aniž by došlo k respiračním obtížím, pacienti vyžadují dlouhodobé sledování, protože léčba antihistaminiky a kortikoidy nemusí být dostačující. Velmi vzácně bylo zaznamenáno fatální vyústění angioedému spojeného s otokem hrtanu nebo jazyka. U pacientů s postižením jazyka, glottis nebo hrtanu je vyšší pravděpodobnost výskytu obstrukce dýchacích cest, a to zejména u pacientů s operací dýchacích cest v anamnéze. Pokud je postižen jazyk, glottis nebo hrtan a je pravděpodobná obstrukce dýchacích cest, musí být rychle zahájena vhodná léčba, která může zahrnovat podkožní podání roztoku adrenalinu 1:1000 (0,3–0,5 ml), a/nebo opatření k zajištění průchodnosti dýchacích cest. U černošských pacientů léčených ACE inhibitory byla pozorována vyšší incidence angioedému ve srovnání s bělošskou populací. Nicméně se zdá, že v černošské populaci je obecně zvýšeno riziko angioedému. Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou ACE inhibitory mohou být při užívání ACE inhibitorů více ohroženi angioedémem (viz také bod 4.3).

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 enalaprilu. Léčbu enalaprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné používání 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.

Anafylaktické reakce při desenzibilizaci proti hmyzím jedům

U pacientů léčených ACE inhibitory se při souběžné desenzibilizaci proti hmyzím jedům objevily vzácně život ohrožující anafylaktické reakce. Těmto reakcím se lze vyhnout dočasným pozastavením léčby ACE inhibitorem před každou desenzibilizací.

Anafylaktické reakce při LDL-aferéze

U pacientů léčených ACE inhibitory se při LDL aferéze dextran sulfátem vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktické reakce. Těmto reakcím se lze vyhnout dočasným pozastavením léčby ACE inhibitorem před prováděním každé aferézy.

Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl zaznamenán kašel. Kašel je charakteristicky neproduktivní, perzistující a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitory musí být brán v úvahu při diferenciální diagnostice kašle.

Operace/anestezie

Enalapril blokuje tvorbu angiotensinu II, a proto narušuje schopnost pacientů podstupujících větší operaci nebo anestezii látkami, které vyvolávají hypotenzi, kompenzovat hypotenzi systémem renin-angiotensin. Hypotenze, která vznikne tímto mechanismem, může být upravena náhradou tekutin (viz bod 4.5).

Těhotenství

Během těhotenství léčba ACE inhibitory nemá být zahájena. Pokud není pokračující léčba ACE inhibitory posouzena jako nezbytná, pacientkám plánujícím těhotenství má být léčba změněna na alternativní antihypertenziva, která mají uznávaný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je zjištěno těhotenství, okamžitě má být léčba ACE inhibitory zastavena, a je-li to vhodné, zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Etnické rozdíly

Stejně jako ostatní ACE inhibitory, je enalapril zjevně méně účinný ve snižování krevního tlaku u černošské populace, a to pravděpodobně z důvodu vyšší prevalence stavů s nízkou hladinou reninu u černošských pacientů s hypertenzí.

Hydrochlorothiazid

Porucha funkce ledvin

Thiazidy nemusí být vhodná diuretika pro použití u pacientů s poruchou funkce ledvin a jsou neefektivní při hodnotách clearance kreatininu 30 ml/min a nižších (tedy při středně těžké nebo těžké poruše funkce ledvin) (viz bod 4.2 a Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Enalapril-maleinát-Hydrochlorothiazid, Porucha funkce ledvin v bodě 4.4).

Onemocnění jater

Pacienti s poruchami funkce jater nebo progresivním onemocněním jater mají užívat thiazidová diuretika opatrně, protože i mírné změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou přivodit jaterní kóma (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Enalapril-maleinát, Selhání jater v bodě 4.4).

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidovými diuretiky může porušit glukosovou toleranci. Může být nutná úprava dávkování antidiabetik včetně insulínu (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Enalapril-maleinát, Pacienti s diabetem v bodu 4.4).

