

Sp.zn. suks41377/2019

a suks21913/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ENAPRIL 5 mg tablety

ENAPRIL 10 mg tablety

ENAPRIL 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje enalaprili maleas 5 mg.

Jedna tableta obsahuje enalaprili maleas 10 mg.

Jedna tableta obsahuje enalaprili maleas 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 129,8 mg monohydrátu laktosy a 0,7 mg (0,030 mmol) sodíku.

Jedna tableta obsahuje 124,6 mg monohydrátu laktosy a 1,4 mg (0,061 mmol) sodíku.

Jedna tableta obsahuje 117,8 mg monohydrátu laktosy a 2,8 mg (0,122 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Enapril 5 mg tablety: bílé, oválné, bikonvexní tablety s půlicí rýhou a vyrytým označením „EN 5“ na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

Enapril 10 mg tablety: červenohnědé, oválné, bikonvexní tablety s půlicí rýhou a vyrytým označením „EN 10“ na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

Enapril 20 mg tablety: oranžové, oválné, bikonvexní tablety s půlicí rýhou a vyrytým označením „EN 20“ na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Enapril je indikován u dospělých pacientů k léčbě:

- všech stupňů esenciální hypertenze
- renální a renovaskulární hypertenze
- srdeční insuficience společně s diuretiky, popř. s digitalisovými kardiotoniky

4.2 Dávkování a způsob podání

Jídlo vstřebávání přípravku Enapril neovlivňuje.

Dávku je nutno individuálně přizpůsobit podle pacientova profilu (viz. bod 4.4) a odpovědi krevního tlaku.

Hypertenze

Počáteční dávka je 5 až maximálně 20 mg podle stupně hypertenze a stavu pacienta (viz dále). Přípravek Enapril se podává jednou denně. Při mírné hypertenzi je doporučená počáteční dávka 5 až 10 mg. U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron (např. renovaskulární hypertenzí, deplecí solí a/nebo objemu, 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 enalapilem vést k objemové depleci a k riziku hypotenze. U těchto pacientů se doporučuje počáteční dávka 5 mg nebo nižší. Pokud to je možné, měla by se terapie diuretiky na 2 až 3 dny před zahájením terapie přípravkem Enapril 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 přípravek Enapril užívá navíc k diuretikům a ve vhodných případech navíc i k digitalisu nebo betablokátorům. Počáteční dávka přípravku Enapril u pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou dysfunkcí levé komory je 2,5 mg a je nutno jí 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 přípravkem Enapril 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. Titraci dávky se doporučuje provádět po dobu 2 až 4 týdnů. Maximální dávka je 40 mg podávaná ve dvou dílčích dávkách.

Doporučená titrace dávky přípravku Enapril u pacientů se srdečním selháním/asymptomatickou dysfunkcí levé komory

Týden	Dávka mg/den
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 přípravkem Enapril, tak i po jejím zahájení (viz bod 4.4), protože byly popsány případy hypotenze

a (vzácněji) následné renální selhání. Je-li to možné, musí se u pacientů léčených diuretiky před zahájením léčby přípravkem Enapril jejich dávka snížit. Rozvoj hypotenze po počáteční dávce přípravku Enapril neznamena, že při dlouhodobé terapii přípravkem Enapril dojde k recidivě hypotenze, a nebrání dalšímu užívání léku. Je nutno sledovat i hodnoty draslíku v séru a renální funkci.

Dávkování při renální insuficienci

Všeobecně by měly být intervaly mezi užitím enalaprilu prodlouženy a/nebo sníženo dávkování.

Clearance kreatininu (CrCL) ml/min	Počáteční dávka mg/den
30 < CrCL < 80 ml/min.	5–10 mg
10 < CrCL ≤ 30 ml/min.	2,5 mg
CrCL ≤ 10 ml/min.	2,5 mg ve dny dialýzy*

*Viz bod 4.4

Enalaprilát je dialyzovatelný. Dávkování v dny bez dialýzy je nutno přizpůsobit podle odpovědi krevního tlaku.

