

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enap 2,5 mg tablety  
Enap 5 mg tablety  
Enap 10 mg tablety  
Enap 20 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Enap 2,5 mg: Jedna tableta obsahuje enalapril maleas 2,5 mg.  
Enap 5 mg: Jedna tableta obsahuje enalapril maleas 5 mg.  
Enap 10 mg: Jedna tableta obsahuje enalapril maleas 10 mg.  
Enap 20 mg: Jedna tableta obsahuje enalapril maleas 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Enap 2,5 mg obsahuje 61,66 mg laktosy.  
Enap 5 mg obsahuje 123,31 mg laktosy.  
Enap 10 mg obsahuje 118,37 mg laktosy.  
Enap 20 mg obsahuje 111,91 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Enap 2,5 mg: bílé, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými hranami.

Enap 5 mg: bílé, ploché, kulaté tablety se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Enap 10 mg: kulaté, ploché, červenohnědé tablety s půlicí rýhou na jedné straně, se zkosenými hranami a s jednotlivými bílými nebo tmavě červenými skvrnami na povrchu a uvnitř tablet. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Enap 20 mg: kulaté, ploché, světle oranžové tablety s půlicí rýhou na jedné straně, se zkosenými hranami a s jednotlivými bílými nebo tmavě hnědočervenými skvrnami na povrchu a uvnitř tablet. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- léčba hypertenze;
- léčba symptomatického srdečního selhání;
- prevence symptomatického srdečního selhání u pacientů s asymptomatickou dysfunkcí levé komory (ejekční frakce  $\leq 35\%$ ).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Jídlo vstřebávání enalapril-maleinátu neovlivňuje.

Dávku je nutno individuálně přizpůsobit podle pacientova profilu a odpovědi krevního tlaku.

### *Hypertenze*

Počáteční dávka je 5 až maximálně 20 mg podle stupně hypertenze a stavu pacienta.

Enalapril-maleinát se podává jednou denně. Při lehké hypertenzi je doporučená počáteční dávka 5 až 10 mg. U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotensin-aldosteron (např. renovaskulární hypertenzí, objemovou deplecí a/nebo deplecí minerálů, srdeční dekompenzací nebo těžkou hypertenzí) může po počáteční dávce dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku. U těchto pacientů se doporučuje počáteční dávka 5 mg nebo nižší a léčba se musí zahájit pod lékařským dohledem.

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může při zahajování terapie enalapril-maleinátem vést k objemové depleci a k riziku hypotenze. U těchto pacientů se doporučuje počáteční dávka 5 mg nebo nižší. Pokud to je možné, má se terapie diuretiky na 2-3 dny před zahájením terapie enalapril-maleinátem vysadit. Je nutno sledovat renální funkce a koncentrace kaliumu v séru.

Obvyklá udržovací dávka je 20 mg denně. Maximální udržovací dávka je 40 mg denně.

### *Srdeční selhání/asymptomatická dysfunkce levé komory*

Při léčbě symptomatického srdečního selhání se enalapril-maleinát užívá navíc k diuretikům a ve vhodných případech navíc i k digitalisu nebo betablokátorům.

Počáteční dávka enalapril-maleinátu u pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou dysfunkcí levé komory je 2,5 mg a je nutno ji podávat pod důsledným lékařským dohledem, aby se zjistil počáteční účinek na krevní tlak.

Při neexistenci symptomatické hypotenze nebo po její účinné léčbě je po zahájení terapie enalapril-maleinátem při srdečním selhání nutno dávku postupně zvyšovat na obvyklou udržovací dávku 20 mg, podávanou v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách podle toho, jak je pacient snáší. Doporučuje se provádět titraci dávky po dobu 2 až 4 týdnů. Maximální dávka je 40 mg podávaná ve dvou dílčích dávkách.

### *Doporučená titrace dávky enalapril-maleinátu u pacientů se srdečním selháním/asymptomatickou dysfunkcí levé komory*

<b>Týden</b>	<b>Dávka mg/den</b>
1. týden	1. až 3. den: 2,5 mg/den* v jediné dávce 4. až 7. den 5 mg/den ve dvou dílčích dávkách
2. týden	10 mg/den v jediné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách
3. a 4. týden	20 mg/den v jediné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách

\* U pacientů s poruchou renální funkce nebo užívajících diuretika je nutno přijmout zvláštní opatření (viz bod 4.4).

