

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Enap 2,5
Enap 5
Enap 10
Enap 20
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2,5 mg; 5 mg; 10 mg alebo 20 mg enalaprilium-maleinátu.

Pomocné látky so známym účinkom:
monohydrát laktózy

Enap 2,5 mg obsahuje 64,90 mg monohydrátu laktózy.
Enap 5 mg obsahuje 129,80 mg monohydrátu laktózy.
Enap 10 mg obsahuje 124,60 mg monohydrátu laktózy.
Enap 20 mg obsahuje 117,80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Enap 2,5: biele okrúhle bikonvexné tablety so skosenými hranami.

Enap 5: biele okrúhle ploché tablety so skosenými hranami s deliacou ryhou na jednej strane.

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Enap 10: červenohnedé okrúhle ploché tablety so skosenými hranami s deliacou ryhou na jednej strane a jednotlivými bielymi alebo tmavočervenými škvrkami na povrchu a vnútri tabliet. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Enap 20: svetlooranžové okrúhle ploché tablety so skosenými hranami s deliacou ryhou na jednej strane a jednotlivými bielymi alebo tmavšími hnedočervenými škvrkami na povrchu a vnútri tabliet. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek je určený na liečbu všetkých stupňov esenciálnej hypertenzie, renovaskulárnej hypertenzie a všetkých stupňov srdcového zlyhania.

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním je Enap indikovaný aj na zlepšenie prežitia, spomalenie progresie srdcového zlyhania, zníženie hospitalizácie pre srdcové zlyhanie.

Prevenia symptomatického srdcového zlyhania

U asymptomatických pacientov s dysfunkciou ľavej komory je Enap indikovaný na spomalenie vývoja symptomatického srdcového zlyhania, zníženie hospitalizácie pre srdcové zlyhanie.

Pri prevencii koronárnych ischemických príhod u pacientov s dysfunkciou ľavej komory je indikovaný na zníženie incidencie infarktu myokardu a zníženie hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie: Dávkovanie enalaprilu sa určuje podľa stavu pacienta a jeho potrieb. Podľa možnosti majú pacienti prerušiť diuretickú liečbu (alebo redukovať dávku diuretík) alebo zvýšiť užívanie soli aspoň dva až tri dni pred začatím liečby enalaprilom. Odporúča sa lekárske dohľad po prvej dávke a časté sledovanie krvného tlaku v priebehu prvých niekoľko hodín po podaní. U pacientov s vysokým rizikom hypotenzie po prvej dávke sa odporúča podať prvú dávku v nemocnici a tam ho pozorne sledovať aspoň 5 hodín. V tom čase má ležať na chrbte. Liečba Enapom si vyžaduje pravidelné lekárske kontroly, najmä na začiatku liečby a/alebo v čase nastavovania na optimálnu dávku. Lekár určí frekvenciu kontrol.

Esenciálna hypertenzia:

Počiatková dávka je obvyčajne 10 až 20 mg denne v jednej dávke. Pri miernej hypertenzii je odporúčaná počiatková dávka 10 mg denne. Obvyklá udržiavacia dávka je 20 mg jedenkrát denne. Úprava dávky závisí od dosiahnutého zníženia krvného tlaku. Maximálna udržiavacia dávka je 40 mg denne.

Renovaskulárna hypertenzia:

Terapia sa začína nižšou úvodnou dávkou (napr. 5 mg alebo menej). Dávkovanie sa potom upraví podľa odozvy a potrieb pacienta. U väčšiny pacientov je dostačujúca dávka 20 mg jedenkrát denne. Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí boli nedávno liečení diuretikami (pozri ďalší odsek).

Súbežná diuretická liečba pri hypertenzii: možnosť vzniku symptomatickej hypotenzie je pravdepodobnejšia u pacientov, ktorí užívajú diuretiká. Preto sa pred začatím liečby Enapom odporúča diuretiká na 2-3 dni vysadiť alebo začať liečbu nízkou dávkou Enapu (5 mg alebo menej). Dávkovanie sa potom upraví podľa potrieb pacienta.