Použití u starších osob

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

Použití u dětí

S podáváním přípravku Enapril pediatrickým pacientům (nad 6 let) s hypertenzí jsou k dispozici jen omezené zkušenosti z klinických hodnocení (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

U pacientů, kteří dokážou 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 ≥ 50 kg. Přípravek Enapril 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 ≥ 50 kg (viz bod 4.4).

Přípravek Enapril se nedoporučuje u novorozenců a u pediatrických pacientů s glomerulární filtrací < 30 ml/min/1,73 m², protože nejsou k dispozici žádné údaje.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE.
- Angioedém v anamnéze v souvislosti s předchozí léčbou inhibitorem ACE.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.

- Souběžné užívání přípravku Enapril s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem / valsartanem. Enapril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Těhotenství (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Symptomatická hypotenze

Symptomatická hypotenze se u nekomplikovaných hypertoniků pozoruje vzácně. U hypertonických pacientů léčených přípravkem Enapril nastává symptomatická hypotenze s větší pravděpodobností u pacientů s deplecí objemu, například při léčbě diuretiky, při omezení soli v dietě, 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 se závažnějším stupněm srdečního selhání, což se odráží používáním vysokých dávek kličkových diuretik, hyponatrémií nebo poruchou renálních funkcí. U těchto pacientů musí být léčba zahájena pod lékařským dohledem a pacienti musí být vždy při úpravě dávkování přípravku Enapril a/nebo diuretika dále pozorně sledováni. Stejná opatření lze aplikovat 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 musí být uložen do polohy vleže a pokud je to nutné, musí dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Přechodná hypotenzní reakce není kontraindikací pro další dávky, které mohou být obvykle podány bez obtíží, pokud již jednou po expanzi objemu došlo k vzestupu krevního tlaku.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může po podání přípravku Enapril 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 přípravek Enapril.

Aortální nebo mitrální stenóza/Hypertrofická kardiomyopatie

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

Porucha renálních funkcí

V případě poruchy renálních funkcí (clearance kreatininu < 80 ml/min) je nutno počáteční dávku enalaprilu upravit podle pacientovy hodnoty clearance kreatininu (viz bod 4.2), a pak podle pacientovy odpovědi na léčbu. Rutinní sledování hodnot draslíku a kreatininu je u těchto pacientů součástí běžné lékařské praxe.

V souvislosti s enalaprilem bylo popsáno selhání ledvin, které se vyskytovalo hlavně u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo základním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie. Pokud se zjistí brzy a je řádně léčeno, je selhání ledvin v souvislosti s terapií enalaprilem obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s hypertenzí bez předchozí zjevné choroby ledvin došlo k vzestupu sérové hladiny močoviny a kreatininu, pokud byl enalapril podán současně s diuretiky. Redukce dávky enalaprilu a/nebo vysazení diuretika a/nebo enalaprilu může být žádoucí. Tato situace by měla vést k úvaze, zda základním onemocněním není stenóza renální arterie (viz bod 4.4 Renovaskulární hypertenze).

Renovaskulární hypertenze

Pokud se pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie do jediné fungující ledviny léčí ACE inhibitory, existuje zvýšené riziko hypotenze a renální nedostatečnosti. Může dojít ke ztrátě renálních funkcí 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 renálních funkcí.

Transplantace ledvin

Pokud se týče podávání přípravku Enapril pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin, je k dispozici málo zkušeností. Proto se léčba přípravkem Enapril nedoporučuje.

Selhání jater

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

Neutropénie/agranulocytóza

U pacientů užívajících ACE inhibitory byly popsány neutropénie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie. U pacientů s normální renální funkcí a bez dalších komplikujících faktorů se neutropénie vyskytuje vzácně. Pacientům s kolagenovou cévní chorobou, pacientům léčeným imunosupresivou, alopurinolem nebo prokainamidem, nebo s kombinací těchto komplikujících faktorů, je nutno enalapril podávat s maximální opatrností, zvláště pokud je již přítomna porucha renálních funkcí. 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 používá, doporučuje se pravidelné monitorování počtu bílých krvinek a pacienty je třeba poučit, aby ohlásili jakoukoli známku infekce.

