

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Enap H  
10 mg/25 mg tablety  
Enap HL  
10 mg/12,5 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Enapu H obsahuje 10 mg enalaprílium-maleinátu 25 mg hydrochlórtiazidu.  
Každá tableta Enapu HL obsahuje 10 mg enalaprílium-maleinátu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

*Enap H:* Každá tableta obsahuje 120,02 mg monohydrátu laktózy.

*Enap HL:* Každá tableta obsahuje 130,08 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Enap H: žlté okrúhle ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Deliaci ryha neslúži na rozlomenie tablety.

Enap HL: biele okrúhle ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Deliaci ryha neslúži na rozlomenie tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba arteriálnej hypertenzie, pri ktorej sa odporúča kombinovaná terapia.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí

##### Esenciálna hypertenzia

Liečba hypertenzie sa nezačína kombináciou liečiv. Najskôr sa musí určiť adekvátna dávka jednotlivých zložiek. Dávka musí byť upravená každému pacientovi individuálne.

Zvyčajná dávka je jedna tableta alebo dve tablety raz denne. Pacient si musí vybudovať návyk užívať liek pravidelne, prednostne ráno v tú istú hodinu. Ak vynechá tabletu, musí užiť ďalšiu ihneď, ako je to možné okrem prípadu, ak chýba iba pár hodín do nasledujúcej dávky. Vtedy musí počkať a užiť dávku podľa odporúčania dávkovacej schémy. Nikdy nesmie zdvojnásobiť dávku.

Pre väčšinu pacientov je 20 mg (výnimočne 40 mg) enalaprilu alebo 50 mg hydrochlórtiazidu denne dostačujúce, a preto sa neodporúča užívať viac ako 2 tablety Enapu H alebo Enapu HL denne. Ak sa nedosiahne uspokojivá odozva, odporúča sa pridať tretie liečivo alebo zmeniť liečbu.

#### Diuretická liečba

U pacientov, ktorí už užívajú diuretiká, sa odporúča prerušiť liečbu alebo znížiť dávku diuretika najmenej 3 dni pred začatím liečby liekom Enap H alebo Enap HL, aby sa predišlo náhlejšej hypotenzii. Pred začatím liečby sa musí vyšetriť funkcia obličiek.

Dĺžka liečby nie je časovo ohraničená.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pacienti s klírensom kreatinínu vyšším ako 0,5 ml/s alebo kreatinínom v sére menej ako 265  $\mu\text{mol/l}$  (3 mg/100 ml) môžu užívať zvyčajnú dávku Enapu H alebo Enapu HL.

#### Spôsob podávania

Pacient musí prehltnúť tabletu celú, počas jedla alebo po jedle a zapíť tekutinou.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo, na sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- angioedém v anamnéze (angioedém po podaní iných inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu, hereditárny angioedém alebo z iných nevysvetliteľných príčin),
- závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\leq 30$  ml/min),
- anúria,
- stenóza renálnej artérie,
- stav po transplantácii obličiek,
- závažná porucha funkcie pečene,
- primárny hyperaldosteronizmus,
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- súbežné užívanie Enapu H alebo Enapu HL s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- súbežná liečba sakubitriplom/valsartanom. Liečba Enapom H alebo Enapom HL sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### ***Enalaprilium-maleinát – hydrochlórtiazid***

##### Hypotenzia, deplécia vody a nerovnováha elektrolytov

Symptomatická hypotenzia je zriedkavo pozorovaná u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou.

U hypertenzných pacientov užívajúcich enalapril sa symptomatická hypotenzia môže vyskytnúť s väčšou pravdepodobnosťou u pacienta s už existujúcou depléciou vody a elektrolytov, napr. pri diuretickej liečbe, diéte s obmedzením príjmu soli, pri hnačke alebo vracaní (pozri časti 4.5 a 4.8). U týchto pacientov sa musí pravidelne stanovovať hladina elektrolytov v sére. Osobitnú pozornosť treba venovať pacientom s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol spôsobiť infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu. Symptomatická hypotenzia bola pozorovaná u hypertenzných pacientov so zlyhávaním srdca s insuficienciou obličiek alebo bez nej. Táto sa môže pravdepodobnejšie vyskytnúť u pacientov s ťažšími stupňami zlyhávania srdca, ako reakcia na užívanie vysokých dávok slučkových diuretík, hyponatriémiu alebo poruchu funkcie obličiek. U týchto pacientov sa má liečba začať pod lekárske dohľadom a pacient má byť pozorne sledovaný pri každej úprave dávky Enapu H alebo Enapu HL a/alebo diuretika. Podobné opatrenia je možné uskutočniť u pacientov s ischemickým ochorením srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých nadmerný pokles krvného tlaku môže viesť k infarktu myokardu alebo cerebrovaskulárnej príhode.

Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient sa umiestni do ležiacej polohy s nižšie položenou hlavou a jeho plazmatický objem sa musí v prípade potreby upraviť infúziou fyziologického roztoku. Prechodná

hypotenzia nie je kontraindikáciou na pokračovanie liečby. Po úprave krvného tlaku a objemu plazmy pacienti zvyčajne dobre tolerujú ďalšie dávky.

U niektorých pacientov so zlyhávaním srdca, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže dôjsť pri Enape H alebo Enape HL k ďalšiemu zníženiu systémového tlaku krvi. Tento účinok možno predvídať a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže si vyžadovať zníženie dávky a/alebo prerušenie diuretik a/alebo Enapu H alebo Enapu HL.

#### Porucha funkcie obličiek

V súvislosti s enalaprilom bolo hlásené renálne zlyhanie a vyskytlo sa hlavne u pacientov so závažným zlyhávaním srdca alebo prebiehajúcim ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie. Pri rýchlej diagnostike a adekvátnej liečbe je renálne zlyhanie súvisiace s liečbou enalaprilom zvyčajne reverzibilné. Enap H alebo Enap HL sa nesmie podávať pacientom s renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 80 ml/min a > 30 ml/min) pokiaľ titrácia enalaprilu nepreukáže potrebu dávky prítomnej v tejto liekovej forme (pozri časť 4.2).