Krevní tlak a renální funkci je nutno důkladně sledovat jak před zahájením léčby enalapril-maleinátem, tak i po jejím zahájení (viz bod 4.4), protože byly popsány případy hypotenze a (vzácněji) následné renální selhání. Je-li to možné, má se u pacientů léčených diuretiky před zahájením léčby enalapril-maleinátem jejich dávka snížit. Rozvoj hypotenze po počáteční dávce enalapril-maleinátu neznamena, že při dlouhodobé terapii enalapril-maleinátem dojde k recidivě hypotenze, a nebrání dalšímu užívání léku. Je nutno sledovat i hodnoty draslíku v séru a renální funkci.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Všeobecně mají být intervaly mezi užitím enalapril-maleinátu prodlouženy a/nebo sníženo dávkování.

<b>Clearance kreatininu (CL<sub>CR</sub>) ml/min</b>	<b>Počáteční dávka mg/den</b>
30 < CL <sub>CR</sub> < 80 ml/min.	5-10 mg
10 < CL <sub>CR</sub> ≤ 30 ml/min.	2,5 mg
CL <sub>CR</sub> ≤ 10 ml/min.	2,5 mg ve dnech dialýzy (viz bod 4.4).

Enalapril-maleinát se dialyzuje. Dávkování v dny bez dialýzy je nutno přizpůsobit podle odpovědi krevního tlaku.

### *Starší pacienti*

Dávka musí být v souladu s renální funkcí staršího pacienta (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

K dispozici jsou omezené zkušenosti z klinické praxe s podáváním enalapril-maleinátu dětem s hypertenzí (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

U pacientů, kteří dokáží tablety spolknout, je nutno dávku individualizovat podle pacientova profilu a odpovědi krevního tlaku. Doporučená počáteční dávka je 2,5 mg pro pacienty s tělesnou hmotností 20 až < 50 kg, a 5 mg pro pacienty s tělesnou hmotností  $\geq 50$  kg. Enalapril-maleinát se podává jednou denně. Dávkování je nutno přizpůsobit podle potřeb pacienta na maximální hodnotu 20 mg denně u pacientů s tělesnou hmotností 20 až < 50 kg, a 40 mg pro pacienty s tělesnou hmotností  $\geq 50$  kg (viz bod 4.4). Enalapril-maleinát se nedoporučuje u novorozenců a u dětských pacientů s glomerulární filtrací < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, protože nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo kterýkoli jiný inhibitor ACE.
- Angioedém v anamnéze v souvislosti s předchozí léčbou inhibitorem ACE.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání přípravku Enap s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Enalapril-maleinát 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*

Symptomatická hypotenze je u nekomplikovaných hypertoniků pozorována zřídka. U hypertonických pacientů užívajících enalapril-maleinát nastává symptomatická hypotenze s větší pravděpodobností, pokud je pacient ve volumové depleci, například při diuretické terapii, při dietním omezení soli, dialýze, průjmu nebo zvracení (viz body 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla pozorována u pacientů se srdečním selháním s přidruženou nebo bez přidružené renální insuficience. Pravděpodobněji nastává u pacientů s těžším srdečním selháním při užití vysokých dávek kličkových diuretik, hyponatremii nebo postižení renální funkce. U těchto pacientů má být terapie zahájena pod lékařským dohledem a pacienti mají být dále pozorně sledováni, vždy při úpravě dávkování enalapril-maleinátu a/nebo diuretika. Stejně postupy mohou být aplikovány u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by nadměrný pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Pokud nastane hypotenze, pacient má být uložen do polohy vleže a pokud je nutno, má obdržet intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Přechodná hypotenzní reakce není kontraindikací pro další dávky, které mohou být obvykle podány bez obtíží, pokud již jednou došlo k vzestupu krevního tlaku po volumové expanzi.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může po podání enalapril-maleinátu dojít k dalšímu poklesu systémového krevního tlaku. Tento účinek lze očekávat a obvykle není důvodem k přerušení léčby. Pokud se hypotenze stane symptomatickou, může být nezbytné redukovat dávku a/nebo vysadit diuretikum a/nebo enalapril-maleinát.