Léčba thiazidovými diuretiky může být spojena se zvýšením hladiny cholesterolu a triacylglycerolů;

nieméně u dávky 12,5 mg hydrochlorothiazidu byl zaznamenán minimální nebo žádný účinek. Navíc v klinických studiích s 6 mg hydrochlorothiazidu nebyl hlášen žádný klinicky významný vliv na glukosu, cholesterol, triacylglyceroly, sodík, hořčík nebo draslík.

U některých pacientů může léčba thiazidovými diuretiky vyvolat hyperurikemii a/nebo dnu. Tento vliv na hyperurikemii se zdá být závislý na dávce a není klinicky významný při dávce hydrochlorothiazidu 6 mg obsažené v přípravku Enap-H. Kromě toho enalapril může zvýšit hladinu kyseliny močové v krvi a tím zeslabit hyperurikemické působení hydrochlorothiazidu.

Tak jako u všech pacientů užívajících diuretika musí být ve vhodných intervalech pravidelně kontrolovány elektrolyty v séru.

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou způsobovat nerovnováhu tekutin nebo elektrolytů (hypokalemii, hyponatremii a hypochloremickou alkalózu). Mezi varovné známky nerovnováhy tekutin nebo elektrolytů patří xerostomie, žízeň, slabost, letargie, somnolence, neklid, bolest svalů nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy, jako nauzea a zvracení.

Ačkoli se při léčbě thiazidovými diuretiky může rozvinout hypokalemie, souběžná léčba enalapilem může hypokalemii vyvolanou diuretiky potlačovat. Nebezpečí hypokalemie je větší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s rychlejší diurézou, u pacientů, kteří přijímají perorálně nedostatečné množství elektrolytů, a u pacientů užívajících souběžně kortikoidy nebo ACTH (viz bod 4.5).

U edematózních pacientů se v horkém počasí může objevit hyponatremie. Deficit chloridů bývá obecně mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidová diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobovat občas mírné zvýšení vápníku v séru, aniž by byla známa porucha metabolismu vápníku. Výrazná hyperkalcemie může dokládat latentní hyperparathyroidismus. Před provedením vyšetření funkce příštítných tělísek musí být thiazidová diuretika vysazena.

Bylo prokázáno, že thiazidová diuretika zvyšují vylučování hořčíku močí, což může vést k hypomagnesemii.

Antidopingové testy

Hydrochlorothiazid, který je obsažen v tomto léčivém přípravku, může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Hypersenzitivita

U pacientů užívajících thiazidová diuretika s nebo bez anamnézy předchozí alergie nebo bronchiálního astmatu se mohou vyskytnout reakce z precitlivělosti. Při užívání thiazidových diuretik byla zaznamenána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

Pediatrická populace

Přípravek Enap-H nemá být podáván dětem.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímu vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Enap-H vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Přípravek Enap-H obsahuje laktózu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Enalapril-maleinát – Hydrochlorothiazid

Jiná antihypertenziva

Při souběžném podávání jiných antihypertenziv, barbiturátů, tricyklických antidepresiv, fenothiazinu a anestetik a při souběžném požívání alkoholu může být zvýšen antihypertenzní účinek přípravku Enap-H.

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

Při souběžném užívání lithia s ACE inhibitory bylo hlášeno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Souběžné užívání thiazidových diuretik může ještě více zvýšit hladinu lithia a zesílit riziko toxicity lithia již zvýšené ACE inhibitory. Užívání s lithiem se proto nedoporučuje, ale pokud se tato kombinace ukáže jako nezbytná, je třeba pečlivě kontrolovat hladinu lithia v séru (viz bod 4.4).

Nesteroidní antirevmatika (NSA)

Chronické užívání NSA může zmenšit antihypertenzní účinek ACE inhibitorů nebo může snížit diuretické, natriuretické a antihypertenzní působení diuretik.