U niektorých hypertenzných pacientov s latentnou existujúcou chorobou obličiek sa pri súbežnom podávaní enalaprilu s diuretikom zvýšila hladina močoviny a kreatinínu v sére (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Enalaprilium-maleinát, Porucha funkcie obličiek; Hydrochlórtiazid, Porucha funkcie obličiek). Ak sa toto vyskytne, liečba sa musí prerušiť. Táto situácia poukazuje na možnosť existujúcej primárnej stenózy renálnej artérie (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Enalaprilium-maleinát, Renovaskulárna hypertenzia).

#### 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 systému renín-angiotenzín-aldosterón (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.

#### Hyperkaliémia

Kombinácia enalaprilu a nízkej dávky diuretika nevyklučuje možnosť výskytu hyperkaliémie (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Enalaprilium-maleinát, Hyperkaliémia).

#### Lítium

Kombinácia lítia s enalaprilom a diuretikami sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť sa u detí nestanovovala.

### ***Enalaprilium-maleinát***

#### Aortálna stenóza/hypertrofická kardiomyopatia

Ako pri všetkých vazodilatanciách, inhibítory ACE sa musia podávať s opatrnosťou u pacientov s obštrukciou výtokového traktu chlopne ľavej komory a nesmú sa podávať v prípadoch kardiogénneho šoku a hemodynamicky významnej obštrukcie.

#### Porucha funkcie obličiek

V súvislosti s enalaprilom bolo hlásené renálne zlyhanie a vyskytlo sa najmä u pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca alebo prebiehajúcim ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie. Pri rýchlej diagnostike a adekvátnej liečbe je renálne zlyhanie súvisiace s liečbou enalaprilom zvyčajne reverzibilné (pozri časť 4.2 a časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Enalaprilium-maleinát – hydrochlórtiazid, Porucha funkcie obličiek; Hydrochlórtiazid, Porucha funkcie obličiek).

### Renovaskulárna hypertenzia

Riziko hypotenzie a renálnej insuficiencie sa zvyšuje, ak sú pacienti s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky liečení inhibítormi ACE. Strata renálnej funkcie sa môže vyskytnúť s iba miernymi zmenami sérového kreatinínu. U týchto pacientov sa musí liečba začať nízkymi dávkami, starostlivou titráciou a monitorovaním renálnej funkcie pod prísny lekársky dohľadom.

### Transplantácia obličiek

Nie sú žiadne skúsenosti týkajúce sa podávania enalaprilu u pacientov s predchádzajúcou transplantáciou obličiek. Liečba enalaprilom sa preto neodporúča.

### Hemodialyzovaní pacienti

Použitie enalaprilu nie je indikované u pacientov vyžadujúcich dialýzu kvôli zlyhaniu obličiek. Anafylaktoidné reakcie boli hlásené u pacientov dialyzovaných použitím vysokopriepustných membrán (napr. AN 69), ktorí sa súběžne liečili inhibítormi ACE. U týchto pacientov sa musí použiť iný typ dialyzačnej membrány alebo liek z inej skupiny antihypertenzív.

### Zlyhanie pečene

Inhibítory ACE boli zriedkavo spojené so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltáčkou alebo hepatitídou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci ACE inhibítory, u ktorých sa vyvinie žltáčka alebo výrazné zvýšenie hepatálnych enzýmov, musia ukončiť liečbu ACE inhibítormi a musia dostať náležitú následnú liečbu (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Hydrochlórtiazid, Ochorenie pečene).

### Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE bola hlásená neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Enalapril sa musí používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je prítomná už existujúca porucha funkcie obličiek. U niektorých týchto pacientov sa rozvinuli ťažké infekcie, ktoré v niektorých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa používa u týchto pacientov enalapril, odporúča sa pravidelne monitorovať počet bielych krviniek a pacienti musia byť poučení, aby hlásili akýkoľvek prejav infekcie.

### Hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane enalaprilu, sa pozorovalo zvýšenie sérového draslíka. Rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie zahŕňajú pacientov s renálnou insuficienciou, s poruchou funkcie obličiek, vekom nad 70 rokov, diabetom mellitus, pridruženými stavmi, najmä dehydratáciou, akútnou dekompenzáciou srdca, metabolickou acidózou alebo súběžne užívajúci draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík; alebo pacientov užívajúcich iné lieky spôsobujúce zvýšenie sérového draslíka (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisti aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu). Užívanie doplnkov draslíka, diuretik šetriacich draslík alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

### Hypoglykémia

Diabetickí pacienti liečení perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom majú byť po začatí liečby inhibítormi ACE poučení, že je potrebné pozorne sledovať možný výskyt hypoglykémie, najmä počas prvého mesiaca kombinovaného užívania (pozri časti 4.4 a 4.5 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Hydrochlórtiazid, Hyperkaliémia a Metabolické a endokrinné účinky).

### Hypersenzitivita/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane enalaprilium-maleinátu, bol hlásený angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu. Môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V týchto prípadoch sa musí ihneď ukončiť liečba enalaprilom a musí sa zabezpečiť primerané monitorovanie, aby sa zaistil úplný ústup príznakov pred prepustením pacienta. Aj v prípadoch, kde opuch postihol len jazyk, bez respiračnej tiesne, môžu pacienti potrebovať dlhšie sledovanie, pretože liečba antihistaminikami a kortikosteroidmi nemusí byť postačujúca. Fatálny angioedém spojený s edémom hrtanu alebo jazyka bol hlásený veľmi zriedkavo. Pacienti s postihnutím jazyka, hlasiviek alebo hrtanu sú náchylnejší na vznik obštrukcie dýchacích ciest, najmä pacienti s chirurgickým zákrokom dýchacích ciest v anamnéze. V prípadoch, kde je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo pravdepodobne môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa musí rýchlo podať vhodná liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zaistenie priechodnosti dýchacích ciest.