#### *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.

#### *Aortální nebo mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie*

Jako u všech vazodilatancí je nutno ACE inhibitory podávat opatrně pacientům s obstrukcí chlopně a výtokové části levé komory a zcela vynechat v případě kardiogenního šoku a hemodynamicky významné obstrukce.

#### *Porucha funkce ledvin*

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min.) je nutno počáteční dávku enalapril-maleinátu 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 enalapril-maleinátem 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 enalapril-maleinátem obvykle reverzibilní. U některých pacientů s hypertenzí bez předchozí zjevné renální choroby došlo k rozvoji vzestupu sérové hladiny urey a kreatininu, pokud byl enalapril-maleinát podán souběžně s diuretiky. Redukce dávky enalapril-maleinátu a/nebo vysazení diuretika a/nebo enalapril-maleinátu může být žádoucí. Z tohoto lze usuzovat na možnost stenózy renální tepny jako základního onemocnění (viz bod 4.4).

#### *Renovaskulární hypertenze*

Pokud se pacienti s bilaterální stenózou renální tepny nebo stenózou tepny do jediné fungující ledviny léčí inhibitory ACE, existuje zvýšené riziko hypotenze a renální nedostatečnosti. Může dojít ke ztrátě renální funkce při pouze mírných změnách hodnot kreatininu v séru. U těchto pacientů je nutno zahajovat terapii, pod důkladným lékařským dohledem, za použití nízkých dávek, opatrné titrace a sledování renální funkce.

#### *Transplantace ledvin*

Pokud se týče podávání enalapril-maleinátu pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin, je k dispozici málo zkušeností. Proto se léčba enalapril-maleinátem nedoporučuje.

#### *Porucha funkce jater*

Vzácně byly inhibitory ACE dány do souvislosti se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou a progreduje do fulminantní hepatální nekrózy a (někdy i) smrti. Mechanismus tohoto syndromu není jasný. U pacientů užívajících inhibitory ACE, u nichž dojde k rozvoji žloutenky nebo u nichž dojde k výraznému zvýšení jaterních enzymů, je nutno inhibitory ACE vysadit a je třeba u nich zahájit odpovídající sledování lékařem.

#### *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 enalapril-maleinát 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 enalapril-maleinát používá, doporučuje se pravidelné monitorování počtu bílých krvinek a pacienty je třeba poučit, aby ohlásili jakoukoli známku infekce.

#### *Hypersenzitivita/angioedém*

Angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrbiny a/nebo hrtanu byl udáván u pacientů léčených inhibitory enzymu přeměňujícího angiotensin včetně enalapril-maleinátu. Může

nastat kdykoliv během léčby. V takových případech je třeba ihned podávání enalapril-maleinátu přerušit a zavést příslušné sledování pro zajištění úplného vymizení symptomů před propuštěním pacienta. Dokonce i v takových případech, ve kterých došlo pouze k otoku jazyka bez dýchacích obtíží, může stav pacientů vyžadovat dlouhodobější pozorování, jelikož léčba antihistaminiky a kortikosteroidy nemusí být dostatečná.

Velice vzácně došlo následkem angioedému v souvislosti s edémem hrtanu nebo jazyka k úmrtím. U pacientů s postižením jazyka, hlasivkové štěrbiny nebo hrtanu existuje pravděpodobnost obstrukce dýchacích cest, zejména u pacientů s anamnézou chirurgického zákroku na dýchacích cestách. Pokud nastane postižení jazyka, hlasivkové štěrbiny nebo hrtanu s pravděpodobností obstrukce dýchacích cest, je třeba ihned zavést příslušnou léčbu, která může zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo opatření k zajištění průchodnosti dýchacích cest. U pacientů s černou barvou pleti dostávajících inhibitory ACE byl hlášen vyšší výskyt angioedému ve srovnání s ostatními. U pacientů s anamnézou angioedému, který nesouvisel s léčbou inhibitory ACE, může být při podání některého inhibitoru ACE zvýšené riziko angioedému (viz též oddíl 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 enalapril-maleinátu. Léčbu enalapril-maleinátem 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.

