

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AQUMELDI 0,25 mg tablety dispergovatelné v ústech

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 0,25 mg enalapril-maleinátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech

Bílé kulaté bikonvexní tablety dispergovatelné v ústech o průměru 2 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek AQUMELDI je indikován k léčbě srdečního selhání u dětí od narození do méně než 18 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem AQUMELDI má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou pediatrických pacientů se srdečním selháním.

#### Dávkování

##### Počáteční/zkušební dávka

0,01 až 0,04 mg/kg (max. 2 mg) jako jednorázová počáteční dávka.

- Před podáním zkušební dávky je třeba zkontrolovat krevní tlak a funkci ledvin. Pokud je krevní tlak nižší než 5. percentil nebo pokud je hodnota kreatininu nad hranicí normální pro daný věk, enalapril se nesmí podávat.
- U méně stabilních pacientů a kojenců ve věku do 30 dnů má být zkušební dávka na dolním konci rozmezí.
- Po podání počáteční dávky je třeba sledovat krevní tlak v intervalech 1–2 hodin. Pokud je systolický krevní tlak nižší než 5. percentil, je třeba enalapril vysadit a poskytnout vhodnou klinickou péči.

##### Cílová/udržovací dávka

0,15 až 0,3 mg/kg (max. 20 mg) denně v jedné nebo dvou rozdělených dávkách 8 hodin po zkušební dávce.

Dávku je třeba stanovit individuálně podle krevního tlaku, sérového kreatininu a draslíkové odpovědi.

- Pokud je systolický krevní tlak vyšší nebo rovný 5. percentilu a sérový kreatinin není vyšší než 1,5násobek výchozí hodnoty, zvažte titraci dávky enalaprilu směrem nahoru.

- Pokud je systolický krevní tlak nižší než 5. percentil a sérový kreatinin je vyšší než dvojnásobek výchozí hodnoty, je třeba enalapril vysadit.
- Je-li systolický krevní tlak nižší než 5. percentil a sérový kreatinin leží mezi 1,5násobkem a dvojnásobkem výchozí hodnoty, je třeba dávku enalaprilu titrovat směrem dolů.
- Jestliže systolický krevní tlak leží nad 5. percentilem a sérový kreatinin přesahuje dvojnásobek výchozí hodnoty, je třeba dávku enalaprilu titrovat směrem dolů.
- Pokud je systolický krevní tlak vyšší nebo rovný 5. percentilu a sérový kreatinin leží mezi 1,5násobkem a dvojnásobkem výchozí hodnoty, je třeba v podávání enalaprilu pokračovat ve stejné dávce.

Pokud v kterémkoliv stadiu činí koncentrace draslíku 5,5 mmol/l nebo více, léčbu enalapilem přerušete. Až hyperkalemie ustoupí, s podáváním enalaprilu pokračujte ve stejné nebo nižší dávce. Pokud dojde k rekurenci hyperkalemie, opakujte výše uvedené a znovu začněte na nižší dávce. Je-li hodnota draslíku opakovaně vyšší než 5,5 mmol/l i přes několikeré snížení dávky, enalapril vysadte.

Pokud je dávka přípravku AQUMELDI vynechána, podá se příští dávka jako obvykle. Následující dávku nezdvojnásobujte ve snaze nahradit vynechanou dávku.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba dodržovat zvláštní bezpečnostní opatření (viz body 4.3 a 4.4):

- U pediatrických pacientů s rychlostí glomerulární filtrace (GFR) nižší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je enalapril kontraindikován (viz bod 4.3).
- Při hodnotě GFR 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo vyšší se úprava dávky nevyžaduje.
- Při hodnotě GFR v rozmezí od  $\geq 30$  do  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> začněte s 50% dávkou a podávejte ve 12hodinových intervalech.
- Pro dialýzu: Začněte 25 % obvyklé jednorázové dávky a podávejte ve 12hodinových intervalech.