NSA (včetně COX-2 inhibitorů) a ACE inhibitory vykazují aditivní účinek na zvýšení draslíku v séru, což může způsobit zhoršení funkce ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Vzácně se může vyskytnout akutní selhání ledvin, zvláště u pacientů s oslabenými funkcemi ledvin (jako jsou starší pacienti nebo dehydratovaní pacienti, včetně pacientů léčených diuretiky).

Enalapril-maleinát

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 enalaprilem 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 enalaprilu 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 enalaprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je souběžné podávání indikováno je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru (viz bod 4.4).

Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může vyvolat volumovou depleci a riziko hypotenze při zahajování léčby enalaprilem (viz bod 4.2 a 4.4). Hypotenzní účinek může být oslaben vysazením diuretika nebo zvýšeným příjmem tekutin nebo solí.

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika

Souběžné používání některých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s ACE inhibitory může vyústit v ještě větší snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinek ACE inhibitorů.

Antidiabetika

Výsledky epidemiologických studií svědčí o tom, že souběžné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (insulinu, perorálních antidiabetik) může způsobit zvýšení hypoglykemizujícího účinku s rizikem hypoglykemie. Zdá se, že tento jev se vyskytuje pravděpodobněji během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.8).

Alkohol

Alkohol zvyšuje hypotenzní účinek ACE inhibitorů.

Acetylsalicylová kyselina, trombolytika a beta-blokátory

Enalapril může být bezpečně podáván souběžně s acetylsalicylovou kyselinou (v kardioprotektivních dávkách), trombolitiky a beta-blokátory.

Zlato

U pacientů léčených zlatem v injekční formě (natrium-aurothiomalát) a souběžně ACE inhibitory, včetně enalaprilu, byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (symptomy zahrnují zčervenání obličeje, nauzeu, 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 (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptin

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

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

Cimetidin

Při souběžném podávání přípravku Enap-H a cimetidinu může být prodloužen poločas enalaprilu.

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.

Hydrochlorothiazid

Nedepolarizující myorelaxancia

Thiazidová diuretika mohou zvyšovat citlivost na tubokurarin.

Alkohol, barbituráty nebo opioidní analgetika

Může dojít k zesílení ortostatické hypotenze.

Antidiabetika (perorální a insulin)

Může být nutná úprava dávkování antidiabetik (viz bod 4.8).

Kolestyramin a kolestipolové pryskyřice

Absorpce hydrochlorothiazidu je v přítomnosti aniontoměnicích pryskyřic narušená. Jednotlivé dávky buď kolestyraminu nebo kolestipolových pryskyřic váží hydrochlorothiazid a snižují tak jeho absorpci z gastrointestinálního traktu až o 85 %, resp. 43 %.

Léky zvyšující QT interval (např. chinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Zvýšení rizika torsade de pointes.

Digitalisové glykosidy

Hypokalemie může zvýšit citlivost nebo zvýšit odpověď srdce na toxické účinky digitalisu (např. zvýšení ventrikulární dráždivosti).

Kortikoidy, ACTH

Zvýšená deplece elektrolytů, zejména hypokalemie.

Kaliuretická diuretika (např. furosemid), karbenoxolon nebo abúzus laxativ

Hydrochlorothiazid může zvyšovat ztráty draslíku a/nebo hořčíku.

Presorické aminy (např. noradrenalin)

Účinek presorických aminů může být snížen.

Cytostatika (např. cyklofosamid, methotrexát)

Thiazidová diuretika mohou snižovat renální exkreci cytostatik a zvyšovat jejich myelosupresivní účinky.

Před provedením testu parathyroidálních funkcí je třeba léčbu přípravkem Enap-H přerušit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

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

Hydrochlorothiazid

O použití hydrochlorothiazidu během těhotenství existuje omezená zkušenost, zejména v prvním trimestru. Studie na zvířatech nejsou dostatečné.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Podle farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit perfuzi plod-placenta a může způsobit fetální a neonatální žloutenku, poruchy rovnováhy elektrolytů a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid nemá být použit při těhotenském edému, těhotenské hypertenzi nebo preeklampsii vzhledem k riziku poklesu plasmatického objemu a placentární hypoperfuze, bez prospěšného efektu na průběh nemoci.