Dávkovanie pri renálnej insuficiencii:

<i>Stav obličiek</i>	<i>Klírens kreatinínu ml/min</i>	<i>Počiatková dávka mg/deň</i>
<i>Mierna porucha funkcie</i>	<i>> 30 - < 80 ml /min</i>	<i>5 – 10 mg</i>
<i>Stredne ťažká porucha funkcie</i>	<i>> 10 - ≤ 30 ml /min</i>	<i>2,5 – 5 mg</i>
<i>Ťažká porucha funkcie Títo pacienti sú obvykle na dialýze*</i>	<i>≤ 10 ml /min</i>	<i>2,5 mg v dňoch dialýzy **</i>

* pozri Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní – Hemodialyzovaní pacienti

** enalaprilát je dialyzovateľný. Dávkovanie v dňoch bez dialýzy lekár bude postupne upravovať dávku na základe výšky krvného tlaku.

Liečba kongestívneho srdcového zlyhania: odporúčaná úvodná dávka je 2,5 mg v jednej dávke. Dávka Enapu sa môže pomaly zvyšovať, pokiaľ sa nedosiahne maximálny klinický účinok, zvyčajne po 2 až 4 týždňoch. Udržiavacia dávka je zvyčajne 2,5 až 10 mg podávaných dva razy denne. Maximálna udržiavacia dávka je 20 mg dva razy denne.

Liečba asymptomatickej dysfunkcie ľavej komory:

Odporúčaná úvodná dávka je 2,5 mg dva razy denne. Úprava dávky závisí od tolerancie lieku. Zvyčajná udržiavacia dávka je 10 mg dva razy denne.

Pacienti na hemodialýze: v deň dialýzy pacient užije 2,5 mg, ostatné dni sa dávka enalaprilu upraví podľa krvného tlaku.

Spôsob podávania

Tablety sa prehltnú celé a zapijú tekutinou. Môžu sa užiť pred, počas alebo po jedle. Majú sa užívať

pravidelne v rovnakú dennú dobu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Enalapril je kontraindikovaný u pacientov s výskytom angioneurotického edému počas liečby inými inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu v anamnéze, alebo s výskytom angioneurotického edému v minulosti, u pacientov s anamnézou hereditárneho alebo idiopatického angioedému, u pacientov s porfýriou a v druhom a treťom trimestri gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné používanie Enapu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

Súbežná liečba sakubitriľom/valsartanom. Liečba Enapom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia s klinickými dôsledkami (v rozsahu od vertiga a nauzey až po akútne renálne zlyhanie, mŕtvicu alebo infarkt myokardu a/alebo smrť) sa môže vyskytnúť niekoľko hodín po podaní prvej dávky najmä u pacientov v hyponatriémii alebo u hypovolemických pacientov, ktorých stav je dôsledkom liečby vysokými dávkami diuretík alebo hemodialýzy.

Pacientmi so zvýšeným rizikom hypotenzie po prvej dávke sú pacienti so zlyhaním srdca (s renálnym zlyhaním alebo bez renálneho zlyhania) s hyponatriémiou, pacienti liečení vysokými dávkami diuretík a pacienti, ktorým bola zvýšená dávka diuretík pred začatím liečby enalaprilom, pacienti s intenzívnou diurézou alebo závažnými stratami tekutín alebo soli (neslaná diéta, hnačka, vracanie). Hypotenzia po prvej dávke môže byť nebezpečná tiež pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením u starších pacientov.

Hypotenzia a jej závažné dôsledky sú zriedkavé a prechodné. Dá sa im predísť prerušením liečby diuretikami a neslané diéty pred začatím liečby Enapom, ak je to možné. U ostatných spomínaných stavov alebo ak sa nedá liečba diuretikami prerušiť, sa odporúča začať liečbu enalaprilom s najnižšími dávkami (2,5 mg).

Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient sa uloží do ležiacej polohy s nižšie položenou hlavou. V prípade potreby sa upraví plazmatický objem intravenóznou infúziou fyziologického roztoku (0,9 % roztok NaCl).

Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pre liečbu enalaprilom. Po úprave objemu plazmy a kontroly krvného tlaku pacient zvyčajne toleruje jednotlivé dávky dobre.

Ak je symptomatická hypotenzia rekurentná, buď sa upraví dávka alebo sa preruší liečba Enapom.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie sa môže objaviť prechodná porucha obličkovej funkcie alebo dokonca akútne obličkové zlyhanie pre vazodilatáciu eferentných arteriál glomerulu. U pacientov s arteriálnou stenózou solitárnej obličky sa môže objaviť prechodná porucha obličkovej funkcie alebo dokonca akútne obličkové zlyhanie. Preto musia byť monitorované renálne funkcie pred liečbou a počas nej. Pacienti s dokázanou alebo suspektnou renovaskulárnou hypertenziou musia byť liečení skúsenými odborníkmi.