Dávku zvyšujte až na nejvyšší možnou tolerovanou dávku podle účinku. V závislosti na klinickém stavu pacienta je třeba kontrolovat koncentrace kreatininu a draslíku během 2 týdnů od zahájení léčby a poté nejméně jednou ročně.

#### *Porucha funkce jater*

Žádné údaje o léčbě dětských pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici. Úprava dávky se nepovažuje za nezbytnou, při léčbě enalapilem je však třeba tyto děti důkladně sledovat. U dětí s poruchou funkce jater, které jsou mladší než 1 měsíc, se tato léčba nedoporučuje (viz bod 4. 4).

#### *Děti mladší než 30 dnů*

Léčba kojenců ve věku do 30 dnů může probíhat pouze při důsledném monitorování krevního tlaku, hladiny draslíku v séru a funkce ledvin.

### Způsob podání

Pouze pro perorální použití. Položte tabletu na jazyk nebo do dutiny ústní a nechte dispergovat.

Přípravek AQUMELDI lze užívat s jídlem nebo bez něj.

Pokyny k podávání úvodních dávek do 0,25 mg a při podávání enterální sondou viz bod 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jakýkoli jiný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI).
- Anamnéza angioedému v souvislosti s předchozí léčbou inhibitory ACE.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Současné užívání přípravku AQUMELDI s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1)
- Kombinace se sakubitrilem/valsartanem (léčivý přípravek obsahující inhibitor neprilysinu) kvůli zvýšenému riziku angioedému. Přípravek AQUMELDI se nesmí podávat během 36 hodin od převedení na sakubitril/valsartan nebo z něj (viz body 4.4 a 4.5).
- Pediatrickí pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz bod 4.2).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Symptomatická hypotenze

U pacientů se srdečním selháním, ať už s přidruženou renální insuficiencí nebo bez ní, byla pozorována symptomatická hypotenze. Nejčastěji se projevuje u pacientů se závažnějším stupněm srdečního selhání, což se odráží v užívání vysokých dávek kličkových diuretik, hyponatremii nebo funkční poruše funkce ledvin. U těchto pacientů je třeba léčbu zahájit pod lékařským dohledem a při každé úpravě dávky přípravku AQUMELDI a/nebo diuretik je nutno pacienty pečlivě sledovat. Podobná opatření mohou být zapotřebí i u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž by nadměrný pokles krevního tlaku mohl vést k infarktu myokardu nebo cerebrovaskulární příhodě.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může při užívání přípravku AQUMELDI dojít k dalšímu snížení systémového krevního tlaku. Tento účinek se očekává a obvykle není důvodem k ukončení léčby. Pokud se hypotenze stane symptomatickou, může být nutná dávka diuretika a/nebo přípravku AQUMELDI snížit nebo jeho podávání ukončit.

Pokud dojde k hypotenzii, je třeba pacienta položit na záda a v případě potřeby mu zavést intravenózní infuzi roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Přechná hypotenzní reakce není kontraindikací proti podávání dalších dávek, což obvykle probíhá bez obtíží, jakmile se krevní tlak po rozšíření objemu zvýší.

#### Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako je tomu u ostatních vazodilatancí, je u pacientů s valvulární a odtokovou obstrukcí levé komory při podávání inhibitorů ACE třeba opatrnosti a v případě kardiogenního šoku a hemodynamicky významné obstrukce je nutno od jejich podávání zcela upustit.

#### Porucha funkce ledvin

V souvislosti s podáváním enalaprilu bylo hlášeno selhání ledvin, pozorované zejména u pacientů se závažným srdečním selháním nebo základním onemocněním ledvin, včetně stenózy renálních tepen. Při rychlém rozpoznání a náležité léčbě je selhání ledvin v souvislosti s léčbou enalaprilem obvykle reverzibilní (viz bod 4.8).

U některých hypertenzních pacientů bez zjevného současného onemocnění ledvin došlo při souběžném podávání enalaprilu a diuretika ke zvýšení močoviny a kreatininu v krvi. Může být zapotřebí dávku enalaprilu snížit a/nebo diuretikum vysadit (viz bod 4.2). Tato situace by měla zvýšit možnost stenózy renální arterie (viz renovaskulární hypertenze níže).

## Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie jediné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je u nich zvýšené riziko hypotenze a renální insuficience. Ke ztrátě funkce ledvin může dojít i při mírných změnách hladin sérového kreatininu. U těchto pacientů je třeba léčbu zahájit pod přísným lékařským dohledem, s nízkými dávkami, opatrnou titrací a sledováním funkce ledvin.

## Transplantace ledvin

U pacientů s nedávnou transplantací ledvin nejsou s podáváním přípravku AQUMELDI k dispozici žádné zkušenosti; proto se u nich léčba přípravkem AQUMELDI nedoporučuje.

## Selhání jater

Vzácně se podávání inhibitorů AEC pojí se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou a progreduje až po fulminantní nekrózu jater a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není dosud prostudovaný. U pacientů užívajících inhibitory ACE, u nichž se objeví žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, je třeba léčbu inhibitory ACE přerušit a nadále je nutno je příslušným způsobem lékařsky sledovat.

## Neutropenie/agranulocytóza

U pacientů užívajících inhibitory ACE byla hlášena neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje zřídka. U pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, imunosupresivní léčbou, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem nebo s kombinací těchto komplikujících faktorů je třeba používat enalapril s mimořádnou opatrností, zejména pokud již mají poškozenou funkci ledvin. U některých z těchto pacientů se rozvinula závažná infekce, která v několika případech nereagovala ani na intenzivní antibiotickou terapii. Pokud se u těchto pacientů používá enalapril, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu leukocytů a pacienty je třeba poučit, že mají hlásit jakékoli známky infekce.

## Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE, včetně enalaprilu, byl hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivky a/nebo hrtanu. K tomu může dojít kdykoli během léčby. V takových případech je nutno léčbu přípravkem AQUMELDI okamžitě ukončit a zavést odpovídající sledování, aby bylo zajištěno, že než bude pacient propuštěn, tyto příznaky zcela vymizí. I v těch případech, kdy dojde pouze k otoku jazyka, bez dechové tísně, může být zapotřebí pacienty déle sledovat, protože léčba antihistaminiky a kortikosteroidy nemusí být dostatečná.

Velmi vzácně byly hlášeny případy úmrtí v důsledku angioedému spojeného s laryngeálním edémem nebo edémem jazyka. U pacientů se zasažením jazyka, glottis nebo hrtanu dochází často k obstrukci dýchacích cest, zejména u pacientů s anamnézou chirurgického zákroku na dýchacích cestách. Pokud dojde k zasažení jazyka, hlasivky nebo hrtanu, které může vést k obstrukci dýchacích cest, je třeba okamžitě zajistit vhodnou léčbu, která může zahrnovat podání subkutánního roztoku epinefrinu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo opatření k zajištění průchodnosti dýchacích cest.

U černošských pacientů, kteří užívali inhibitory ACE, byla hlášena vyšší incidence angioedému než u pacientů nečernošského etnika.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou inhibitorem ACE mohou být během léčby inhibitorem ACE vystaveni zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.3).

U pacientů, kteří již inhibitor ACE užívají, je při zahájení léčby racekadortriem, inhibitory mTOR (např. sirolimem, everolimem, temsirolimem) a vildagliptinem třeba opatrnosti.

U pacientů, kteří užívají souběžně inhibitor ACE a inhibitor neprilysinu (např. sakubitril, racekadotril), může hrozit zvýšené riziko rozvoje angioedému (viz bod 4.5). Kombinace enalaprilu se sakubitrilem/valsartanem je kvůli zvýšenému riziku angioedému kontraindikována (viz bod 4.3). Podávání sakubitrilu/valsartanu se nesmí zahájit dříve než 36 hodin po užití poslední dávky enalaprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, nesmí se léčba enalaprilem zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

#### Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace pomocí jedu blanokřídlých

Ve vzácných případech došlo u pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizace jedem blanokřídlých k život ohrožujícím anafylaktoidním reakcím. Těmto reakcím se zamezilo pozastavením léčby inhibitory ACE před každou desenzibilizací.

#### Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL

Vzácně se u pacientů užívajících inhibitory ACE v průběhu aferézy lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) za použití dextransulfátu vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím se zamezilo pozastavením léčby inhibitory ACE před každou aferézou.

#### Hemodialyzovaní pacienti

Anafylaktoidní reakce byly hlášeny u pacientů, kteří byli dialyzováni pomocí vysokoprůtokových membrán (např. AN 69®) a současně léčeni inhibitorem ACE. U těchto pacientů je třeba zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné třídy antihypertenziv.

#### Hypoglykemie

Diabetické pacienty léčené perorálními antidiabetiky nebo inzulinem, u nichž se začíná s léčbou inhibitory ACE, je třeba poučit, že si mají pečlivě hlídat hypoglykémii, zejména během prvního měsíce kombinovaného používání (viz bod 4.5).

#### Kašel

Při používání inhibitorů ACE byl zaznamenán kašel. Kašel je obvykle neproduktivní, přetrvávající a po ukončení léčby ustupuje. Kašel vyvolaný inhibitory ACE je třeba považovat za součást diferenciální diagnózy kašle.

#### Chirurgický zákrok/anestezie

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestezie léčivým přípravkem vyvolávajícím hypotenzi blokuje enalapril tvorbu angiotenzinu II vedle kompenzačního uvolňování reninu. Pokud dojde k hypotenzi a má se za to, že je důsledkem tohoto mechanismu, lze ji korigovat objemovou expanzí.

#### Hyperkalemie

U některých pacientů léčených inhibitory ACE, včetně enalaprilu, bylo pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří renální insuficience, zhoršení funkce ledvin, vyšší věk (nad 70 let), diabetes mellitus, interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza a současně užívání draslík šetřících diuretik (jako je spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), draslíkové doplňky nebo náhrady soli obsahující draslík; nebo užívání jiných léčivých přípravků spojené se zvýšením hladiny draslíku v séru (jako je heparin nebo přípravky obsahující trimethoprim, například kotrimoxazol). Novorozenci jsou vystaveni zvýšenému riziku vzniku hyperkalemie. Používání doplňků draslíku, draslík šetřících diuretik, náhražek soli obsahujících draslík nebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladinu draslíku v séru, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení hladiny

draslíku v séru. Hyperkalemie může způsobit závažnou, někdy fatální arytmii. Pokud je souběžné užívání enalaprilu a kterékoli z výše uvedených látek považováno za vhodné, je třeba je používat s opatrností za častého sledování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.5).

### Lithium

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

### 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.

### Těhotenství

Během těhotenství se s podáváním inhibitorů ACE nezačíná. Pokud se pokračování léčby inhibitory ACE nepovažuje za nezbytné, pacientky plánující těhotenství se převedou na alternativní léčby s prokázaným bezpečnostním profilem pro použití v těhotenství. Pokud je těhotenství diagnostikováno, je nutno léčbu inhibitory ACE okamžitě ukončit a podle situace zahájit alternativní léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

### Etnické rozdíly

Stejně jako ostatní inhibitory ACE je i enalapril při snižování krevního tlaku u osob černošského původu zjevně méně účinný než u jiných etnik; důvodem může být vyšší prevalence nízkých hladin reninu u černošské hypertenzní populace.

### Pediatrická populace

U dětí s jinými indikacemi, než je srdeční selhání, se přípravek AQUMELDI nedoporučuje. U dětí mladší než 1 měsíc se doporučuje opatrnost, protože tyto děti mohou být na léčivý přípravek velmi citlivé. Údaje o používání přípravku AQUMELDI v klinických studiích s dětmi mladšími než 1 měsíc jsou omezené (n = 4). Veškeré příznaky nežádoucích příhod a elektrolyty je třeba pečlivě sledovat.