Hydrochlorothiazid nemá být použit při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nemůže být použita jiná léčba.

Kojení:

Enalapril

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-H 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-H zvažovat, je-li léčba nezbytná a dítě bude pečlivě sledováno.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je vylučován v malém množství do mateřského mléka. Thiazidy ve vysokých dávkách, které významně zvyšují diurézu, mohou působit snížení tvorby mateřského mléka. Podání přípravku Enap-H během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Enap-H podáván kojícím matkám, musí to být v nejnižších možných dávkách.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Enap-H zpravidla neovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že občas se může objevit závrať nebo únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby, 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.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů):

není známo: nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)±

Poruchy krve a lymfatického systému:

méně časté: anémie (včetně aplastické a hemolytické)

vzácné: neutropenie, pokles hemoglobinu, pokles hematokritu, trombocytopenie, agranulocytóza, útlum kostní dřeně, leukopenie, pancytopenie, lymfadenopatie, autoimunitní onemocnění

Endokrinní poruchy:

není známo: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

Poruchy metabolismu a výživy:

časté: hypokalemie, zvýšení cholesterolu, zvýšení triacylglycerolů, hyperurikemie

méně časté: hypoglykemie (viz bod 4.4), hypomagnesemie, dna

vzácné: zvýšení glukosy v krvi

velmi vzácné: hyperkalcemie (viz bod 4.4)

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy:

časté: bolest hlavy, deprese, synkopa, změny chuti

méně časté: zmatenost, ospalost, nespavost, nervozita, parestezie, vertigo, snížené libido*

vzácné: neobvyklé sny, poruchy spánku, parézy (díky hypokalemii)

Poruchy oka:

velmi časté: rozmazané vidění

není známo: choroidální efuze

Poruchy ucha a labyrintu:

méně časté: tinitus

Srdeční a cévní poruchy:

velmi časté: závrať

časté: hypotenze, ortostatická hypotenze, poruchy rytmu, angina pectoris, tachykardie

méně časté: návaly horka, palpitace, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda, zřejmě sekundárně v důsledku nadměrného poklesu krevního tlaku u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)

vzácné: Raynaudův syndrom

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

velmi časté: kašel

časté: dyspnoe

méně časté: rinorea, bolest v krku a chrapot, bronchospasmus/astma

vzácné: plicní infiltráty, respirační tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému), rinitida, alergická alveolitida/eosinofilní pneumonie

velmi vzácné: syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy:

velmi časté: nauzea

časté: průjem, bolest břicha

méně časté: ileus, pankreatitida, zvracení, dyspepsie, zácpa, anorexie, podráždění žaludku, sucho v ústech, peptický vřed, plynatost*

vzácné: stomatitida/afty, glositida

velmi vzácné: intestinální angioedém

Poruchy jater a žlučových cest:

vzácné: selhání jater, nekróza jater (může být fatální), hepatitida – hepatocelulární nebo cholestatická, žloutenka, zánět žlučníku (hlavně u pacientů s dřívějšími žlučovými kameny)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

časté: vyrážka (exantém)

Přecitlivělost/angioneurotický edém: Pozorován byl angioneurotický edém postihující obličej, končetiny, rty, jazyk, glottis a/nebo hrtan (viz bod 4.4).

méně časté: pocení, svědění, kopřivka, alopecie

vzácné: erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, purpura, kožní lupus erythematoses, erythroderma, pemfigus

Zaznamenán byl také soubor příznaků, který může být provázen některými nebo všemi následujícími příznaky: horečka, serositida, vaskulitida, myalgie/myositida, artralgie/artritida, pozitivní titr ANA, zvýšená sedimentace, eosinofilie a leukocytóza. Vyskytnout se může i kožní vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné kožní reakce.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