#### *Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace vůči blanokřídlým*

U pacientů užívajících ACE inhibitory během desenzibilizace jedem blanokřídlých 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 enalapril-maleinát tvorbu angiotensinu II při druhotném kompenzačním uvolnění reninu. Pokud nastane hypotenze, za jejíž příčinu je považován tento mechanismus, má být korigována volumovou expanzí.

### *Hyperkalemie*

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikové faktory pro vznik hyperkalemii 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 spojované se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptoru pro angiotensin). 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).

### *Lithium*

Kombinace lithia a enalapril-maleinátu se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

### *Užití u dětí*

U dětí s hypertenzí, mladších 6 let, je k dispozici pouze omezené množství zkušeností s účinností a bezpečností, a žádné zkušenosti v jiných indikacích. K dispozici je omezené množství farmakokinetických dat u dětí ve věku nad 2 měsíce (viz body 4.2, 5.1 a 5.2).

Nedoporučuje se podávat enalapril-maleinát dětem v jiných indikacích než hypertenze.

Enalapril-maleinát se nedoporučuje u novorozenců a u dětských pacientů s glomerulární filtrací < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, protože nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

### *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 a 4.6).

### *Etnické odlišnosti*

Stejně jako u jiných inhibitorů ACE se zdá, že enalapril-maleinát 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.

### **Přípravek Enap obsahuje laktosu a sodík.**

Přípravek Enap obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy 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**

### *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 enalapril-maleinátem 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 enalapril-maleinátu 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 enalapril-maleinátu 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)*

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může mít při zahajování terapie enalapril-maleinátem za následek objemovou depleci a riziko hypotenze (viz bod 4.4). Hypotenzní účinky lze omezit vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo příjmu soli nebo zahájením terapie nízkou dávkou enalapril-maleinátu.

#### *Ostatní hypertenziva*

Souběžné užívání enalapril-maleinátu a jiných antihypertenziv může zesílit hypotenzní účinek. Souběžné užívání s digitálovými glykosidy, 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*

Při souběžném podávání lithia a inhibitorů ACE bylo popsáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a toxicita. Souběžné užívání thiazidových diuretik a inhibitorů ACE může dále zvýšit hladiny lithia a zvýšit riziko toxicity lithia. Užívání enalapril-maleinát spolu s lithiem se nedoporučuje, pokud se však taková kombinace ukáže jako nezbytná, je nutno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru (viz bod 4.4).

#### *Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika/narkotika*

Souběžné užívání některých anestetických produktů, tricyklických antidepresiv a antipsychotik spolu s inhibitory ACE může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku (viz bod 4.4).

#### *Nesteroidní antiflogistika (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 pacienti 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 enalapril-maleinátu 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*

Enalapril-maleinát 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 Fertilita, 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 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 zvažovat, je-li léčba nezbytná a dítě bude pečlivě sledováno.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu možnost občasných závratí nebo únavy.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky vyskytující se 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. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou závrať, nevolnost, kašel, přecitlivělost / angioedém a angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivek a / nebo hrdla. Edém střev se může objevit velmi vzácně (méně než 1 případ na 10 000 pacientů).

##### b. Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené pro enalapril-maleinát zahrnují:

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), včetně izolovaných zpráv

##### *Poruchy krve a lymfatického systému:*

Méně časté: anémie (včetně aplastické a hemolytické).

Vzácné: neutropenie, snížení hodnoty hemoglobinu, snížení hematokritu, trombocytopenie, agranulocytóza, deprese kostní dřeně, pancytopenie, lymfadenopatie, autoimunitní onemocnění.

##### *Endokrinní poruchy:*

Není známo: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

##### *Poruchy metabolismu a výživy:*

Méně časté: hypoglykemie (viz bod 4.4).

##### *Psychiatrické poruchy:*

Časté: deprese.

Méně časté: zmatenost, nervozita, nespavost.

Vzácné: abnormální sny, poruchy spánku.

##### *Poruchy nervového systému:*

Velmi časté: závrať.

Časté: bolest hlavy, synkopa, poruchy chuti.

Méně časté: somnolence, parestézie, vertigo.

##### *Poruchy oka:*

Velmi časté: rozostřené vidění.

##### *Poruchy ucha a labyrintu:*

Méně časté: tinitus.

*Srdeční poruchy:*

Časté: bolest na hrudi, poruchy rytmu, angina pectoris, tachykardie.