Hypersenzitivita/angioneurotický edém

U pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, včetně přípravku Enapril, byl popsán angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu. Tento nežádoucí účinek se může objevit kdykoli během léčby. V takových případech musí být přípravek Enapril okamžitě vysazen a musí být zajištěno přiměřené sledování, aby před propuštěním pacienta byla jistota úplného odeznění příznaků. I v těch případech, kdy se jedná pouze o otok jazyka bez respirační tísně, musí být pacienti dlouhodobě pozorováni, protože léčba antihistaminiky a kortikosteroidy nemusí být dostačující.

Velmi vzácně byly popsány případy úmrtí následkem angioedému spojeného s otokem laryngu nebo otokem jazyka. U pacientů s postižením jazyka, glotis nebo hrtanu existuje pravděpodobnost rozvoje obstrukce dýchacích cest, zvláště u jedinců s operací dýchacích cest v anamnéze. V případech, kdy by postižení jazyka, glotis nebo hrtanu mohlo pravděpodobně způsobit obstrukci dýchacích cest, je třeba rychle zahájit vhodnou léčbu, zahrnující subkutánní aplikaci roztoku adrenalinu 1 : 1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a provést opatření k zajištění průchodnosti dýchacích cest.

Uvádí se, že černošští pacienti, jimž byly podávány ACE inhibitory, mají ve srovnání s pacienty jiných ras vyšší incidenci angioedému.

Pacienti angioedémem bez vztahu k terapii ACE inhibitory v anamnéze mohou být při užívání ACE inhibitoru angioedémem více ohroženi (viz také bod 4.3).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekatodrilem, inhibitory mTOR a vildagliptinem

Pacienti podstupující souběžnou léčbu s racekatodrilem, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením dýchání nebo bez něj) (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.

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

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace vůči blanokřídlým

Vzácně byly u pacientů užívajících ACE inhibitory během desenzibilizace jedem blanokřídlých pozorovány život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím se lze vyhnout přechodným vysazením terapie ACE inhibitorem před každou desenzibilizací.

Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL

U pacientů užívajících ACE inhibitory došlo během aferézy lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) síranem dextranu vzácně k rozvoji život ohrožujících anafylaktoidních reakcí. Těmto reakcím se předešlo přechodným přerušením terapie ACE inhibitory před každou aferézou.

Hemodialyzovaní pacienti

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

Hypoglykémie

Diabetičtí pacienti léčení perorálními antidiabetiky nebo inzulinem, kteří zahajují léčbu ACE inhibitorem, musí být poučeni, aby pečlivě sledovali hypoglykémii, zvláště během prvního měsíce kombinovaného užívání. (Viz bod 4.5.).

Kašel

Při používání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Kašel je typicky neproduktivní, trvalý a odeznívá po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitory je třeba vzít v úvahu při diferenciální diagnostice kašle.

Chirurgie/anestezie

U pacientů, podstupujících velký chirurgický zákrok nebo během anestezie za použití látek vyvolávajících hypotenzi, blokuje enalapril tvorbu angiotenzinu II při druhotném kompenzačním uvolnění reninu. Pokud nastane hypotenze, za jejíž příčinu je považován tento mechanismus, lze ji korigovat expanzí objemu.

Hyperkalémie

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. 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 angiotenzinu se ale hyperkalémie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Lithium

Kombinace lithia a enalaprilu se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

Použití u dětí

U dětí s hypertenzí, mladších než 6 let, je k dispozici pouze omezené množství zkušeností s účinností a bezpečností a žádné zkušenosti v jiných indikacích. U dětí ve věku nad 2 měsíce je k dispozici omezené množství farmakokinetických dat (viz také body 4.2, 5.1 a 5.2). Nedoporučuje se podávat přípravek Enapril dětem v jiných indikacích než hypertenze.