časté: svalové křeče

méně časté: artralgie*

Poruchy ledvin a močových cest:

méně časté: dysfunkce ledvin, selhání ledvin, proteinurie

vzácné: oligurie, intersticiální nefritida

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

méně časté: impotence

vzácné: gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

velmi časté: astenie

časté: bolest na hrudi, únava

méně časté: malátnost, horečka

Vyšetření:

časté: hyperkalemie, zvýšení kreatininu v séru

méně časté: zvýšení močoviny v krvi, hyponatremie

vzácné: zvýšení jaterních enzymů, zvýšení bilirubinu v séru

* Tyto nežádoucí účinky jsou relevantní pouze pro dávky hydrochlorothiazidu 25 mg, které lze nalézt v přípravku Enap-H

† Četnost výskytu svalových křečí „časté“ se týká dávek hydrochlorothiazidu 25 mg, které lze nalézt v přípravku Enap-H.

± Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

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

O léčbě předávkování přípravkem Enap-H nejsou dostupné žádné zvláštní informace. Léčba je symptomatická a podpůrná. Léčba přípravkem Enap-H má být přerušena a pacient má být pod pečlivým dohledem. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení, podání aktivního uhlí, podání laxativ, pokud pacient požil přípravek nedávno, a korekce dehydratace, nerovnováhy elektrolytů a hypotenze pomocí zavedených postupů.

Enalapril-maleinát

Nejvýznamnějšími příznaky dosud hlášených předávkování jsou značná hypotenze, začínající okolo šesti hodin po požití tablet, spojená s bloádou systému renin-angiotensin a strnulost. Příznaky spojené s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat oběhový šok, nerovnováhu elektrolytů, selhání ledvin, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závrať, úzkost a kašel. Po užití 300 mg resp. 440 mg enalapril-maleinátu byly hlášeny 100× resp. 200× vyšší hodnoty enalaprilátu v séru, než hodnoty zjištěné po terapeutických dávkách.

Doporučená léčba předávkování je intravenózní infuze běžného fyziologického roztoku. Pokud nastane hypotenze, pacient má být umístěn do protišokové polohy. Pokud je to možné, má být také zvážena léčba infusí angiotensinu II a/nebo má být zváženo intravenózní podání katecholaminů. Pokud pacient nedávno požil tablety, udělejte opatření k eliminaci enalapril-maleinátu (např. vyvolání zvracení, výplach žaludku, podání absorbencí a síranu sodného). Enalaprilát může být z oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Pro terapii resistentní bradykardie je indikovaná kardiostimulace. Neustále mají být kontrolovány životní funkce, hladiny elektrolytů v séru a koncentrace kreatininu.

Hydrochlorothiazid

Nejčastější pozorované známky a příznaky jsou ty, které jsou způsobené elektrolytovou deplecí (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratací vyplývající z nadměrné diurézy. Pokud byl podán i digitalis, hypokalemie může zhoršit srdeční arytmiie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a diuretika, ATC kód: C09BA02

Přípravek Enap-H je kombinací ACE inhibitoru (enalapril-maleinát) a diuretika (hydrochlorothiazid).

Enalapril je inhibitor angiotensinkonvertázy (ACE). V organismu je rychle metabolizován na enalaprilát, což je účinný inhibitor angiotensinkonvertázy.

Mechanismus účinku

Hlavní účinky inhibice ACE jsou: snížené koncentrace angiotensinu II a aldosteronu v krevním oběhu, inhibice aktivity tkáňového angiotensinu II, zvýšené uvolňování reninu, stimulace vazodepresivního systému kalikrein – kinin, suprese sympatiku a zvýšené uvolňování prostaglandinů a relaxačního faktoru z cévního endotelu.

Farmakodynamické účinky

Dilatace rezistentních cév a snížení celkové periferní rezistence vede postupně ke snížení krevního tlaku. Srdeční frekvence a minutový objem zůstávají obvykle nezměněny.

Enalapril zpomaluje progresivní srdeční dilataci a selhání (u pacientů se srdečním selháním mírného až středního stupně) snížením enddiastolických objemů levé komory a zlepšením ejekční frakce.