Méně časté: palpitace, infarkt myokardu\*, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4).

*Cévní poruchy:*

Časté: hypotenze.

Méně časté: návaly horka, ortostatická hypotenze, cévní mozková příhoda\*, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Vzácné: Raynaudův fenomén.

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Velmi časté: kašel.

Časté: dyspnoe.

Méně časté: výtok z nosu, bolest v krku a chrapot, bronchospasmus/astma.

Vzácné: plicní infiltráty, rinitida, alergická alveolitida/eozinofilní pneumonie.

*Gastrointestinální poruchy:*

Velmi časté: nauzea.

Časté: průjem, bolesti břicha, změny chuťového vnímání.

Méně časté: ileus, pankreatitida, zvracení, dyspepsie, zácpa, anorexie, podráždění žaludku, sucho v ústech, peptický vřed.

Vzácné: stomatitida/aftózní ulcerace, glositida.

Velmi vzácné: intestinální angioedém.

*Poruchy jater a žlučových cest:*

Vzácné: selhání jater, hepatitida (hepatocelulární nebo cholestatická), hepatitida včetně nekrózy, cholestáza (včetně žloutenky).

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Časté: vyrážka, přecitlivělost/angioneurotický edém, byl popsán angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo hrdla (viz bod 4.4).

Méně časté: pocení, pruritus, urtikárie, alopecie.

Vzácné: erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, pemfigus, erythrodermie.

Byl popsán komplex symptomů, zahrnující některá nebo všechna z dále uvedených postižení: horečka, serositida, vaskulitida, myalgie/myositida, artralgie/artritida, pozitivní ANA, zvýšená sedimentace, eozinofilie a leukocytóza. Může se vyskytnout vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné dermatologické projevy.

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:*

Méně časté: svalové křeče.

*Poruchy ledvin a močových cest:*

Méně časté: renální dysfunkce, renální selhání, proteinurie.

Vzácné: oligurie.

*Poruchy reprodukčního systému a prsu:*

Méně časté: impotence.

Vzácné: gynekomastie.

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:*

Velmi časté: astenie.

Časté: únava.

Méně časté: malátnost, horečka.

#### Vyšetření:

Časté: hyperkalemie, zvýšení sérových koncentrací kreatininu.

Méně časté: zvýšení hladin močoviny v krvi, hyponatremie.

Vzácné: zvýšení jaterních enzymů, zvýšení sérových koncentrací bilirubinu.

\* Míry incidence byly v klinických hodnoceních porovnatelné s mírou incidence ve skupinách léčených placebem a v kontrolních skupinách.

#### 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

Údaje o předávkování u lidí jsou k dispozici v omezené míře. Za nejvýznamnější projevy předávkování jsou označovány hypotenze, začínající asi šest hodin po požití tablet, jako průvodní jev blokády systému renin-angiotensin a stupor. Mezi symptomy vyskytující se v souvislosti s předávkováním inhibitory ACE patří oběhový šok, poruchy hladin elektrolytů, renální selhání, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závrať, úzkost, a kašel.

Po požití 300 mg, resp. 440 mg enalapril-maleinátu byly zaznamenány 100, resp. 200násobně vyšší hladiny sérového enalaprilátu, než jsou obvyklé po terapeutických dávkách.

### Léčba

Doporučená léčba při předávkování zahrnuje podání intravenózní infuze fyziologického roztoku. Pokud dojde k rozvoji hypotenze, je nutno pacienta uložit do protišokové polohy. Lze také zvážit léčbu podáním infuze angiotensinu II a/nebo intravenózních katecholaminů, pokud je toto k dispozici. Došlo-li k požití před krátkou dobou, podnikněte opatření k odstranění enalapril-maleinátu (např. zvracení, výplach žaludku, podání absorbentů, a síran sodný). Enalaprilát může být odstraněn z celkového oběhu hemodialýzou (viz bod 4.4). Při bradykardii nereagující na terapii je indikováno použití kardiostimulátoru. Je nutno trvale monitorovat vitální známky, hodnoty elektrolytů v séru a koncentrace kreatininu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

Přípravek Enap (enalapril maleas) je maleátová sůl enalaprilu, derivát dvou aminokyselin, L-alaninu a L-prolinu. Angiotensin konvertující enzym (ACE) je peptidyldipeptidáza, která katalyzuje přeměnu angiotensinu I na tlak zvyšující substanci angiotensin II. Po absorpci je enalapril hydrolyzován na enalaprilát, který inhibuje ACE. Inhibice ACE má za následek pokles plazmatického angiotensinu II, který vede ke zvýšení plazmatické reninové aktivity (způsobené odstraněním negativní zpětné vazby na uvolnění reninu) a k poklesu sekrece aldosteronu.