Enap sa musí užívať s opatnosťou u pacientov s hemodynamicky významnou aortálnou stenózou

alebo inou stenózou vo výstupe ľavej komory s generalizovanou aterosklerózou pre riziko hypotenzie a u pacientov so srdcovou, cerebrálnou a renálnou ischémiou. Pacienti s periférnym obštrukčným ochorením ciev alebo generalizovanou aterosklerózou môžu tiež mať renovaskulárne ochorenie, preto je pri ich liečbe potrebná zvýšená opatrnosť a liečba sa musí vždy začať s najnižšími dávkami enalaprilu.

Počas liečby enalaprilom sa môže zvýšiť sérová hladina draslíka, najmä u pacientov s chronickým obličkovým zlyhaním, cukrovkou, u pacientov, ktorí súčasne užívajú draslík-šetriace diuretiká (spironolaktón, amilorid, triamterén) alebo náhrady draslíka a/alebo soli obsahujúce draslík. Preto sa Súčasné užívanie Enapu a týchto liekov neodporúča.

Hypersenzitivita/angioneurotický edém

Počas liečby Enapom sa môže vyskytnúť Angioedém tváre a krku, jazyka, hlasiviek, hrdla a končatín. Ak sa objaví, je zvyčajne dostačujúce prerušiť liečbu a monitorovať pacientov stav, pokiaľ symptómy neustúpia. Angioedém tváre, pier, krku a končatín zvyčajne ustúpi bez liečby, antihistaminiká môžu byť užitočné pri zmiernení symptómov. Angioedém jazyka, hlasiviek a hrdla sa musí okamžite liečiť adrenalinom (0,3 ml až 0,5 ml roztoku adrenalínu riedeného 1:1 000 podať subkutánne) a udržiavať prechodné dýchacie cesty intubáciou a ak je potrebné laryngotómiou.

U černochovo užívajúcich ACE inhibítory bola hlásená vyššia incidencia angioedému v porovnaní s inými rasami.

Pacienti s angioedémom v anamnéze, ktorý nesúvisel s liečbou ACE inhibítormi, môžu mať zvýšené riziko angioedému pri užívaní ACE inhibítorov (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky enalaprilu. Liečba enalaprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku vzniku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Operácia/anestézia

Pacientom podstupujúcim chirurgické zákroky, ktorí dostávajú počas anestézie látky spôsobujúce hypotenziu, enalapril blokuje tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Ak sa spozoruje hypotenzia, vzniknutá pravdepodobne týmto mechanizmom, koriguje sa zvýšením objemu.

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Uvádzajú sa taktiež správy o Anafylaktických reakciách u pacientov, ktorí boli liečení enalaprilom a súčasne dostávali imunoterapiu (*desenzibilizáciu*) včelím jedom. Preto pacienti liečení Enapom nesmú podstúpiť desenzibilizáciu včelím alebo osím jedom. Pred začatím desenzibilizácie sa musí Enap vysadiť a nahradiť iným antihypertenzívom.

Hemodialyzovaní pacienti

Existuje niekoľko správ o nebezpečných anafylaktických reakciách (opuch tváre, začervenanie hypotenzia a dyspnoe) u pacientov, ktorí dostávali ACE inhibítory počas hemodialýzy na polyakrylonitrilových membránach alebo počas aferézy absorpciou na dextrán sulfát. Preto sa počas liečby enalaprilom odporúča výber inej hemodialyzačnej membrány alebo použitie alternatívnej medikamentózne liečby.

Kašeľ

v súvislosti s použitím ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Tento kašeľ je charakterizovaný ako neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po prerušení liečby. Túto skutočnosť treba brať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike kašľa.

Hladiny draslíka v sére

Inhibitory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. K pacientom, u ktorých hrozí vznik hyperkaliémie, patria jedinci s obličkovou nedostatočnosťou, so zhoršenou renálnou funkciou, starší jedinci (> 70 rokov), s *diabetom mellitus*, s pridruženými udalosťami, najmä dehydratáciou, akútnou srdcovou dekompenzáciou, metabolickou acidózou alebo pacienti so súbežným užívaním draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktónu, eplerenónu, triamterénu alebo amiloridu), výživových doplnkov s obsahom draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka, ako aj pacienti užívajúci iné lieky, ktoré sú spojené so zvýšením draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Užívanie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy i fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibitory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Znížené renálne funkcie