### *Porucha funkce jater*

O léčbě dětských pacientů s již existujícím onemocněním jater nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se pediatrickí pacienti s již existující poruchou funkce jater mohou enalapilem léčit pouze za přísného sledování. U dětí s poruchou funkce jater, které jsou mladší než 1 měsíc, se léčba nedoporučuje.

### Sodík

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí s přípravkem AQUMELDI nebyly u dospělé ani u pediatrické populace provedeny. Interakční studie s enalapilem byly provedeny pouze u dospělých osob.

## Blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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).

## Draslík šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo jiné léčivé přípravky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v séru

Inhibitory ACE snižují úbytek draslíku vyvolaný diuretiky. Draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), draslíkové doplňky, náhražky soli obsahující draslík nebo jiné léčivé přípravky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v séru (např. heparin, přípravky obsahující trimethoprim, jako je kotrimoxazol), mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud se souběžně užívají enalaprilu a některé z výše uvedených látek považuje za vhodné, je při jejich používání nutná opatrnost a časté sledování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

## Diuretika (thiazidová nebo kličková)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může při zahájení léčby enalaprilem vést k depleci objemu a riziku hypotenze (viz bod 4.4). Hypotenzní účinky je možno snížit vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo příjmu soli nebo zahájením léčby nízkou dávkou enalaprilu.

## Antihypertenziva

Souběžným užíváním těchto léčivých přípravků se mohou zvýšit hypotenzivní účinky enalaprilu. Souběžné použití s nitroglycerinem a jinými nitráty nebo jinými vazodilatátory může krevní tlak dále snížit.

## Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory ACE byl hlášen reverzibilní nárůst koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Současné užívání thiazidových diuretik při podávání inhibitorů ACE může dále zvyšovat hladiny lithia a zvyšovat riziko jeho toxicity. Použití enalaprilu s lithiem se nedoporučuje, pokud se však tato kombinace jeví jako nezbytná, je třeba hladinu lithia v séru pečlivě sledovat (viz bod 4.4).

## Tricyklická antidepresiva / antipsychotika / anestetika / narkotika

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

## Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2)

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (inhibitory COX-2) mohou snižovat účinek diuretik a jiných antihypertenziv. Proto se antihypertenzní účinek antagonistů receptorů angiotenzinu II nebo inhibitorů ACE může působením NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2, oslabovat.

Souběžné podávání NSAID (včetně inhibitorů COX-2) a antagonistů receptoru angiotenzinu II nebo inhibitorů ACE má aditivní účinek na zvyšování hladiny draslíku v séru a může vést ke zhoršení funkce ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Vzácně může dojít k akutnímu selhání ledvin, zejména u pacientů s narušenou renální funkcí (např. u starších pacientů nebo pacientů s deplecí objemu, včetně pacientů podstupujících diuretickou léčbu). Proto je při podávání této kombinace pacientům se zhoršenou funkcí ledvin zapotřebí opatrnosti. Pacienty je nutno odpovídajícím způsobem



hydratovat a po zahájení souběžné léčby a poté v pravidelných intervalech je třeba pamatovat na monitorování funkce ledvin.

### Zlato

U pacientů léčených souběžně injekčním zlatem (aurothiomalátem sodným) a inhibitory ACE (včetně enalaprilu) byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (příznaky zahrnují zčervenání obličeje, nauzeu, zvracení a hypotenzi).

### Inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin inhibitors)

Pacienti užívající souběžně inhibitory mTOR (např. temsirolimus, sirolimus, everolimus) mohou být vystaveni zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

### Inhibitory neprilysinu

U pacientů, kteří souběžně užívají inhibitor ACE a inhibitor neprilysinu (např. sakubitřil, racekadotřil), může být zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4). Souběžné užívání enalaprilu se sakubitřilem/valsartanem je kontraindikováno, protože souběžná inhibice neprilysinu a ACE může zvyšovat riziko angioedému. Léčba sakubitřilem/valsartanem se nesmí zahájit dříve než 36 hodin po užití poslední dávky enalaprilu. Léčba enalapřilem se nesmí zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitřilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

### Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.