Maximální účinek enalaprilu se projeví po 6–8 hodinách, obvykle přetrvává až 24 hodin.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum, které inhibuje hlavně diluční schopnost distálních tubulů ledvin a tím zabraňuje reabsorpci Na^+ a Cl^- v této části nefronu. Zvyšuje tak vylučování sodíku, draslíku, chloridů a vody.

Na počátku léčby hydrochlorothiazidem je snížen objem tekutin v cévách vlivem zvýšeného vylučování vody a solí, což vede ke snížení krevního tlaku a minutového objemu. Jako odpověď na snížení krevního tlaku a minutového objemu se přesunuje tekutina z intersticiálního prostoru do intravaskulárního, takže objem tekutin v cévách a minutový objem jsou normalizovány během 3–4 měsíců. Při dlouhodobém podávání je snížena periferní vaskulární rezistence a je dosaženo hodnot nižších než před léčbou. Mechanismus tohoto jevu není ještě plně objasněn.

Nemocní s lehkou hypertenzí odpovídají na léčbu thiazidy stejně dobře jako na léčbu kličkovými

diuretiky, nebo i lépe. Hypotenzní účinek se obvykle projevuje postupně a není závislý na koncentraci léčiva v séru. Nástup diurézy je obvykle 2 hodiny po podání hydrochlorothiazidu a dosahuje maxima 3–4 hodiny po podání. Účinek přetrvává 6–12 hodin. Hypotenzní účinek se projeví po 3–4 dnech léčby a dosahuje maxima po 3–4 týdnech. Antihypertenzní účinek přetrvává až 7 dní po ukončení léčby. Mírné omezení příjmu soli zvyšuje účinek diuretik a snižuje riziko hypokalemie. Výskyt nežádoucích účinků během léčby thiazidovými diuretiky je závislý na dávce a tudíž mírná až střední arteriální hypertenze je v současné době léčena nižšími dávkami thiazidových diuretik než v minulosti.

Efekt kombinace

Na počátku léčby hydrochlorothiazidem je snížen objem tekutiny v krevních cévách díky zvýšenému vylučování vody a soli, což vede ke snížení krevního tlaku a minutového objemu.

Vlivem hyponatremie a sníženého objemu tekutin je aktivován systém renin-angiotensin-aldosteron. Reaktivní zvýšení koncentrace angiotensinu II částečně omezuje pokles krevního tlaku. Během další léčby je hypotenzní účinek hydrochlorothiazidu založen na poklesu periferní vaskulární rezistence, která je pak nižší než před léčbou.

Výsledkem aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron jsou metabolické účinky na elektrolyty, kyselinu močovou, glukózu a lipidy v plazmě, které částečně neutralizují účinek antihypertenzní léčby. Ačkoliv thiazidy účinně snižují krevní tlak, nezabraňují strukturálním změnám srdce a cévního systému. Léčba thiazidy snižuje výskyt cévních mozkových příhod, avšak nezabraňuje rozvoji hypertrofie levé komory a ischemické choroby srdeční. Podle některých studií mohou thiazidová diuretika dokonce zhoršit diastolickou funkci komor a ischemii myokardu a zvýšit výskyt náhlé srdeční smrti.

Enalapril má antihypertenzní účinky – inhibuje systém renin-angiotensin-aldosteron, tj. syntézu angiotensinu II a jeho účinky. Navíc snižuje sekreci aldosteronu a potencuje vliv bradykininu a uvolňování prostaglandinu. Proto má často vnitřní diuretické účinky, které mohou zvyšovat účinky hydrochlorothiazidu.

Enalapril má příznivý vliv na cerebrální oběh u nemocných s hypertenzí a chronickým kardiovaskulárním onemocněním. Zabraňuje poškození glomerulárního mezangia a rozvoji glomerulosklerózy, udržuje a zlepšuje reální funkce a zpomaluje průběh chronických progresivních renálních onemocnění rovněž u nemocných, kteří ještě nemají hypertenzi.