ACE je identický s kininázou II. Tímto způsobem může enalapril také blokovat degradaci bradykininu, významného vazopresorického peptidu. Úlohu, kterou bradykinin sehraává v terapeutických účincích enalaprilu, je však třeba teprve objasnit.

### Farmakodynamické účinky

Ačkoli je mechanismus snížení krevního tlaku enalapril-maleinát primárně spojován s potlačením účinku systému renin-angiotensin-aldosteron, který hraje hlavní úlohu v regulaci krevního tlaku, je enalapril-maleinát účinné antihypertenzivum i u pacientů s nízkou hladinou reninu.

Podání enalapril-maleinátu pacientům s hypertenzí má za následek snížení krevního tlaku vleže i ve stoje bez významného vzestupu srdeční frekvence.

Symptomatická posturální hypotenze není častá. U některých pacientů si vývoj optimálního snížení krevního tlaku může vyžádat několik týdnů terapie. Náhlé vysazení enalapril-maleinátu nebylo spojeno s prudkým vzestupem krevního tlaku.

Účinná inhibice aktivity ACE nastává obvykle 2-4 hodiny po perorálním podání individuální dávky enalapril-maleinátu. Nástup antihypertenzní aktivity byl obvykle pozorován za jednu hodinu s vrcholem snížení krevního tlaku dosaženého za 4 až 6 hodin po podání léku. Trvání účinku souvisí s dávkou. Ukázalo se, že při doporučených dávkách se antihypertenzní a hemodynamické účinky udrží nejméně 24 hodin. V hemodynamických studiích u pacientů s esenciální hypertenzí byl pokles krevního tlaku doprovázen snížením periferní arteriální rezistence se zvýšením minutového výdeje a malou či žádnou změnou srdeční frekvence. Při následujícím podávání enalapril-maleinátu byl zvýšen průtok krve ledvinami, glomerulární filtrace byla nezměněna. Nebyla zjištěna retence sodíku nebo vody. Avšak u pacientů s nízkou úrovní glomerulární filtrace před léčbou nastalo obvykle její zvýšení. V krátkém období klinických studií u diabetických a nediabetických pacientů s ledvinovým onemocněním bylo pozorováno snížení albuminurie a vylučování IgG močí a celkové bílkoviny v moči po podání enalapril-maleinátu.

Pokud je enalapril-maleinát podán společně s thiazidovým diuretikem, jeho účinky na snížení krevního tlaku jsou aditivní. Enalapril-maleinát může snižovat nebo předcházet vzniku thiazidem navozené hypokalemie. U pacientů se srdečním selháním, léčených digitalisem a diuretiky, byla léčba perorálním nebo injekčním enalaprilem spojena s poklesem periferní rezistence a krevního tlaku. Minutový výdej vzrostl, zatímco srdeční frekvence (obvykle zvýšená u pacientů se srdečním selháním) klesla. Plicní kapilární tlak v zaklínění byl také snížen. Tolerance zátěže a míra srdečního selhání, posuzovaná dle kritérií New York Heart Association, se zlepšila. Tyto účinky jsou zachovány během chronické léčby.

U pacientů s lehkým až středně těžkým srdečním selháním enalapril-maleinát zpomaluje progresivní srdeční dilataci a selhání, doložené snížením enddiastolických a systolických objemů levé komory a zlepšením ejekční frakce.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie (SOLVD Prevention trial) zkoumala populaci s asymptomatickou dysfunkcí levé srdeční komory (LVEF < 35 %). 4228 pacientů bylo randomizováno k užívání buď placebo (n=2117) nebo enalapril-maleinátu (n=2111). Ve skupině pacientů dostávajících placebo mělo 818 pacientů (38,6 %) srdeční selhání nebo zemřelo oproti 630 pacientům (29,8 %) léčených enalapril-maleinátem (snížení rizika: 29 %; 95% CI; 21 – 36 %; p<0,001). 518 pacientů (24,5 %) ve skupině dostávající placebo a 434 pacientů (20,6 %) ve skupině léčené enalapril-maleinátem zemřelo nebo bylo hospitalizováno pro nové nebo zhoršené srdeční selhání (snížení rizika 20 %; 95% CI; 9-30 %; p<0,001).