### Antidiabetika

Z epidemiologických studií vyplývá, že souběžným podáváním inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulinů, perorálních hypoglykemizujících látek) se může zintenzivnit pokles hladiny glukózy v krvi, což představuje riziko hypoglykemie. K tomuto jevu dochází nejčastěji během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.8). Pacienti, kteří užívají souběžně vildagliptin, mohou být vystaveni zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

### Alkohol

Alkohol zvyšuje hypotenzní účinek inhibitorů ACE.

### Kyselina acetylsalicylová, trombolytika a $\beta$ -blokátory

Souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkách), trombolytiky a  $\beta$ -blokátory lze enalapřil bezpečně podávat.

### Cyklosporin

Při souběžném užívání inhibitorů ACE s cyklosporinem může dojít k hyperkalemii. Doporučuje se monitorovat hladinu draslíku v séru.

### Heparin

Při souběžném podávání inhibitorů ACE s heparinem může dojít k hyperkalemii. Doporučuje se monitorovat hladinu draslíku v séru.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Podle zkušeností u člověka způsobují inhibitory AEC (včetně enalaprilu) podávané během těhotenství vrozené malformace (snížená funkce ledvin, oligohydramnios, retardace osifikace lebky, kontraktury končetin, kraniofaciální deformace a hypoplastický vývoj plic) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie).

Během druhého a třetího trimestru těhotenství je přípravek AQUMELDI kontraindikován a v prvním trimestru se nedoporučuje (viz body 4.3 a 4.4).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 1 týden po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

U matek se vyskytl oligohydramnion, který je pravděpodobně projevem snížené funkce ledvin u plodu a může vést ke kontrakturám končetin, kraniofaciálním deformacím a hypoplastickému vývoji plic. Pokud došlo od druhého trimestru těhotenství k expozici inhibitorům ACE, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky. Kojence, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, je třeba pečlivě sledovat z hlediska hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

### Kojení

Přípravek AQUMELDI a jeho metabolity jsou vylučovány do lidského mateřského mléka do takové míry, že nelze vyloučit jejich účinky na kojené novorozence/děti (viz bod 5.2).

Porovnáním prospěšnosti kojení pro dítě a léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit či ukončit podávání přípravku AQUMELDI.

### Fertilita

O účinku enalaprilu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. U potkanů nedošlo při léčbě enalaprilem k žádnému účinku na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek AQUMELDI má na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje malý vliv. Mohou se vyskytnout závratě nebo ospalost, které mohou ovlivnit koncentraci a koordinaci. To může mít dopad na složitější činnosti, jako je řízení vozidla, jízda na kole nebo obsluha strojů.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s léčivem byly u dětí kašel (5,7 %), zvracení (3,1 %), mikroalbuminurie (3,1 %), hyperkalemie (2,9 %), hypotenze (1,4 %) a posturální závratě (1,2 %).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků léčivého přípravku

#### Děti

Frekvence nežádoucích účinků uvedená v tabulce 1 je odvozena z klinických studií u dětí užívajících přípravek AQUMELDI k léčbě srdečního selhání. Celkem 86 dětí v těchto studiích dostávalo enalapril po dobu až 1 roku, takže údaje jsou omezené.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů (SOC) a podle klesající frekvence, a to takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až

< 1/100), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle snižující se závažnosti.