Přípravek Enapril se nedoporučuje u novorozenců a u dětských pacientů s glomerulární filtrací $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, protože nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Etnické odlišnosti

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

Laktóza

Přípravek Enapril obsahuje laktózu a proto jej nesmějí užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy-galaktózy. Přípravek Enapril obsahuje méně než 200 mg laktózy na tabletu.

Sodík

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin 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 angiotenzin 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 angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky zvyšující riziko angioedému

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

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

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 hyperkalémie. 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 enaprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Cyklosporin

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

Heparin

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

Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

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

Ostatní antihypertenziva

Současné užívání těchto látek může zesílit hypotenzní účinky enalaprilu. Současné užívání nitroglycerinu a dalších nitrátů nebo dalších vasodilatancí může krevní tlak dále snížit.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin 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 současném podávání lithia a ACE inhibitorů bylo popsáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Současné užívání thiazidových diuretik a ACE inhibitorů může dále zvýšit hladiny lithia a zvýšit riziko toxicity lithia. Užívání enalaprilu 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

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

Nesteroidní antirevmatika

Chronické podávání nesteroidních antirevmatik může snižovat antihypertenzní účinky ACE inhibitorů.

Nesteroidní antirevmatika (včetně inhibitorů COX-2) a ACE inhibitory vykazují aditivní účinek při zvyšování sérového draslíku, což může vést ke zhoršení renálních funkcí. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Vzácně se může vyskytnout akutní selhání ledvin, zvláště u pacientů s oslabenou funkcí ledvin (jako jsou starší osoby nebo pacienti s deplecí objemu, včetně pacientů léčených diuretiky). Pacienty je nutno odpovídajícím způsobem hydratovat, přičemž po zahájení souběžné léčby a pravidelně poté se musí zvážit sledování renálních funkcí.

Zlato

U pacientů léčených injekčním zlatem (aurothio-malát sodný) a ACE inhibitorem, včetně enalaprilu, byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (symptomy zahrnují zarudnutí v obličeji, nauzeu, zvracení a hypotenzi).

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek ACE inhibitorů.

Antidiabetika

Na základě epidemiologických studií se lze domnívat, že současné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzulinů, perorálních hypoglykemik) může mít za následek zvýšený hypoglykemizující účinek s rizikem hypoglykémie. Zdá se, že tento jev se častěji vyskytuje v prvních týdnech kombinační terapie a u pacientů s poruchou renálních funkcí. (Viz body 4.4 a 4.8).

Alkohol

Alkohol potencuje hypotenzní účinek ACE inhibitorů.

Kyselina acetylsalicylová, trombolytika a beta-blokátory

Enalapril lze bez obav podávat současně s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkách), trombolitiky a beta-blokátory.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Enalapril je kontraindikován během těhotenství (viz 4.3 Kontraindikace).

Inhibitory ACE mohou vyvolat fetální a neonatální morbiditu a smrt, jsou-li podávány těhotným ženám. Ve světové literatuře bylo hlášeno několik desítek případů.

Používání inhibitorů ACE během druhého a třetího trimestru těhotenství bylo spojeno s fetální a neonatálním poškozením včetně hypotenze, hypoplázie lebky u novorozence, reverzibilního a ireverzibilního renálního selhání a smrti. Dále byl zaznamenán oligohydramnion, zřejmě v důsledku poruchy renální funkce; v takovém případě je oligohydramnion spojen s kontrakcemi končetin plodu, kraniofaciální deformací a rozvojem hypoplastických plic. Zároveň byl hlášen předčasný porod, retardace nitroděložního růstu a zjevný ductus arteriosus, není však zcela jasné, jestli to bylo způsobeno expozicí inhibitoru ACE. Kromě toho bylo použití inhibitorů ACE v prvním trimestru těhotenství spojeno s potenciálním zvýšením rizika vrozených vad.