Je známo, že antihypertenzní účinky ACE inhibitorů jsou silnější u nemocných s hyponatremií, hypovolemií a zvýšenými hladinami reninu v séru, zatímco účinek diuretik je na koncentraci reninu v séru nezávislý. Proto má souběžné podávání ACE inhibitorů a hydrochlorothiazidu aditivní antihypertenzní účinek. Navíc enalapril omezuje nebo zeslabuje metabolické účinky diuretické léčby a má příznivý vliv na strukturální změny srdce a cév.

Souběžné podávání ACE inhibitorů a hydrochlorothiazidu je vhodné v případech, kdy podávání těchto léčiv jednotlivě není dostatečně účinné. Souběžné podávání umožňuje lepší terapeutický účinek a nižší dávky enalaprilu a hydrochlorothiazidu a snižuje výskyt nežádoucích účinků.

Antihypertenzní účinek obvykle přetrvává až 24 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.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25\,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100\,000$ mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Enalapril

Absorpce

Enalapril se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu. Rozsah absorpce je asi 60 %. Absorpce enalaprilu není ovlivněna jídlem. Maximální koncentrace v séru je dosaženo přibližně po 1 hodině, po 4 hodinách koncentrace rychle klesá.

Biotransformace

Enalapril je metabolizován játrech na léčivou látku enalaprilát. Je vylučován močí (60 %) a stolicí (33 %) většinou jako enalaprilát.

Distribuce

Enalaprilát je distribuován do většiny tělesných tkání, hlavně do plic, ledvin a cév, ale není známo, že by při terapeutických dávkách byl distribuován do mozku. Poločas distribuce je 4 hodiny. Váže se na plazmatické bílkoviny z 50–60 %. Při koncentraci nižší než 8 ng/ml se váže na místa s vysokou afinitou a nízkou kapacitou (pravděpodobně na cirkulující ACE), zatímco při vysokých koncentracích se váže na místa s nízkou afinitou a vysokou kapacitou (pravděpodobně na tkáňový ACE).

Eliminace

Enalaprilát dále není metabolizován a je ze 100 % vylučován močí. Vylučování je kombinací glomerulární filtrace a tubulární sekrece. Renální clearance enalaprilu je 18 l/hod. a enalaprilátu 8,1–9,5 l/hod. Vylučování probíhá v několika fázích. Dlouhý terminální biologický poločas svědčí o silné vazbě mezi enalaprilátem a ACE. Metabolický poločas enalaprilátu po opakovaných dávkách enalaprilu je 11 hodin. Poločas eliminace enalaprilátu je 35 hodin.

Enalapril a enalaprilát prochází placentou a jsou vylučovány do mléka.

Enalaprilát může být odstraněn z krevního oběhu hemodialýzou a peritoneální dialýzou.

Clearance enalaprilátu dialýzou je 38–62 ml/min, koncentrace enalaprilátu v séru po 4 hodinách hemodialýzy je snížena o 45–57 %.

Porucha funkce ledvin

U nemocných se selháním ledvin je eliminace zpomalena, takže je nezbytné upravit dávky podle renálních funkcí, zejména u nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Nemocní se selháním jater pravděpodobně metabolizují enalapril pomaleji bez změny jeho

farmakodynamických vlastností.

Další zvláštní skupiny pacientů

U nemocných se srdečním selháním je absorpce a metabolismus enalaprilu zpomalena a je snížen distribuční objem. Kvůli možnému poškození ledvin může být u těchto nemocných zpomalena eliminace enalaprilu.

Starší pacienti

Farmakokinetika enalaprilu je pravděpodobně změněna rovněž u starších nemocných, a to spíše z důvodu souběžně probíhajících onemocnění než z důvodu vyššího věku.

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 užívané 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.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Hydrochlorothiazid je absorbován hlavně v duodenu a horní části jejunu. Rozsah absorpce je asi 70 % a po požití jídla se zvyšuje přibližně o 10 %. Maximální koncentrace v séru je dosaženo během 1,5–5 hodin.