Na začiatku liečby ACE inhibítormi môže dôjsť u niektorých pacientov k zhoršeniu renálnych funkcií, dokonca až k akútnemu renálnemu zlyhaniu, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Pacienti s renálnou insuficienciou môžu potrebovať redukované a/alebo menej časté dávky Enapu (pozri časť 4.2). U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky sa pozorovalo zvýšenie urey a kreatinínu v sére, ktoré bolo po vysadení liečby zvyčajne reverzibilné. To je pravdepodobné najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Účinnosť a bezpečnosť Enapu v liečbe detí nebola doteraz stanovená. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Gravidita

ACE Inhibítory sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ sa nepovažuje pokračovanie liečby ACE inhibítormi za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú byť prevedené na iný typ antihypertenznej liečby, ktorej bezpečnosť pri použití v gravidite je známa. Ak sa už gravidita diagnostikuje, liečba ACE inhibítormi má byť okamžite prerušená a pacientke má byť ordinovaný iný terapeutický režim (pozri časti 4.3 a 4.6).

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pacienti sa majú počas liečby Enapom vyvarovať konzumácie alkoholických nápojov, pretože alkohol zosilňuje účinok Enapu a redukcii krvného tlaku.

Súbežné užívanie enalaprilu a diuretík má synergický efekt na zníženie krvného tlaku. U niektorých pacientov došlo k miernemu prechodnému zvýšeniu urey a kreatinínu v sére, ak sa Enap užíval súbežne s diuretikom. Toto si môže vyžadovať zníženie dávkovania a/alebo vysadenie diuretika a/alebo vysadenie Enapu.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Súbežné užívanie enalaprilu a srdcových glykozidov, betablokátorov, metyldopy, nitrátov, blokátorov kalcia, hydralazínu alebo prazosínu má mierny synergický účinok.

Súbežné užívanie enalaprilu a lítia znižuje klírens lítia a môže viesť k lítiovej intoxikácii. Koncentrácia lítia v sére sa musí počas liečby monitorovať a dávka upravovať. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu enalaprilu a lítia, ak je to možné.

Súbežné užívanie enalaprilu a nesteroidových protizápalových liekov a analgetík (pre inhibíciu syntézy prostaglandínov) môže znížiť účinok Enapu a zvýšiť riziko poruchy renálnych funkcií a/alebo srdcového zlyhania.

V literatúre boli uvedené dva prípady akútneho renálneho zlyhania po transplantácii obličiek. Pacienti dostávali súbežne enalapril a cyklosporín. Predpokladá sa, že akútne renálne zlyhanie bolo následkom zníženia krvného prietoku obličkami, spôsobené cyklosporínom a znížením glomerulárnej filtrácie spôsobenej enalaprilom. Preto je potrebná opatrnosť, ak sa enalapril a cyklosporín užívajú súbežne.

Enap môže skrátiť biologický polčas teofylínu.

Ukázalo sa, že cimetidín predlžuje biologický polčas Enapu.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených enalaprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní enalaprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie enalaprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Podávanie ACE inhibítorov sa neodporúča v prvom trimestri tehotenstva (pozri časť 4.4).

Podávanie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, avšak malý vzostup rizika nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa nepovažuje pokračovanie liečby ACE inhibítormi za nevyhnutné, pacientky plánujúce tehotenstvo majú byť prevedené na iný typ antihypertenznej liečby, ktorej bezpečnosť pri použití v tehotenstve je známa. Ak je už tehotenstvo diagnostikované, liečba ACE inhibítormi má byť okamžite prerušená a pacientke má byť ordinovaný iný terapeutický režim.

O expozícii ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra je známe, že môžu indukovať u ľudí

fetotoxicitu (pokles renálnych funkcií, oligohydranión, retardácia osifikácie lebky) a novorodeneckú toxicitu (obličkové zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3). Ak sa u matky vyskytne oligohydranión, pravdepodobne ako prejav zníženej funkcie obličiek plodu, môže mať za následok kontraktúru končatín, kraniofaciálne deformácie a hypoplastický vývoj pľúc u plodu.

Ak sa expozícia ACE inhibítorom vyskytovala od druhého trimestra tehotenstva, odporúča sa ultrazvuková kontrola obličiek a lebky.

Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť prísne sledované pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Obmedzené farmakokinetické dáta poukazujú na veľmi nízku koncentráciu v materskom mlieku (pozri časť 5.2). Aj keď sa tieto koncentrácie zdajú byť klinicky nevýznamné, používanie Enapu sa neodporúča počas dojčenia predčasne narodených detí a v prvých týždňoch po narodení z dôvodu hypotetického rizika vplyvu na kardiovaskulárny systém a obličky a pre nedostatok klinických skúseností. V prípade starších detí sa môže zvažovať podávanie Enapu dojčiacim matkám, ak je táto liečba pre matku nevyhnutná a dieťa je sledované z dôvodu možného výskytu nežiaducich účinkov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť u niektorých pacientov, najmä na začiatku liečby, prechodne ovplyvnená v dôsledku výrazného zníženia krvného tlaku a únavy.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s enalaprilom sú kategorizované nasledovne:

- veľmi časté ($>1/10$)
- časté ($>1/100$ až $<1/10$)
- menej časté ($>1/1000$ až $<1/100$)
- zriedkavé ($>1/10\,000$ až $<1/1000$)
- veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$) vrátane jednotlivých hlásení

Počas užívania Enapu sú Nežiaduce účinky zvyčajne mierne a prechodné a nevyžadujú si prerušenie liečby. Po prerušení liečby sú väčšinou reverzibilné a zvyčajne sa nevratia pri opakovanej liečbe. V kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt nežiaducich účinkov enalaprilu (okrem tých, ktoré vychádzajú z farmakodynamického účinku) porovnateľný s výskytom nežiaducich účinkov placeba. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú neproduktívny kašeľ, závrat, točenie hlavy, bolesť hlavy, únava a slabosť.

Zriedkavo sa môže objaviť hypotenzia, ortostatická hypotenzia, synkopa, nevoľnosť, hnačka, svalové kŕče, kožné vyrážky, renálna insuficiencia a oligúria.

Veľmi zriedkavo sa môžu objaviť reakcie z precitlivenosti (angioedém, fotosenzitivita) a zmena chuti alebo zmena hlasu.

Môžu sa tiež prejaviť neutropénia, trombocytopénia, depresia kostnej drene alebo agranulocytóza.

Preto sa počas liečby Enapom odporúča pravidelné monitorovanie krvného obrazu.

U pacientov s chronickým renálnym zlyhaním alebo u tých, ktorí sa podrobili transplantácii bolo po dlhodobom užívaní enalaprilu pozorované 10 až 15 % zníženie koncentrácie hemoglobínu. Je to výsledok inhibície tvorby renálneho erytropoetínu.

Počas liečby Enapom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky: proteinúria, zvýšenie koncentrácie urey, kreatinínu, draslíka, bilirubínu v sére, hepatálnych enzýmov alebo zníženie sérovej koncentrácie sodíka alebo hemoglobínu a hematokritu.

Nežiaduce účinky zaznamenané počas klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh sú rozdelené podľa orgánových systémov a uvedené v poradí klesajúcej frekvencie.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: anafylaktické reakcie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: infarkt myokardu alebo porážka (po nadmernej hypotenzii u rizikových pacientov), poruchy srdcového rytmu, angína pectoris, palpitácie, Raynaudov fenomén.

Poruchy gastrointestinálneho traktu: ileus, pankreatitída, bolesti brucha, vracanie, dyspepsia, zápcha, anorexia, glositída, stomatitída, sucho v ústach.

Poruchy pečene a žľových ciest: pečeňová nedostatočnosť, hepatocelulárna alebo cholestatická hepatitída, žltáčka.

Poruchy krvi a lymfatického systému: neutropénia, trombocytopénia, depresia kostnej drene, anémia, agranulocytóza, eozinofília, inhibícia agregácie krvných doštičiek.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: svalové kŕče.

Poruchy nervového systému: vertigo, konfúzia, ataxia, nepokoj, periférna neuropatia (parestézia, dysestézia), zmeny chuti, strata čuchu.

Psychické poruchy: depresia, somnolencia, insomnia, abnormálne sny.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: bronchospazmus, dyspnoe, pneumónia, bronchitída, kašeľ, upchatý nos, výtok z nosa, sucho v hrdle, chrapľavosť, astma, zápal horných dýchacích ciest, pľúcna infiltrácia.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: exfoliatívna dermatitída, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov – Johnsonov syndróm, pemfigus, pásový opar, multiformný erytém, urtikária, pruritus, alopecia, začervenanie, potenie, fotosenzitivita.

Poruchy oka: neostre videnie, konjunktivitída, sucho v očiach, slzenie.

Poruchy ucha a labyrintu: tinnitus, hluchota.