Jakmile je těhotenství potvrzeno, inhibitory ACE je zapotřebí co nejdříve vysadit a je třeba pravidelně sledovat vývoj plodu. U žen, které plánují těhotenství, by inhibitory ACE (včetně enalaprilu) neměly být používány. Ženy v plodném věku by měly být informovány o možném riziku a inhibitory ACE (včetně enalaprilu) by měly být podávány až po pečlivé konzultaci a zvážení individuálních rizik a přínosů.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené pro enalapril zahrnují:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), málo 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).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: anémie (včetně aplastické a hemolytické)

Vzácné: neutropénie, snížení hodnoty hemoglobinu, snížení hematokritu, trombocytopenie, agranulocytóza, útlum kostní dřeně, pancytopenie, lymfadenopatie, autoimunitní onemocnění

Endokrinní poruchy:

Není známo: syndrom neodpovídající sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

Poruchy metabolismu a výživy:

Méně časté: hypoglykémie (viz bod 4.4)

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy:

Časté: bolesti hlavy, deprese

Méně časté: zmatenost, ospalost, nespavost, nervozita, parestézie, vertigo

Vzácné: abnormální sny, poruchy spánku

Poruchy oka:

Velmi časté: rozmazané vidění

Srdeční a cévní poruchy:

Velmi časté: závrať

Časté: hypotenze (včetně ortostatické hypotenze), synkopa, bolesti na hrudi, poruchy srdečního rytmu, angina pectoris, tachykardie

Méně časté: ortostatická hypotenze, palpitace, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda*, možná na podkladě nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)

Vzácné: Raynaudův fenomén

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Velmi časté: kašel

Časté: dušnost

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

Vzácné: plicní infiltráty, rýma, alergická alveolitida/eozinofilní pneumonie

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nauzea

Časté: průjem, bolest břicha, změny chuťového vnímání

Méně časté: ileus, pankreatitida, zvracení, dyspepsie, zácpa, anorexie, podrážděný žaludek, sucho v ústech, peptický vřed

Vzácné: stomatitida/aftózní ulcerace, glositida

Velmi vzácné: intestinální angioedém

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: selhání jater, hepatitida – buď 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, svědění, kopřivka, alopecie

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

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

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: renální dysfunkce, selhání ledvin, 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: svalové křeče, návaly horka, malátnost, horečka

Vícenásobná vyšetření:

Časté: hyperkalémie, zvýšení sérových koncentrací kreatininu

Méně časté: zvýšení hladin močoviny v krvi, hyponatrémie

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:

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

O předávkování u lidí jsou k dispozici jen omezené údaje. Dosud hlášenými nejvýznamnějšími projevy předávkování jsou výrazná hypotenze, začínající asi šest hodin po požití tablet, jako průvodní jev blokády systému renin-angiotenzin, a stupor. Mezi symptomy vyskytující se v souvislosti s předávkováním ACE inhibitory může patřit oběhový šok, poruchy rovnováhy elektrolytů, selhání ledvin, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závratě, úzkost a kašel. Po požití 300 mg, respektive 440 mg enalaprilu byly zaznamenány 100-, respektive 200násobně vyšší hladiny enalaprilátu v séru, než jsou obvyklé po terapeutických dávkách.

Doporučená léčba při předávkování zahrnuje podání intravenózní infúze fyziologického roztoku. Pokud dojde k rozvoji hypotenze, je nutno pacienta uložit do protišokové polohy. Lze také zvážit léčbu podáním infúze angiotenzinu II a/nebo intravenózních katecholaminů, pokud jsou k dispozici. Došlo-li k požití před krátkou dobou, podnikněte opatření k odstranění enalapril-maleátu (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: Antihypertenzivum, inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin.