Pacienti čiernej pleti užívajúci inhibítory ACE, v porovnaní s pacientmi bielej pleti, hlásili vyšší výskyt angiodému. Vo všeobecnosti sa zdá, že ľudia čiernej pleti majú vyššie riziko vzniku angioedému. Pacienti s anamnézou angioedému, ktorý nesúvisel s liečbou ACE inhibítormi, môžu mať počas užívania ACE inhibítora zvýšené riziko vzniku angioedému (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 inhibítory ACE, je potrebná opatrnosť.

### Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie jedom hmyzu z čeľade blanokrídlavcov

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE sa počas desenzibilizácie jedom blanokrídlavcov zriedkavo vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa dá predísť dočasným prerušením liečby inhibítormi ACE pred každou desenzibilizáciou.

### Anafylaktoidné reakcie počas LDL aferézy

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas LDL-aferézy (nízko-denzitných lipoproteínov) dextránom sulfátu sa zriedkavo vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám možno predísť dočasným prerušením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

### Kašeľ

Pri užívaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Typický kašeľ je neproduktívny, pretrvávajúci a ustúpi po prerušení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítormi ACE sa musí zohľadniť pri diferenciálnej diagnostike kašľa.

### Chirurgický zákrok/anestézia

Enalapril inhibuje tvorbu angiotenzínu II, a tým obmedzuje možnosť kompenzovať stav u pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok alebo anestéziu s použitím liekov spôsobujúcich hypotenziu ovplyvnením systému renín-angiotenzín. Ak sa objaví hypotenzia pravdepodobne spôsobená týmto mechanizmom, možno ju korigovať zväčšením objemu (pozri časť 4.5).

### Gravidita

Inhibítory ACE sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak sa nepovažuje pokračovanie liečby inhibítormi ACE za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na iný typ antihypertenznej liečby, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pri použití v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite prerušiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

### Etnické rozdiely

Tak ako iné inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, enalapril je menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u černochovo, ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne pre vyššiu prevalenciu stavov s nízkou hladinou renínu v černošskej hypertenznej populácii.

### **Hydrochlórtiazid**

#### Porucha funkcie obličiek

Tiazidy nie sú vhodné diuretiká na použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a nie sú účinné pri hodnote klirensu kreatinínu  $\leq 30$  ml/min (napr. stredne závažná alebo závažná renálna insuficiencia) (pozri časť 4.2 a časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Enalaprilium-maleinát – hydrochlórtiazid, Porucha funkcie obličiek; Enalaprilium-maleinát, Porucha funkcie obličiek).

Enap H alebo Enap HL sa nesmie používať u pacientov s renálnou insuficienciou (klirens kreatinínu  $\leq 80$  ml/min), pokiaľ titrácia jednotlivých zložiek nepreukázala potrebu dávok prítomných v kombinovaných tabletách.

#### Porucha funkcie pečene

Tiazidy sa musia používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym ochorením pečene, pretože malé zmeny v rovnováhe tekutín a elektrolytov môžu urýchliť hepatálnu kómu (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Enalaprilium-maleinát, Zlyhanie pečene).

#### Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže zhoršiť toleranciu glukózy. Môže byť potrebná úprava dávky antidiabetík, vrátane inzulínu (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Enalaprilium-maleinát, Diabetickí pacienti).

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov môže súvisieť s tiazidovou diuretickou liečbou; avšak pri dávke 12,5 mg hydrochlórtiazidu bol hlásený minimálny alebo žiaden účinok. Navyše, v klinických štúdiách so 6 mg hydrochlórtiazidu neboli hlásené klinicky významné účinky na glukózu, cholesterol, triglyceridy, sodík, horčík alebo draslík.

Liečba tiazidmi môže u niektorých pacientov urýchliť hyperurikémiu a/alebo dnu. Tento účinok na hyperurikémiu je pravdepodobne závislý od dávky a nie je klinicky významný pri dávke 6 mg hydrochlórtiazidu, liečiva obsiahnutom v Enape HL alebo Enape H. Navyše, enalapril môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v moči, a tým zmierniť hyperurikemický účinok hydrochlórtiazidu.

Tak, ako u všetkých pacientov liečených diuretikami, je potrebné pravidelne kontrolovať hladiny sérových elektrolytov.

Tiazidy (vrátane hydrochlórtiazidu) môžu spôsobiť poruchy rovnováhy tekutín a elektrolytov (hypokaliémia, hyponatriémia, hypochloremická alkalóza). Medzi varovné prejavy týchto porúch patrí sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalové bolesti alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne ťažkosti ako nevoľnosť alebo vracanie.

Hoci sa hypokaliémia môže rozvinúť počas použitia tiazidových diuretík, súbežná liečba enalaprilom môže zmierniť hypokaliémiu navodenú diuretikami. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov po intenzívnej diuréze, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH (pozri časť 4.5).

Hyponatriémia sa môže vyskytnúť u pacientov s edémami v horúcom počasí.

Deficit chloridov je vo všeobecnosti mierny a nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znižovať exkréciu vápnika močom a môžu vyvolať prechodné a mierne zvýšenie sérovej hladiny vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže znamenať latentný hyperparatyreoidizmus. Liečba tiazidmi sa má pred vykonaním testov na funkciu prístitých teliesok prerušiť.

Tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže viesť k hypomagneziémii.

#### Antidopingový test

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívny výsledok antidopingového testu.

### Hypersenzitivita

U pacientov užívajúcich tiazidy, s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, sa môžu objaviť hypersenzitívne reakcie. V súvislosti s užívaním tiazidov bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu erythematosus.

### Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

### Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušiť užívanie lieku. Ak vnútroočný tlak ostane aj naďalej nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť okamžitú lekársku alebo chirurgickú liečbu. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamid alebo penicilín v anamnéze.

### Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak je podozrenie na diagnózu ARDS, Enap H a Enap HL sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

### Enap H a Enap HL obsahuje monohydrát laktózy a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Enap H a Enap HL obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Enalaprilium-maleinát – hydrochlórtiazid*

#### Iné antihypertenzíva

Súbežné podávanie iných antihypertenzív, barbiturátov, tricyklických antidepresív, fenotiazínov a narkotík ako aj konzumácia alkoholu, potencuje antihypertenzný účinok Enapu H alebo Enapu HL.

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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 liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Súbežné používanie tiaزيدových diuretik môže ďalej zvyšovať hladiny lítia a zvýšiť riziko toxicity lítia pri liečbe inhibítormi ACE. Podávanie lítia spolu s diuretikami alebo ACE inhibítormi sa neodporúča, ak je takáto kombinácia nutná, treba starostlivo sledovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2)  
Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) môžu znížiť účinok diuretik a iných antihypertenzív. Preto môže byť antihypertenzný účinok antagonistov receptorov angiotenzínu II, inhibítorov ACE alebo diuretik oslabený vplyvom NSAID vrátane selektívnych inhibítorov COX-2.

Súbežné podávanie NSAID (vrátane COX-2 inhibítorov) a antagonistov receptorov angiotenzínu II alebo ACE inhibítorov vykazuje aditívny účinok na zvýšenie sérového draslíka a môže viesť k zhoršeniu renálnych funkcií. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Zriedkavo môže nastať akútne renálne zlyhanie, najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek (napríklad u starších alebo dehydratovaných pacientov, vrátane pacientov s diuretickou liečbou). Preto sa má kombinácia podávať s opatnosťou u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

#### ***Enalaprilium-maleinát***

##### Draslík šetriace diuretiká alebo 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 diuretik (napr. spironolaktónu, triamterénu alebo amiloridu), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k výraznému nárastu draslíka v sére. Opatnosť 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 súbežná liečba indikovaná na základe zdokumentovanej hypokaliémie, tieto lieky sa majú užívať s opatnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére (pozri časť 4.4).

##### Diuretiká (tiazidy alebo slučkové diuretiká)

Pri začatí liečby enalaprilom môže predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik viesť ku deplécii objemu a riziku hypotenzie (pozri časti 4.2 a 4.4). Hypotenzné účinky možno zredukovať ukončením liečby diuretikom alebo zvýšením objemu alebo príjmom solí.

##### Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Súbežné používanie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s inhibítormi ACE môže viesť k ďalšiemu poklesu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

##### Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu zoslabiť antihypertenzné účinky inhibítorov ACE (pozri časť 4.5).

##### Antidiabetiká

Epidemiologické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne antidiabetiká) môže zosilniť účinok na zníženie krvného cukru s rizikom hypoglykémie. Zdá sa, že tento fenomén sa pravdepodobnejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Liečivá zvyšujúce riziko angioedému

##### Sakubitril/valsartan

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

##### Racekadotril, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibítory a vildagliptín

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

##### Trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s kotrimoxazolom (trimetoprim/sulfametoxazol) sa môže zvýšiť riziko hyperkaliémie (pozri časti 4.4).

##### 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.

##### Alkohol

Alkohol zosilňuje hypotenzný účinok inhibítorov ACE.

##### Kyselina acetylsalicylová, trombolytiká a betablokátory

Enalapril môže byť bezpečne podávaný súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkach), trombolytikami a betablokátormi.

##### Zlato

U pacientov liečených injekčným zlatom (aurotiomalát sodný) a súbežne inhibítormi ACE, vrátane enalaprilu, boli zriedkavo hlásené nitritoidné reakcie (príznaky ako začervenanie tváre, nauzea, vracanie a hypotenzia).

##### Cimetidín

Počas súbežného užívania Enapu H alebo Enapu HL s cimetidínom sa môže predĺžiť počas enalaprilu.

#### **Hydrochlórtiazid**

##### Nedepolarizujúce myorelaxanciá

Tiazidy môžu zvyšovať odpoveď na tubokurarín.

##### Alkohol, barbituráty alebo opioidné analgetiká

Môže sa vyskytnúť zosilnenie ortostatickej hypotenzie.

##### Antidiabetiká (perorálne antidiabetiká a inzulín)

Môže sa vyžadovať úprava dávky antidiabetík (pozri časti 4.4 a 4.8).

##### Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je v prítomnosti aniónomeničových živíc narušená. Jednotlivé dávky cholestyramínu alebo cholestipolových živíc viažu hydrochlórtiazid a znižujú jeho absorpciu z gastrointestinálneho traktu o 85 % a 43 % v uvedenom poradí.

##### Predĺženie QT intervalu (napr. chinidín, prokaínamid, amiodarón, sotalol)

Zvýšené riziko *torsade de pointes*.

#### Náprstníkové glykozidy

Hypokaliémia môže zvyšovať citlivosť alebo zosilniť odpoveď srdca na toxické účinky digitálistu (napr. zvýšená ventrikulárna dráždivosť).

#### Kortikosteroidy, ACTH

Zosilnenie deplécie elektrolytov, najmä hypokaliémie.

#### Kaliuretické diuretiká (napr. furosemid), karbenoxolón alebo nadmerné používanie laxatív

Hydrochlórtiazid môže zvýšiť úbytok draslíka a/alebo horčička.

#### Presorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený (pozri časť 4.5).

#### Cytostatiká (napr. cyklofosamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytostatík a potencovať ich myelosupresívne účinky.