Poruchy obličiek a močových ciest: renálna insuficiencia, oligúria, močové infekcie, bolesť v oblasti obličiek.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: gynekomastia, impotencia.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia: zriedkavo zvýšenie urey v krvi a kreatinínu v sére, zvýšenie pečeňových enzýmov a/alebo bilirubínu v sére. Tieto zmeny sú zvyčajne reverzibilné. Vyskytla sa tiež hyperkaliémia, hyponatriémia, zníženie hemoglobínu a hematokritu, neutropénia, trombocytopénia, útlm kostnej drene, agranulocytóza.

Bol zaznamenaný komplex symptómov, zahŕňajúci niektoré alebo všetky z nasledovných príznakov: horúčka, serozitída, vaskulitída, myalgia, artralgia/artritída, pozitívne ANA, zvýšená sedimentácia erytrocytov, leukocytóza, eozinofília, fotosenzitivita, exantém alebo iné dermatologické prejavy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Hlavným dôsledkom predávkovania je hypotenzia. Ak sa vyskytne hypotenzia, uložte pacienta do ležiacej polohy s nižšie položenou hlavou. V prípade potreby sa môže korigovať plazmatický objem infúziou fyziologického roztoku 0,9 % NaCl.

Intoxikácia: boli popísané dva prípady úmyselného predávkovania (intoxikácia 225 mg a 440 mg).

V oboch prípadoch bola hypotenzia hlavným symptómom. Bola liečená infúziou 0,9 % roztoku NaCl. Oba pacienti boli zachránení.

Liečba

V prípade požitia väčšieho množstva tabliet sa odporúča okamžitý výplach žalúdka (ak od požitia uplynul krátky čas), podanie aktívneho uhlia. Je potrebné sledovanie krvného tlaku, respirácie, sérových hladín urey, kreatinínu a kália a diurézy. Hypotenzia sa lieči podaním infúzie 0,9 % roztoku NaCl a v prípade potreby aj infúziou angiotenzínu II.

V ťažších prípadoch sa enalapril sa môže odstrániť z krvného obehu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, samotné,
ATC kód: C09AA02

Mechanizmus účinku

Enalapril je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Enalapril je prekursor, látka ktorá sa stáva aktívnou po metabolickej aktivácii na enalaprilát, ktorý je účinným inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Inhibícia angiotenzín konvertujúceho enzýmu spôsobuje redukciu koncentrácie angiotenzínu II, zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity a redukcie sekrécie aldosterónu. Antihypertenzný a hemodynamický účinok Enapu u pacientov so zvýšeným krvným tlakom spočíva v dilatácii rezistentných ciev a redukcii systémovej periférnej rezistencie, čo postupne redukuje krvný tlak. Srdcový pulz a minútový objem zvyčajne zostávajú nezmenené.

U pacientov s hypertenziou enalapril redukuje krvný tlak o 15 až 20 % po 6 až 8 hodinách. Účinok enalaprilu zvyčajne pretrváva do 24 hodín, čo umožňuje dávkovanie jedenkrát alebo dvakrát denne. Optimálny terapeutický účinok na krvný tlak sa dosahuje po niekoľkých týždňoch liečby. Prerušenie liečby enalaprilom nespôsobuje bezprostredné zvýšenie krvného tlaku.

Farmakodynamické účinky

Podávanie tabliet Enapu, ktoré sú pacientom so srdcovým zlyhaním zvyčajne podávané s digoxínom a diuretikami, zlepšuje hemodynamiku a inhibuje neurohormonálny účinok aktivácie systému renín-angiotenzín. Enap redukuje venózný preload a afterload, čiže uvoľňuje komoru, znižuje ventrikulárnu hypertrofiu a expanziu kolagénu a predchádza poškodeniu myokardiálnych buniek. Enap redukuje srdcovú frekvenciu a znižuje vtok, čím zlepšuje koronárnu hemodynamiku, redukuje spotrebu kyslíka v myokardiálnych bunkách, následkom čoho sa znižuje vnímavosť srdca na ischemiu a redukuje sa frekvencia a nebezpečenstvo ventrikulárnych arytmií.

Terapeutický hemodynamický účinok enalaprilu sa zvyčajne spozoruje 2 hodiny po užití a pretrváva do 12 hodín. Maximálny klinický účinok sa zvyčajne pozoruje po 2 až 4 týždňoch. Enalapril sa zvyčajne podáva dvakrát denne pacientom so srdcovým zlyhaním a normálnymi renálnymi funkciami. Dlhodobé účinky liečby Enapom sú: menej výrazné prejavy symptómov, zvýšená tolerancia cvičenia, menšia potreba hospitalizácie, lepšia kvalita života a dlhší život (zlepšené prežívanie).