V jedné multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii (SOLVD treatment trial) byla zkoumána populace se symptomatickým městnavým srdečním selháním, které bylo následkem systolické dysfunkce (ejekční frakce < 35 %). 2569 pacientů léčených obvyklým způsobem pro srdeční selhání bylo náhodně přiděleno do skupin, ve kterých dostávali buď placebo (n=1284) nebo enalapril-maleinát (n=1285). Ve skupině pacientů dostávajících placebo bylo 510 případů úmrtí (39,7 %) oproti 452 případům ve skupině pacientů dostávajících enalapril-maleinát (35,2 %) (snížení rizika 16 %; 95% CI; 5 - 26 %; p=0,0036). Ve skupině placebo byl počet úmrtí z kardiovaskulárních příčin 461 oproti 399 případům ve skupině pacientů léčených enalapril-maleinátem (snížení rizika 18 %; 95% CI, 6 – 28 %; p<0,002), hlavně díky poklesu počtu úmrtí následkem progresivního srdečního selhání (251 ve skupině placebo oproti 209 ve skupině enalapril-maleinát - snížení rizika 22 %, 95% CI, 6 - 35 %). Méně pacientů zemřelo nebo bylo hospitalizováno pro zhoršení srdečního selhání (736 ve skupině placebo a 613 ve skupině enalapril-maleinát; snížení rizika 26 %; 95% CI; 18 - 34 %; p<0,0001). Celkově se ve studii SOLVD u pacientů s dysfunkcí levé

srdeční komory snížilo riziko infarktu myokardu o 23 % (95% CI; 11 – 34 %;  $p < 0,001$ ) a riziko hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris o 20 % (95% CI, 9 – 29 %;  $p < 0,001$ ).

#### Pediatrická populace

K dispozici je pouze omezené množství zkušeností s použitím enalapril-maleinátu u dětských hypertoniků ve věku nad 6 let. V klinické studii u 110 dětí s hypertenzí ve věku od 6 do 16 let, s tělesnou hmotností 20 kg a vyšší, a glomerulární filtrací  $> 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ , dostávali pacienti vážící  $< 50 \text{ kg}$  buď 0,625 mg, 2,5 mg nebo 20 mg enalapril-maleinátu denně a pacienti vážící  $\geq 50 \text{ kg}$  dostávali buď 1,25 mg, 5 nebo 40 mg enalapril-maleinátu denně. Podávání enalapril-maleinátu jednou denně snížilo minimální hodnotu krevního tlaku v závislosti na dávce. Na dávce závislá antihypertenzní účinnost enalapril-maleinátu byla neměnná ve všech podskupinách (věk, Tannerovo stádium, pohlaví, rasa). Zdálo se však, že nejnižší zkoušené dávky, 0,625 mg a 1,25 mg, což odpovídá průměrné hodnotě 0,02 mg/kg jednou denně, jednotnou antihypertenzní účinnost nevykazuje. Maximální hodnocená dávka byla 0,58 mg/kg (až 40 mg) jednou denně. Profil nežádoucích účinků u dětských pacientů se nelišil od profilu zjištěného u dospělých pacientů.

#### Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

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*

Perorálně podaný enalapril je rychle absorbován, přičemž maximálních koncentrací enalaprilu v séru se dosahuje během jedné hodiny. Soudě podle přítomnosti v moči se z perorálně podané tablety vstřebá přibližně 60 % enalaprilu. Vstřebávání perorálně podaného enalaprilu není přítomností potravy v gastrointestinálním traktu ovlivněno.

Po absorpci je perorální enalapril rychle a rozsáhle hydrolyzován na enalaprilát, silný inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu. Vrchol sérových koncentrací enalaprilátu nastává asi za 4 hodiny po perorální dávce enalaprilu v tabletě. Efektivní poločas k akumulaci enalaprilátu při mnohonásobných dávkách perorálního enalaprilu je 11 hodin. U jedinců s normální renální funkcí byly sérové koncentrace enalaprilátu v ustáleném stavu dosaženy po 4 dnech léčby.