#### *Pediatrická populácia*

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Liečba Enapom H alebo Enapom HL sa musí prerušiť pred vykonaním vyšetrenia funkcie prítomnej žľazy.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

#### *ACE inhibitory*

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

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

Epidemiologické dôkazy teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, avšak malý vzostup rizika nemožno vylúčiť. Ak sa nepovažuje pokračovanie liečby ACE inhibítormi za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na iný typ antihypertenznej liečby, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba inhibítorom ACE sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra môže indukovať u ľudí fetotoxicitu (pokles renálnych funkcií, oligohydranión, oneskorenie osifikácie lebky) a novorodeneckú toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3). Vyskytol sa maternálny oligohydranión, pravdepodobne ako prejav zníženej funkcie obličiek plodu a môže mať za následok kontraktúru končatín, kraniofaciálne deformácie a hypoplastický vývoj pľúc u plodu.

Ak došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola obličiek a lebky.

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

#### *Hydrochlórtiazid*

Sú len obmedzené skúsenosti s používaním hydrochlórtiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostačujúce. Hydrochlórtiazid prestupuje cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho používanie počas druhého a tretieho trimestra gravidity zhoršiť fetoplacentárnu perfúziu, čo môže mať vplyv na plod a novorodenca a spôsobiť žltáčku, poruchu rovnováhy elektrolytov a trombocytopeniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie z dôvodu rizika zníženia objemu plazmy a placentárnej hypoperfúzie bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých prípadov, keď sa nedá použiť žiadna iná liečba.

## Dojčenie

### *Enalapril*

Obmedzené farmakokinetické údaje poukazujú na veľmi nízku koncentráciu v materskom mlieku (pozri časť 5.2). Aj keď sa tieto koncentrácie zdajú byť klinicky nevýznamné, používanie Enapu H alebo Enapu HL 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 zvažiť podávanie Enapu H alebo Enapu HL dojčiacim matkám, ak je táto liečba pre matku nevyhnutná a dieťa je sledované pre možný výskyt nežiaducich účinkov.

### *Hydrochlórtiazid*

Hydrochlórtiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského materského mlieka. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujúcich intenzívnu diurézu môžu inhibovať tvorbu mlieka. Užívanie Enapu H a Enapu HL sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa Enap H a Enap HL počas dojčenia užíva, majú sa udržiavať čo najnižšie možné dávky.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Enap H a Enap HL neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov sa musí vziať do úvahy, že sa príležitostne môže vyskytnúť závrat alebo únava (pozri časť 4.8). Pri začatí liečby pacienta treba upozorniť, aby sa vyhol vedeniu vozidiel, obsluhu strojov alebo iným aktivitám vyžadujúcim schopnosť sústrediť sa, kým sa odpoveď na liečbu nestabilizuje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Enap H alebo Enap HL sú zvyčajne dobre tolerované. V klinických štúdiách boli nežiaduce účinky zvyčajne mierne a prechodné a vo väčšine prípadov nevyžadovali prerušenie liečby.

Najčastejšie vedľajšie účinky hlásené počas klinických štúdií s Enapom H alebo Enapom HL boli bolesť hlavy a kašeľ.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené pri Enape H alebo Enape HL, pri samotnom enalapriľe alebo hydrochlórtiazide, buď počas klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ),
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ),
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

### *Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*

Neznáme: nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)<sup>±</sup>

### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Menej časté: anémia (vrátane aplastickej a hemolytickej)

Zriedkavé: neutropénia, pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, trombocytopenia, agranulocytóza, útlm kostnej drene, leukopénia, pancytopenia, lymfadenopatia, autoimunitné ochorenia

### *Poruchy endokrinného systému*

Neznáme: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)

### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Časté: hypokaliémia, zvýšený cholesterol, zvýšené triglyceridy, hyperurikémia

Menej časté: hypoglykémia (pozri časť 4.4), hypomagneziémia, dna\*\*

Zriedkavé: zvýšenie glukózy v krvi

Veľmi zriedkavé: hyperkalcémia (pozri časť 4.4)

*Poruchy nervového systému a psychické poruchy*

Časté: bolesti hlavy, depresia, synkopa, zmeny chuti

Menej časté: zmätenosť, ospalosť, nespavosť, nervozita, parestézia, vertigo, znížené libido\*\*

Zriedkavé: abnormálne sny, poruchy spánku, paréza (následkom hypokaliémie)

*Poruchy oka*

Veľmi časté: rozmazané videnie

Neznáme: choroidálna efúzia

*Poruchy ucha a labyrintu*

Menej časté: tinitus

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti a poruchy ciev*

Veľmi časté: závrat

Časté: hypotenzia, ortostatická hypotenzia, poruchy srdcového rytmu, angína pectoris, tachykardia

Menej časté: návaly tepla, palpitácie, infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárna príhoda\*, pravdepodobne sekundárne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Zriedkavé: Raynaudov fenomén

*Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

Veľmi časté: kašeľ

Časté: dyspnoe

Menej časté: výtok z nosa, bolesť hrdla a chrapľavosť, bronchospazmus/astma

Zriedkavé: pulmonálna infiltrácia, respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému), rinitída, alergická alveolitída/eozinofilná pneumónia

Veľmi zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)

*Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Veľmi časté: nauzea

Časté: hnačka, bolesť brucha

Menej časté: ileus, pankreatitída, vracanie, dyspepsia, zápcha, anorexia, podráždenie žalúdka, sucho v ústach, peptický vred, flatulencia\*\*

Zriedkavé: stomatitída/aftózne ulcerácie, glositída

Veľmi zriedkavé: intestinálny angioedém

*Poruchy pečene a žlčových ciest*

Zriedkavé: zlyhanie pečene, hepatálna nekróza (môže byť fatálna), hepatitída – buď hepatocelulárna alebo cholestatická, žltáčka, cholecystitída (najmä u pacientov s existujúcou cholelitiázou)

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Časté: vyrážka (exantém), hypersenzitivita/angioedém: bol hlásený angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu (pozri časť 4.4)

Menej časté: diaforéza, pruritus, urtikária, alopecia

Zriedkavé: multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, exfoliatívna dermatitída, toxická epidermálna nekrolýza, purpura, kožný lupus erythematosus, erythrodermia, pemfigus

Bol hlásený komplex príznakov, ktorý môže zahŕňať niektoré alebo všetky z nasledujúcich: horúčka, serozitída, vaskulitída, myalgia/myozitída, artralgia/artritída, pozitívne antinukleárne protilátky (ANA), zvýšenie ESR, eozinofília a leukocytóza. Môžu sa vyskytnúť vyrážky, fotosenzitivita alebo iné dermatologické prejavy.

*Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Časté: svalové kŕče†

Menej časté: artralgia\*\*

*Poruchy obličiek a močových ciest*

Menej časté: dysfunkcia obličiek, zlyhanie obličiek, proteinúria

Zriedkavé: oligúria, intersticiálna nefritída

*Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

Menej časté: impotencia

Zriedkavé: gynekomastia

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Veľmi časté: asténia.

Časté: bolesť na hrudníku, únava

Menej časté: nevoľnosť, horúčka

*Laboratórne a funkčné vyšetrenia*

Časté: hyperkaliémia, zvýšený kreatinín v sére

Menej časté: zvýšená hladina močoviny v krvi, hyponatriémia

Zriedkavé: zvýšenie pečeňových enzýmov, zvýšenie bilirubínu v sére

\* Počas klinických štúdií bola miera výskytu v skupine užívajúcej liečivo porovnateľná so skupinou užívajúcou placebo.

\*\*Pozorované len pri dávkach hydrochlórtiazidu 12,5 mg a 25 mg.

† Frekvencia svalových kŕčov ako častá sa týka dávok hydrochlórtiazidu 12,5 mg a 25 mg, zatiaľ čo frekvencia ako menej častá sa týka dávky hydrochlórtiazidu 6 mg.

± Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

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 **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania Enapom H alebo HL.

Liečba je symptomatická a podporná. Liečba Enapom H alebo HL sa má prerušiť a pacient sa musí dôkladne monitorovať. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania, podanie aktívneho uhlia a laxatív, ak došlo k požitiu nedávno a korekciu dehydratácie, nerovnováhy elektrolytov a hypotenzie zavedenými postupmi.

Enalaprilium-maleinát

Za najvýraznejšie prejavy predávkovania sa označujú výrazná hypotenzia, začínajúca asi šesť hodín po požití tabliet, ako sprievodný jav inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón, a stupor. Príznaky spojené s predávkovaním ACE inhibítormi môžu zahŕňať obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ.

Po požití 300 mg, resp. 440 mg enalaprilium-maleinátu sa zaznamenali 100-násobne, resp. 200-násobne vyššie hladiny sérového enalaprilátu, než sú obvyklé po terapeutických dávkach.

Odporúčaná liečba pri predávkovaní zahŕňa podanie intravenózneho fyziologického roztoku. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacienta treba uložiť do polohy ako pri šoku. Vhodná je tiež infúzia angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov, ak sú dostupné. Ak došlo k požitiu len nedávno, treba použiť prostriedky na elimináciu enalaprilium-maleinátu (napr. vracanie, gastrická laváž, podanie adsorbencií a síranu sodného).

Enalaprilát sa môže odstrániť z celkového obehu hemodialýzou (pozri časť 4.4).

Použitie kardiostimulátora je indikované pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Sústavne sa musia monitorovať vitálne funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

### Hydrochlórtiazid

Najčastejšie pozorované prejavy a príznaky sú spôsobené depléciou elektrolytov (hypokaliémou, hypochlorémiou, hyponatriémiou) a dehydratáciou z nadmernej diurézy. Ak bol podaný aj digitális, hypokaliémia môže zosilniť srdcové arytmie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a diuretiká,  
ATC kód: C09BA02

Enap H a Enap HL sú kombináciou inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín (enalaprílium-maleinátu) a diuretika (hydrochlórtiazidu).

#### ***Enalaprilium-maleinát***

*Enalapril* je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín. V tele sa rýchlo metabolizuje na enalaprilát, ktorý je účinným inhibítom enzýmu konvertujúceho angiotenzín.

Hlavnými účinkami inhibície enzýmu konvertujúceho angiotenzín sú: pokles koncentrácie angiotenzínu II a aldosterónu v krvnej cirkulácii, inhibícia aktivity tkanivového angiotenzínu II, zvýšené uvoľňovanie renínu, stimulácia vazodepresorického systému kalikreín-kinín, supresia sympatiku a zvýšené uvoľňovanie prostaglandínov a relaxačného faktoru z endotelu ciev.

Antihypertenzný a hemodynamický účinok enalaprilu zahŕňa: dilatáciu odporových ciev a redukcii systémovej periférnej rezistencie, čo postupne znižuje krvný tlak. Srdcový pulz a minútový objem ostávajú zvyčajne nezmenené.

Enalapril znižuje *preload* a *afterload*, čiže odľahčuje komoru, redukuje ventrikulárnu hypertrofiu, expanziu kolagénu a predchádza poškodeniu myokardiálnych buniek. Znížením srdcovej frekvencie a odľahčením srdca (pri kongestívnom zlyhávaní srdca) zlepšuje koronárnu hemodynamiku a redukuje spotrebu kyslíka v myokardiálnych bunkách, čo ďalej znižuje náchylnosť srdca na ischemické poškodenie a redukuje vznik nebezpečných ventrikulárnych arytmií.

Maximálny účinok enalaprilu sa prejaví po 6 až 8 hodinách. Účinok enalaprilu zvyčajne pretrváva do 24 hodín, čo umožňuje dávkovanie jeden alebo dvakrát denne.

#### ***Enalaprilium-maleinát – hydrochlórtiazid***

*Hydrochlórtiazid* je diuretikum. Tiazidové diuretiká inhibujú najmä dilučnú schopnosť obličiek v distálnych tubuloch, čím bránia reabsorpcii Na<sup>+</sup> a Cl<sup>-</sup> v tejto časti nefrónu. Takže zvyšujú vylučovanie sodíka, draslíka, chloridov a vody.