Zo všetkých liekov, používaných na liečbu hypertenzie sú ACE inhibítory najúčinnnejšie aj pre ich vplyv na obličky. Enap redukuje renovaskulárnu rezistenciu, zlepšuje krvnú cirkuláciu v obličkách, glomerulárnu filtráciu, exkréciu sodíka a vody, chráni draslík, redukuje vylučovanie proteínov a akumuláciu makromolekúl v mezangiu, čím predchádza poškodeniu mezangia a rozvoju glomerulosklerózy. Takto udržuje a dokonca zlepšuje renálne funkcie a spomaľuje rozvoj chronických progresívnych renálnych ochorení taktiež u pacientov, ktorí nemajú doposiaľ rozvinutú hypertenziu. Všetky tieto účinky spolu zlepšujú kvalitu života a znižujú mortalitu. pri renálnom zlyhaní je vylučovanie enalaprilu spomalené, čo môže viesť k jeho akumulácii. Adekvátnym opatrením je redukcia dávky Enapu, nie predĺženie dávkovacieho intervalu. Interval dlhší ako 24 hodín sa neodporúča pre možnosť spôsobenia veľkých výkyvov v sérových koncentráciách enalaprilu. U pacientov s renálnym zlyhaním sa dávka musí upraviť podľa potreby pacienta a podľa renálnych funkcií (klírens kreatinínu).

Po infarkte myokardu Enap znižuje myokardiálnu nekrózu, zvyšuje metabolizmus a redukuje incidencia arytmií po reperfúzii myokardu, redukuje ventrikulárnu hypertrofiu, expanziu kolagénu a predchádza poškodeniu myokardiálnych buniek. Užívanie enalaprilu po infarkte myokardu môže predísť dysfunkcii ľavej komory a výskytu srdcového zlyhania. Enap má priaznivý vplyv aj na cerebrálnu cirkuláciu u pacientov s hypertenziou a chronickým cerebrovaskulárnym ochorením.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Enalapril sa rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. 60 % lieku sa absorbuje. Absorpcia nezávisí od príjmu potravy. Maximálnu sérovú koncentráciu dosahuje do 1 hodiny. Koncentrácia rýchlo klesne do 4 hodín. Biologický polčas je 2 hodiny.

Biotransformácia

v pečeni sa metabolizuje na aktívnu formu enalaprilát. Maximálnu sérovú koncentráciu dosahuje do 3 až 5 hodín po užití.

Distribúcia

Enalaprilát sa distribuuje takmer do všetkých telesných tkanív, najmä do pľúc, obličiek a krvných ciev, nie sú však dôkazy o prechode terapeutických dávok do mozgu. Distribučný polčas je 4 hodiny. 50 až 60 % lieku sa viaže na sérové proteíny.

Eliminácia

Enalaprilát sa ďalej nemetabolizuje a v 100 % sa vylučuje močom. Vylučovanie je kombináciou glomerulárnej filtrácie a tubulárnej sekrécie. Polčas vylučovania je asi 11 hodín. Obličkový klírens enalaprilu je 18 l/h a enalaprilátu 8,1 až 9,5 l/h.

Enalaprilát prestupuje cez placentárnu bariéru a vylučuje sa do materského mlieka.

Enalaprilát sa môže odstrániť z organizmu hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

Hemodialyzačný klírens enalaprilátu je 38 až 62 ml/min., sérová koncentrácia enalaprilátu po 4-hodinovej hemodialýze sa redukuje o 45 až 57 %.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie enalaprilátu je spomalené u pacientov s poruchou funkcie obličiek, preto je nevyhnutné upraviť dávky podľa funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Starší ľudia

Vylučovanie enalaprilátu môže byť u starších pacientov spomalené aj napriek primeranému klírensu kreatinínu. U týchto pacientov sa liečba začína nízkymi dávkami Enapu a dávka sa upraví podľa klírensu kreatinínu.

Iné osobitné skupiny pacientov

U pacientov so srdcovým zlyhaním sú absorpcia a metabolizmus enalaprilu spomalené, distribučný objem je redukovaný. Možné obličkové poškodenie spomaľuje vylučovanie a liek sa kumuluje v organizme. Preto sa liečba pacientov so srdcovým zlyhaním začína nízkymi dávkami. U pacientov s hepatálnou insuficienciou je metabolizmus enalaprilu spomalený.