### *Distribuce*

V rozmezí koncentrací, které jsou terapeuticky relevantní, nepřevyšuje vazba enalaprilátu na bílkoviny krevní plazmy 60 %.

### *Biotransformace*

Kromě přeměny na enalaprilát není zaznamenán významný metabolismus enalaprilu.

### *Eliminace*

Vylučování enalaprilátu je primárně ledvinami. Hlavní složky v moči jsou enalaprilát (asi 40 % dávky) a intaktní enalapril (asi 20 % dávky).

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s renální nedostatečností je expozice enalaprilu a enalaprilátu zvýšená. Po podání 5 mg jednou denně byla u pacientů s lehkou až středně těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu 40-60 ml/min.) hodnota plochy pod křivkou (AUC) enalaprilátu v ustáleném stavu přibližně dvojnásobně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Při těžké poruše renálních funkcí (clearance kreatininu  $\leq 30$  ml/min.) se hodnota AUC zvýšila přibližně 8násobně. Účinný poločas enalaprilátu po opakovaných dávkách enalaprilu u je při tomto stupni renální nedostatečnosti prodloužen a dosažení ustáleného stavu se zpožďuje (viz bod 4.2).

Enalaprilát může být odstraněn z celkového oběhu hemodialýzou. Clearance dialýzy je 62 ml/min.

### *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.

### Pediatrická populace

Farmakokinetická studie s opakovanými dávkami byla provedena u 40 dětí obojího pohlaví s hypertenzí ve věku 2 měsíce až  $\leq 16$  let po každodenním perorálním podávání enalapril-maleinátu ve výši 0,07 až 0,14 mg/kg. Ve farmakokinetice enalaprilátu u dětí nebyly ve srovnání s dříve získanými údaji u dospělých zjištěny žádné větší rozdíly. Data ukazují zvýšení AUC (normalizované na dávku na tělesnou hmotnost) s přibývajícím věkem; zvýšení AUC však není přítomno po normalizování dat na plochu tělesného povrchu. V ustáleném stavu byl průměrný účinný poločas pro akumulaci enalaprilátu 14 hodin.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity naznačují, že enalapril-maleinát nemá žádné účinky na plodnost a reprodukční funkci u potkanů a že není teratogenní. Ve studii, v níž potkaní samičky dostávaly dávky od doby před pářením a po celou dobu gestace, došlo během kojení ke zvýšenému úmrtí potkaních mláďat. Bylo zjištěno, že látka prochází placentou a vylučuje se do mléka. Bylo zjištěno, že inhibitory ACE, pokud se podají ve druhém nebo třetím trimestru, jsou jako skupina fetotoxické (vyvolávají poškození a/nebo smrt plodu).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Enap 2,5 mg: monohydrát laktosy, hyprolosa, hydrogenuhličitan sodný, kukuřičný škrob, mastek, magnesium-stearát.

Enap 5 mg: monohydrát laktosy, hyprolosa, hydrogenuhličitan sodný, kukuřičný škrob, mastek, magnesium-stearát.

Enap 10 mg: monohydrát laktosy, hydrogenuhličitan sodný, kukuřičný škrob, mastek, magnesium-stearát, červený oxid železitý.

Enap 20 mg: monohydrát laktosy, hydrogenuhličitan sodný, kukuřičný škrob, mastek, magnesium-stearát, červený oxid železitý, žlutý oxid železitý.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA-Al-PVC/Al blistr, krabička.

### **Velikost balení:**

Enap 5 mg, 10 mg, 20 mg: 20, 30 a 100 tablet

Enap 2,5 mg: 30 a 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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**

Enap 2,5 mg: 58/484/00-C

Enap 5 mg: 58/053/91-A/C

Enap 10 mg: 58/053/91-B/C

Enap 20 mg: 58/053/91-C/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Enap 2,5 mg:

Datum první registrace: 4. 10. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 5. 2015

Enap 5 mg, 10 mg, 20 mg:

Datum první registrace: 15. 11. 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 1. 2007

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 6. 2025

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