ATC kód: C09AA02

Enapril (enalapril-maleinát) je solí enalaprilu, derivátu dvou aminokyselin L-alaninu a L-prolinu, s kyselinou maleinovou. Angiotenzin-konvertující enzym (ACE) je peptidyl-di-peptidáza, která katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na vazopresoricky účinný angiotenzin II. Po absorpci je enalapril hydrolyzován na enalaprilát, který inhibuje ACE. Inhibice ACE vyústí ve snížení angiotenzinu II v plasmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plasmě (odstraněním negativní zpětné vazby uvolňování reninu) a k poklesu sekrece aldosteronu.

ACE je shodný s kinázou II. Proto může Enapril blokovat také rozpad bradykininu, silně vazopresorického peptidu. Role, kterou tento efekt hraje v terapeutickém působení enalapril-maleinátu, zůstává neobjasněna.

I když se předpokládá, že Enapril snižuje krevní tlak primárně supresí systému renin-angiotenzin-aldosteron, enalapril-maleinát působí antihypertenzně i u pacientů s hypertenzí provázenou nízkou hladinou reninu.

Podávání přípravku Enapril pacientům s hypertenzí způsobuje snížení krevního tlaku v leže i ve stoje, aniž by docházelo k výraznému zvýšení srdeční frekvence.

Symptomatická posturální hypotenze je vzácná. U některých pacientů může nastavení optimálního snížení krevního tlaku vyžadovat několik týdnů léčby. Náhlé vysazení přípravku Enapril nebylo spojeno s rychlým vzestupem krevního tlaku.

Účinná inhibice aktivity ACE se obvykle objevuje 2 až 4 hodiny po perorálním podání jednotlivé dávky enalapril-maleinátu. Nástup antihypertenzního působení byl obvykle pozorován v první hodině, maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo do 4-6 hodin po podání. Délka trvání účinku je závislá na dávce. V doporučených dávkách však bylo prokázáno, že antihypertenzní a hemodynamické působení přetrvávalo alespoň 24 hodin.

U pacientů s esenciální hypertenzí bylo ve studiích hemodynamiky snížení krevního tlaku provázeno snížením periferní arteriální rezistence se zvýšením srdečního výdeje a malými nebo žádnými změnami srdeční frekvence. Po podání přípravku Enapril došlo ke zvýšení průtoku krve ledvinami, glomerulární filtrace nebyla změněna. Zadržování sodíku ani vody nebylo prokázáno. U pacientů s nízkou glomerulární filtrací před léčbou však obvykle došlo k jejímu zvýšení.

U diabetických i nediabetických pacientů s onemocněním ledvin bylo po podání enalaprilu v krátkodobých klinických studiích pozorováno snížení albuminurie a snížení vylučování IgG i celkového proteinu ledvinami.

Při podávání společně s diuretiky thiazidového typu je snížení krevního tlaku přípravkem Enapril minimálně aditivní. Enapril může snižovat nebo zabránit rozvoji hypokalemie indukované thiazidy.

U pacientů se srdečním selháním léčených srdečními glykosidy a diuretiky byla léčba perorálně nebo injekčně podaným enalapril-maleinátem spojena s poklesem periferní rezistence a krevního tlaku. Srdeční výdej se zvýšil, zatímco srdeční frekvence (obvykle zvýšená u pacientů se srdečním selháním) se snížila. Došlo také ke snížení plicního kapilárního tlaku v zaklínění. Námahová tolerance a závažnost srdečního selhání (měřeno podle kritérií New York Heart Association) se zlepšily. Tyto účinky přetrvávaly i při dlouhodobé léčbě.