Laktácia: Po jednorazovej perorálnej dávke 20 mg 5 ženám po pôrode bola po 4 až 6 hodinách po užití priemerná maximálna hladina enalaprilu v materskom mlieku 1,7 µg/l (rozmedzie od 0,54 do 5,9 µg/l). Priemerná maximálna hladina enalaprilátu bola 1,7 µg/l (rozmedzie od 1,2 do 2,3 µg/l); maximálne koncentrácie sa vyskytovali v rôznych časoch v priebehu 24-hodinového obdobia. Berúc do úvahy údaje o maximálnych koncentráciách enalaprilu v materskom mlieku, odhadovaný maximálny príjem enalaprilu u výlučne dojčených detí má byť asi 0,16 % dávky prerátanej na hmotnosť matky. U žien, ktoré 11 mesiacov užívali perorálne 10 mg enalaprilu boli po 4 hodinách maximálne hladiny enalaprilu v mlieku 2 µg/l a maximálne hladiny enalaprilátu po približne 9 hodinách po užití boli 0,75 µg/l. Celkový objem enalaprilu nameraný počas 24 hodín bol 1,44 µg/l mlieka a enalaprilátu bol 0,63 µg/l mlieka. Hladiny enalaprilátu boli nedetegovateľné (<0,2 g/l) 4 hodín po podaní dávky 5 mg enalaprilu jednej matke a 10 mg dvom matkám; hladiny enalaprilu neboli stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie sa uskutočnili na množstve laboratórnych zvierat a potvrdili nízku toxicitu enalaprilium-maleinátu a enalaprilu po jednotlivých dávkach.

Perorálna LD₅₀ enalaprilu bola viac ako 2 g/kg u myši a potkanov (alebo len málo pod uvedenú dávku), 250 mg/kg u psův a 125 mg/kg u feniek.

LD₅₀ u hlodavcov bola po intraperitoneálnej aplikácii enalaprilátu medzi 300 a 600 mg/kg a viac ako 1 g/kg po subkutánnej aplikácii a okolo 900 mg/kg po intravenózne aplikácii. Enalaprilát nebol toxický po intraperitoneálnej a intravenózne aplikácii u myši. LD₅₀ bola viac ako 7 g/kg resp. viac ako 2 g/kg.

LD₅₀ u potkanov po intraperitoneálnej a intravenózne aplikácii nebola úplne stanovená, ale bola približne viac ako 600 mg/kg.

Toxikologické štúdie zaznamenali nízku toxicitu enalaprilium-maleinátu aj po viacnásobných dávkach. Avšak dlhodobé užívanie vysokých dávok môže vyvolať zmeny renálnych funkcií a zmeny v štruktúre obličiek. Viacnásobná intravenózna a intramuskulárna aplikácia injekcií Enapu (Krka d.d.) nespôsobila systémovú toxicitu. Len u niektorých zvierat bolo výraznejšie poškodenie tkaniva v mieste vpichu injekcie (krvné cievy, svaly) v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Reprodukčné testy ukázali, že enalapril nemá teratogénny účinok.

Fetotoxický účinok testovanej látky bol pozorovaný u rôznych druhov zvierat.

In vivo a *in vitro* testy dokázali, že enalaprilium-maleinát nie je mutagénny. Takisto Nie sú údaje o možnom karcinogénnom účinku lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Enap 2,5:

monohydrát laktózy
hypromelóza

hydrogenuhličitan sodný
kukuričný škrob
mastenec
stearát horečnatý

Enap 5:

monohydrát laktózy
hypromelóza
hydrogenuhličitan sodný
kukuričný škrob
mastenec
stearát horečnatý

Enap 10:

monohydrát laktózy
hydrogenuhličitan sodný
kukuričný škrob
mastenec
stearát horečnatý
červený oxid železitý E172

Enap 20:

monohydrát laktózy
hydrogenuhličitan sodný
kukuričný škrob
mastenec
stearát horečnatý
červený oxid železitý E172
žltý oxid železitý E172

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Alu/PVC blister

Enap 2,5: 20, 30, 60, 100 tabliet

Enap 5: 20, 30, 60, 100 tabliet

Enap 10: 20, 30, 60, 100 tabliet

Enap 20: 20, 30, 60, 100 tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Enap 2,5: 58/0053/91-S
Enap 5: 58/0051/14-S
Enap 10: 58/0052/14-S
Enap 20: 58/0053/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. novembra 1991
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. marca 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025