Na začiatku liečby hydrochlórtiazidom poklesne objem tekutín v cievach následkom zvýšeného vylučovania vody a solí, čo má za následok zníženie krvného tlaku a zníženie minútového objemu srdca. Ako odozva na zníženie krvného tlaku a zníženie minútového objemu srdca, sa tekutina premiestni z intersticiálneho priestoru do intravaskulárneho kompartmentu, preto sa objem tekutín v cievach a minútový objem srdca normalizujú počas 3 až 4 mesiacov. S pokračovaním užívania sa zníži periférna cievna rezistencia a dosiahne nižšie hodnoty, ako pred liečbou. Mechanizmus tohto fenoménu nie je úplne objasnený.

Pacienti s miernou hypertenziou a normálnou funkciou obličiek odpovedajú na liečbu tiazidmi takisto dobre, ako na liečbu slučkovými diuretikami, alebo aj lepšie. Hypotenzná odpoveď sa objaví postupne a nie je závislá od sérovej koncentrácie liečiva. Nástup diuretického účinku sa zvyčajne pozoruje 2 hodiny od podania hydrochlórtiazidu, dosahuje vrchol po 3 až 4 hodinách. Účinok pretrváva 6 až 12 hodín.

Hypotenzný účinok sa pozoruje po 3 až 4 dňoch liečby a vrchol dosahuje po 3 až 4 týždňoch.

Antihypertenzný účinok pretrváva až 7 dní po prerušení liečby. Mierne obmedzenie soli zvyšuje účinok diuretika a redukuje riziko hypokaliémie. Výskyt nežiaducich účinkov počas liečby tiazidovými diuretikami je závislý od dávky, preto mierne a stredne závažná arteriálna hypertenzia je dnes liečená nižšími dávkami tiazidových diuretik, ako v minulosti.

### Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a expozíciou HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ( $\sim 25\,000$  mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ( $\sim 100\,000$  mg) (pozri časť 4.4).

### Kombinácia enalapril/hydrochlórtiazid

Na začiatku liečby hydrochlórtiazidom je objem tekutiny v krvných cievach znížený následkom zvýšeného vylučovania vody a solí, čo vedie k redukcii krvného tlaku a zmenšeniu srdcového výdaja.

Následkom hyponatriémie a zníženia objemu telesných tekutín sa aktivuje systém renín-angiotenzín-aldosterón. Reaktívny vzostup koncentrácie angiotenzínu II čiastočne limituje pokles krvného tlaku, ktorý by sa inak prejavil. Počas ďalšej liečby je hypotenzný účinok hydrochlórtiazidu výsledkom poklesu periférnej cievnej rezistencie, ktorá dosahuje nižšie hodnoty, ako pred liečbou.

Výsledkom aktivácie systému renín-angiotenzín-aldosterón sú metabolické účinky na elektrolyty plazmy, kyselinu močovú, glukózu a lipidy, čo tiež čiastočne kompenzuje účinky antihypertenznej liečby.

Aj keď sú tiazidy účinné v znižovaní krvného tlaku, neredukujú štrukturálne zmeny na srdci a vaskulárnom systéme. Hoci liečba tiazidmi redukuje výskyt cerebrovaskulárnych príhod, tiazidy nemajú preventívny účinok na rozvoj ľavokomorovej hypertrofie a koronárnej choroby srdca. Podľa niektorých štúdií tiazidové diuretiká môžu dokonca zhoršiť diastolickú ventrikulárnu funkciu a myokardiálnu ischémiu a zvýšiť výskyt náhlejšej kardiálnej smrti.

Enalapril má antihypertenzný účinok – inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón, t. j. produkciu angiotenzínu II a jeho účinok. Navyše redukuje vylučovanie aldosterónu a potencuje účinok bradykinínu a uvoľnenie prostaglandínov. Preto má často aj vlastný diuretický účinok, čím môže zosilniť účinok hydrochlórtiazidu.

Enalapril redukuje *preload* a *afterload*, čím odľahčí komoru, redukuje komorovú hypertrofiu, expanziu kolagénu a predchádza poškodeniu myokardiálnej bunky. Následkom poklesu tepovej frekvencie a odľahčenia srdca (pri kongestívnom zlyhávaní srdca) sa zlepšuje koronárna hemodynamika a redukuje sa spotreba kyslíka v bunkách myokardu. To znižuje náchylnosť srdca na ischemické poškodenie a tiež vznik nebezpečných komorových arytmií. Má priaznivý účinok na cerebrálnu cirkuláciu u pacientov s hypertenziou a chronickými kardiovaskulárnymi ochoreniami. Predchádza poškodeniu glomerulárneho mezangia a rozvoju glomerulosklerózy, udržiava a zlepšuje renálne funkcie a spomaľuje rozvoj chronického progresívneho renálneho ochorenia aj u pacientov, u ktorých sa ešte nerozvinula hypertenzia. Je známe, že antihypertenzný účinok inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín je silnejší u pacientov s hyponatriémiou, hypovolémiou a zvýšenou hladinou renínu v sére, zatiaľ čo účinok diuretik nezavisí od hladiny renínu. Preto má súbežné podávanie enalaprilu a hydrochlórtiazidu aditívny antihypertenzný účinok.

Navyše enalapril predchádza alebo oslabuje metabolické účinky diuretickej liečby a má priaznivý vplyv na štrukturálne zmeny v srdci a cievnom systéme.

Súbežné podávanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a hydrochlórtiazidu je preto opodstatnené vtedy, ak niektoré z liečiv podávaných samostatne nie je dostatočne účinné. Toto súbežné podávanie umožňuje lepší terapeutický účinok pri nižších dávkach enalaprilu a hydrochlórtiazidu s menším výskytom nežiaducich účinkov.