U pacientů s mírným nebo středně závažným srdečním selháním enalapril zpomalil progresivní dilataci srdce / zbytnění a selhání, což bylo doloženo snížením náplně levé komory na konci diastoly a systoly a zlepšením ejekční frakce. Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (SOLVD Prevention trial) zkoumala populaci s asymptomatickou dysfunkcí levé komory (LVEF < 35%). 4228 pacientů bylo randomizováno k užívání placebo (n = 2117) nebo enalaprilu (n = 2111). Ve skupině užívající placebo mělo 818 pacientů srdeční selhání nebo zemřelo (38,6%) v porovnání s 630 pacienty ze skupiny užívající enalapril (29,8%) (snížení rizika: 29%, 95% CI: 21-36%, $p < 0,001$). 518 pacientů ve skupině užívající placebo (24,5%) a 434 pacientů ve skupině užívající enalapril (20,6%) zemřelo nebo bylo hospitalizováno pro nově vzniklé nebo zhoršené srdeční selhání (snížení rizika: 20%, 95% CI: 9-30%, $p < 0,001$).

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (SOLVD Treatment trial) zkoumala populaci se symptomatickým městnavým srdečním selháním z důvodu systolické dysfunkce (ejekční frakce < 35%). 2569 pacientů užívajících konvenční léčbu srdečního selhání bylo randomizováno do skupiny užívající placebo (n = 1284) nebo enalapril (n = 1285). Ve skupině s placebem bylo 510 úmrtí (39,7%) ve srovnání se 452 úmrtími ve skupině s enalapilem (35,2%) (snížení rizika: 16%, 95% CI: 5-26%, $p = 0,0036$). Ve skupině s placebem bylo 461 úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s 399 úmrtími ve skupině s enalapilem (snížení rizika: 18%, 95% CI: 6-28%, $p < 0,002$), a to zejména vzhledem k poklesu úmrtí na progresivní srdeční selhání (251 ve skupině s placebem vs. 209 ve skupině s enalapilem, snížení rizika: 22%, 95% CI: 6-35%). Pro zhoršení srdečního selhání zemřelo nebo bylo hospitalizováno méně pacientů (736 pacientů ve skupině s placebem a 613 ve skupině s enalapilem) (snížení rizika: 26%, 95% CI: 18-34%, $p < 0,0001$). Celkově ve studii SOLVD enalapril-maleinát snižoval u pacientů s dysfunkcí levé komory 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%, $p < 0,001$).

Zkušenosti s podáváním pediatrickým pacientům s hypertenzí starším 6 let jsou omezené. V klinické studii zahrnující 110 hypertenzních pediatrických pacientů ve věku 6-16 let a tělesnou hmotností ≥ 20 kg a glomerulární filtrací < 30 ml/min / 1,73 m² užívali pacienti vážící méně než 50 kg 0,625, 2,5 nebo 20 mg enalapril-maleinátu denně a pacienti vážící 50 kg a více užívali 1,25, 5 nebo 40 mg enalapril-maleinátu denně. Podávání enalapril-maleinátu jednou denně snižovalo krevní tlak v závislosti na dávce. Závislost antihypertenzního účinku enalaprilu na dávce byla shodná u všech podskupin (věk, Tannerovo stádium, pohlaví, rasa). U nejnižších studovaných dávek 0,625 mg a 1,25 mg, což odpovídá průměru 0,02 mg/kg jednou denně, se však neprokázalo konzistentní antihypertenzní působení. Maximální studovaná dávka byla 0,58 mg/kg (až 40 mg) jednou denně. Profil nežádoucích účinků není u pediatrických pacientů odlišný od profilu pozorovaného u dospělých pacientů.

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 angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 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 angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

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 inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, 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

Perorálně podaný enalapril se rychle absorbuje, maximální koncentrace enalapril-maleinátu v séru se objevují do 1 hodiny. Zkoumáním množství vyloučeného ledvinami bylo zjištěno, že míra absorpce enalapril-maleinátu z tablet odpovídá přibližně 60%. Absorpce perorálně podaného enalapril-maleinátu není ovlivněna přítomností potravy v zažívacím traktu.