Distribuce

Distribuční objem je asi 3 l/kg. Asi 40 % se váže na plazmatické bílkoviny. Je akumulován v erythrocytech – mechanismus není znám.

Eliminace

Většina hydrochlorothiazidu zůstává nemetabolizována, více než 95 % nemetabolizovaného hydrochlorothiazidu je vylučováno ledvinami. Vylučování je výsledkem tubulární sekrece. Renální clearance hydrochlorothiazidu u zdravých jedinců a u nemocných s hypertenzí je asi 335 ml/min. Tubulární sekrece hydrochlorothiazidu může být kompetitivně inhibována endogenními kyselými metabolity (tvořenými obvykle u nemocných s poruchou funkce jater nebo ledvin) a exogenními slabými kyselinami (např. probenecid, salicyláty a penicilin). Hydrochlorothiazid má dvoufázový profil eliminace. Plazmatický poločas je asi 2,5 h; poločas eliminace je 5,6–14,8 hodin.

Hydrochlorothiazid prochází placentou a akumuluje se v plodové vodě. Sérové hladiny hydrochlorothiazidu v umbilikální vėně jsou přibližně stejné jako v séru matky. Koncentrace v plodové vodě jsou vyšší než koncentrace v séru v umbilikální vėně (až 19krát). Koncentrace hydrochlorothiazidu v mateřském mléce jsou velmi nízké. U novorozenců, jejichž matky užívaly hydrochlorothiazid během kojení, nebyla tato látka v séru detekována.

Starší osoby

U starších nemocných hydrochlorothiazid neovlivňuje farmakokinetiku enalaprilu, ale koncentrace enalaprilátu v séru jsou vyšší. Předpokládá se, že je to výsledek snížené glomerulární filtrace vlivem účinku hydrochlorothiazidu a vlivem účinku enalaprilátu a hydrochlorothiazidu na tubulární sekreci.

Další zvláštní populace

Po podání hydrochlorothiazidu nemocným se srdečním selháním je absorpce snížena úměrně závažnosti onemocnění o 20–70 %. Poločas eliminace hydrochlorothiazidu byl prodloužen až na 28,9 hodin;

renální clearance se pohybovala mezi 10–187 ng/ml (střední hodnota 77 ml/min).

U nemocných, kteří podstoupili by-pass střev pro obezitu byla absorpce hydrochlorothiazidu ve srovnání se zdravými dobrovolníky nižší o 30 % a koncentrace v séru nižší o 50 %.

Souběžné podávání enalaprilu a hydrochlorothiazidu nemá žádný vliv na biologickou dostupnost a farmakokinetiku jednotlivých léčiv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie u myši a potkanů svědčí o nižší akutní toxicitě kombinace enalaprilu a hydrochlorothiazidu ve srovnání s akutní toxicitou samotného enalaprilu. Hodnoty LD₅₀ po perorálním podání kombinace v poměru 1:2,5 přesáhly jak u myši tak u potkanů 5 g/kg. Dlouhodobé podávání dané kombinace vyvolalo změny renálních funkcí a morfologické poškození gastrointestinálního traktu. Nejsou k dispozici žádné klasické reprodukční studie toxicity kombinace enalaprilu a hydrochlorothiazidu u potkanů a králíků. Reprodukční studie toxicity po podání jednotlivých léčivých látek ukázaly fetotoxický účinek obou látek. S ohledem na tyto údaje je podávání kombinace enalaprilu a hydrochlorothiazidu pro léčbu hypertenze v těhotenství kontraindikováno.

Nebyla zjištěna mutagenita kombinace enalaprilu a hydrochlorothiazidu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, předbobtnalý kukuřičný škrob, mastek, hydrogenuhličitan sodný, magnesium-stearát, chinolinová žluť.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/OPA-Al-PVC blistr, krabička.

Velikost balení: 20 a 30 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/117/92-S/C

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 6. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 26. 4. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 3. 2024

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