Antihypertenzný účinok kombinácie zvyčajne trvá do 24 hodín.

### Duálna inhibícia

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 diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových

orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania nepreukázali 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 diabetom 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

Po perorálnom podaní sa enalaprilium-maleinát rýchlo absorbuje, pričom maximálne sérové koncentrácie enalaprilu sa dosiahnu v priebehu jednej hodiny. Na základe nálezu z moču, je rozsah absorpcie enalaprilu z perorálnych tabliet približne 60 %. Po absorpcii sa perorálny enalapril rýchlo a rozsiahle hydrolyzuje na enalaprilát, silný inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Maximálne sérové koncentrácie enalaprilátu sa dosiahnu asi o 3 až 4 hodiny po perorálnej dávke enalaprilium-maleinátu. Hlavnou zložkou v moči je enalaprilát, predstavuje približne 40 % dávky a nezmenený enalapril. Okrem konverzie na enalaprilát nie je dôkaz významného metabolizmu enalaprilu.

Profil koncentrácie enalaprilátu v sére vykazuje predĺženú terminálnu fázu, zjavne súvisiacu s väzbou na ACE. U ľudí s normálnou renálnou funkciou sa dosiahli rovnovážne koncentrácie enalaprilátu v sére po 4 dňoch liečby enalaprilium-maleinátom.

Prítomnosť jedla v gastrointestinálnom trakte neovplyvňuje absorpciu perorálneho enalaprilium-maleinátu. Rozsah absorpcie a hydrolyzy enalaprilu je pri rôznych dávkach v odporúčanom terapeutickom rozmedzí podobný.

### Distribúcia

Štúdie na psoch ukázali, že enalapril prechádza slabou cez hematoencefalickú bariéru, ak vôbec; enalaprilát neprechádza do mozgu. Enalapril prechádza placentárnou bariérou. Hydrochlórtiazid prechádza placentárnou, nie však hematoencefalickou bariérou.

### Biotransformácia

Okrem konverzie na enalaprilát nebol pozorovaný žiaden významný metabolizmus enalaprilu. Hydrochlórtiazid sa nemetabolizuje, ale sa rýchlo vylučuje obličkami.

### Eliminácia

Vylučovanie enalaprilu je primárne obličkami. Hlavné zložky v moči sú enalaprilát, ktorý predstavuje asi 40 % dávky a nezmenený enalapril. Efektívny polčas akumulácie enalaprilátu po opakovanom podávaní perorálneho enalaprilium-maleinátu je 11 hodín. Ak boli plazmatické hladiny hydrochlórtiazidu sledované najmenej 24 hodín, pozorovaný plazmatický polčas sa pohyboval v rozmedzí 5,6 a 14,8 hodín. Hydrochlórtiazid sa nemetabolizuje, ale sa rýchlo vylučuje obličkami. Najmenej 61 % perorálnej dávky sa vylúči v nezmenenej forme počas 24 hodín.

### Porucha funkcie obličiek

Enalaprilát sa môže odstrániť z celkového obehu hemodialýzou.

### Dojčenie

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 objavili v rôznych časoch v priebehu 24-hodinového rozhrania. Berúc do úvahy údaje o maximálnych koncentráciách enalaprilu v materskom mlieku, odhadovaný maximálny príjem enalaprilu u výlučne dojčeneho dieťaťa je približne 0,16 % dávky prerátanej na hmotnosť matky. U žien, ktoré 11 mesiacov užívali perorálne 10 mg enalaprilu, boli maximálne hladiny enalaprilu v mlieku 4 hodiny od užitia dávky 2 µg/l a maximálne hladiny enalaprilátu približne 9 hodín od užitia dávky boli 0,75 µg/l. Celkové množstvo enalaprilu zmerané v mlieku počas 24 hodín bolo 1,44 µg/l a enalaprilátu 0,63 µg/l. Hladiny enalaprilátu v mlieku 4 hodiny po podaní jednotlivej dávky 5 mg enalaprilu jednej matke a 10 mg dvom matkám boli nedetegovateľné (< 0,2 µg/l); hladiny enalaprilu neboli stanovené.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie na myšiach a potkanoch ukázali nízku akútnu toxicitu kombinácie enalaprilu a hydrochlórtiazidu ako aj enalaprilu samotného. Hodnoty perorálnej LD<sub>50</sub> kombinácie v pomere 1:2,5 prekročili 5 g/kg u myší aj u potkanov. Dlhodobé podávanie uvedenej kombinácie vyvolalo zmeny vo funkcii obličiek a morfológické poškodenia gastrointestinálneho traktu.

Klasické štúdie reprodukčnej toxicity kombinácie enalaprilu a hydrochlórtiazidu na myšiach a potkanoch nie sú dostupné. Štúdie reprodukčnej toxicity po podaní jednotlivých liečiv preukázali u oboch fetotoxický účinok. S ohľadom na tieto údaje sa zdá, že kombinácia enalaprilu a hydrochlórtiazidu je správne kontraindikovaná pri liečbe hypertenzie počas gravidity.

Mutagenita enalaprilu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebola stanovená.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Enap H:

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
hydrogenuhličitan sodný  
predželatinovaný kukuričný škrob  
mastenec  
stearát horečnatý  
chinolínová žlt' (E104)

#### Enap HL:

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
hydrogenuhličitan sodný  
predželatinovaný kukuričný škrob  
mastenec  
stearát horečnatý

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Enap H: 5 rokov.

Enap HL: 3 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Enap H: Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Enap HL: Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister: Al fólia – OPA/Al/PVC fólia.

Enap H: 20, 30, 60, 100 tabliet.

Enap HL: 20, 30, 60, 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Enap H: 58/0117/92-S

Enap HL: 58/0044/97-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Enap H:

Dátum prvej registrácie: 10. júna 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. januára 2003

Enap HL:

Dátum prvej registrácie: 11. februára 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. januára 2003

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).