Po absorpci je perorálně podaný enalapril-maleinát rychle a rozsáhle hydrolyzován na enalaprilát, což je účinný inhibitor ACE. Maximální koncentrace enalaprilátu se objevují v séru cca 4 hodiny po perorálním podání tablet enalaprilu. Poločas účinku při akumulaci enalaprilátu po opakovaném perorálním podání enalapril-maleinátu je 11 hodin. U jedinců s normální funkcí ledvin bylo steady-state koncentrace enalaprilátu dosaženo po 4 dnech.

Napříč spektrem koncentrací, které jsou terapeuticky relevantní, vazba enalaprilátu na plasmatické bílkoviny nepřekračuje 60%.

Kromě přeměny na enalaprilát nejsou doklady o významném metabolismu enalapril-maleinátu.

Enalaprilát se vylučuje především ledvinami. Hlavními látkami v moči jsou enalaprilát, který tvoří asi 40% dávky, a intaktní enalapril-maleinát (cca 20%).

Poškození ledvin

Pacienti s insuficiencí ledvin jsou působení enalapril-maleinátu a enalaprilátu vystaveni ve zvýšené míře.

U pacientů s mírnou až středně závažnou insuficiencí ledvin (clearance kreatininu 40-60 ml/min), byla po podání 5 mg jednou denně steady-state AUC enalaprilátu přibližně dvakrát vyšší než u pacientů s normálními funkcemi ledvin. Při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu $\leq$ 30 ml/min) byla AUC zvýšena přibližně osmkrát. Poločas účinku enalaprilátu po opakovaném podání enalapril-maleinátu je prodloužen podle stupně insuficience ledvin, steady-state je dosažen se zpožděním.

Enalaprilát může být odstraněn z krevního oběhu hemodialýzou. Dialyzační clearance je 62 ml/min.

Děti a mladiství

Farmakokinetická studie opakovaného podání byla provedena se 40ti hypertenzními pediatrickými pacienty ve věku 2 měsíce až ≤ 16 let při dávkování 0,07 až 0,14 mg/kg enalapril-maleinátu denně. U dětí nebyly ve srovnání s údaji již dříve získanými u dospělých velké rozdíly ve farmakokinetice enalaprilátu. Výsledky naznačují zvyšování AUC (normalizováno na dávku na tělesnou hmotnost) se zvyšujícím se věkem. Avšak růst AUC není pozorován, jsou-li data normalizována na plochu povrchu těla. Ve steady-state byl průměrný poločas účinku při akumulaci enalaprilátu 14 hodin.

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 h. 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 h po užití dávky a maximální koncentrace enalaprilátu 0,75 µg/l devět h po užití dávky. Celkové množství enalaprilu a enalaprilátu v mléce za 24 h bylo 1,44 µg/l a 0,63 µg/l. U jedné matky byla hladina enalaprilátu v mléce nedetekovatelná (<0,2 µg/l) 4 h po jednorázové dávce 5 mg enalaprilu a u dvou matek po dávce 10 mg; hladiny enalaprilu nebyly stanoveny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje z konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenity neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka. Studie reprodukční toxicity prokázaly, že enalapril neovlivňuje u potkanů plodnost ani reprodukci a není teratogenní. Ve studii, ve které samice potkanů byly medikovány před pářením kvůli březosti, se objevila během kojení zvýšená incidence úmrtí potkaních mláďat. Bylo prokázáno, že léčivá látka prostupuje přes placentu a je vylučována do mléka. U ACE inhibitorů jako třídy byla prokázána fetotoxicita (způsobující poškození a/nebo úmrtí plodu) při podávání ve druhém nebo třetím trimestru.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Enapril 5 mg tablety: hyprolosa, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, hydrogenuhličitan sodný, mastek

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

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA-Al-PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30, 50 a 100 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

ENAPRIL 5 mg tablety: 58/140/01-C

ENAPRIL 10 mg tablety: 58/141/01-C

ENAPRIL 20 mg tablety: 58/142/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4.4.2001

Datum posledního prodloužení registrace: 28.2. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 5. 2019