**Tabulka 1. Seznam nežádoucích účinků u dětí se srdečním selháním.**

Nežádoucí účinky	Frekvence
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Posturální závratě	časté
<b>Cévní poruchy</b>	
Hypotenze	časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Kašel	časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Zvracení	časté
<b>Laboratorní vyšetření</b>	
Hyperkalemie	časté
Mikroalbuminurie	časté

### Dospělí

Enalapril tablety byly hodnoceny z hlediska bezpečnosti u více než 10 000 dospělých pacientů a v kontrolovaných klinických studiích zahrnujících 2 314 pacientů s hypertenzí a 363 pacientů s kongestivním srdečním selháním. Nežádoucí účinky a frekvence u dospělé populace jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2. Seznam nežádoucích účinků u dospělé populace**

Nežádoucí účinky	Frekvence
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Aplastická anémie	méně časté
Hemolytická anémie	méně časté
Anémie	méně časté
Deprese kostní dřeně	vzácné
Neutropenie	vzácné
Agranulocytóza	vzácné
Pancytopenie	vzácné
Trombocytopenie	vzácné
Lymfadenopatie	vzácné
Snížení hladiny hemoglobinu	vzácné
Snížení hematokritu	vzácné
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Angioedém	časté
Autoimunitní onemocnění	vzácné
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	není známo
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Hypoglykemie	méně časté
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Deprese	časté
Zmatenost	méně časté
Nervozita	méně časté
Nespavost	méně časté
Abnormální sny	vzácné
Poruchy spánku	vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>	

<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>
Závrať	velmi časté
Bolest hlavy	časté
Synkopa	časté
Změna chuti	časté
Parestezie	méně časté
Somnolence	méně časté
Vertigo	méně časté
<b>Poruchy oka</b>	
Rozmazané vidění	velmi časté
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Tinitus	méně časté
<b>Srdeční poruchy</b>	
Bolest na hrudi	časté
Poruchy srdečního rytmu	časté
Angina pectoris	časté
Tachykardie	časté
Infarkt myokardu	méně časté
Cerebrovaskulární příhoda	méně časté
Palpitace	méně časté
<b>Cévní poruchy</b>	
Hypotenze	časté
Ortostatická hypotenze	méně časté
Zarudnutí	méně časté
Raynaudův fenomén	vzácné
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Kašel	velmi časté
Dyspnoe	časté
Astma	méně časté
Bronchospasmus	méně časté
Bolest v krku	méně časté
Rinorea	méně časté
Chrapot	méně časté
Plicní infiltráty	vzácné
Alergická alveolitida	vzácné
Eozinofilní pneumonie	vzácné
Rinitida	vzácné
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Nauzea	velmi časté
Průjem	časté
Bolest břicha	časté
Zvracení	časté
Ileus	méně časté
Pankreatitida	méně časté
Peptický vřed	méně časté
Zácpa	méně časté
Nechutenství	méně časté
Gastrické podráždění	méně časté
Dyspepsie	méně časté
Sucho v ústech	méně časté
Stomatitida	vzácné
Aftózní ulcerace	vzácné
Glossitida	vzácné
Střevní angioedém	velmi vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	

<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>
Selhání jater	vzácné
Cholestáza	vzácné
Hepatitida	vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Vyrážka	časté
Pruritus	méně časté
Diaforéza	méně časté
Alopecie	méně časté
Erythema multiforme	vzácné
Stevensův-Johnsonův syndrom	vzácné
Exfoliativní dermatitida	vzácné
Toxická epidermální nekrolýza	vzácné
Pemfigus	vzácné
Erythroderma	vzácné
Závažné kožní reakce*	není známo
Hypersenzitivní reakce	není známo
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Svalové křeče	méně časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Selhání ledvin	méně časté
Renální dysfunkce	méně časté
Proteinurie	méně časté
Oligurie	vzácné
<b>Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů</b>	
Impotence	méně časté
Gynekomastie	vzácné
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Astenie	velmi časté
Únava	časté
Horečka	méně časté
Malátnost	méně časté
<b>Laboratorní vyšetření</b>	
Hyperkalemie	časté
Mikroalbuminurie	časté
Zvýšená hladina sérového kreatininu	časté
Zvýšená hladina močoviny v krvi	méně časté
Hyponatremie	méně časté
Zvýšené hladiny jaterních enzymů	vzácné
Zvýšené hladiny bilirubinu v séru	vzácné

\* Byl hlášen komplex příznaků, který může zahrnovat některé nebo všechny tyto příznaky: horečka, serositida, vaskulitida, myalgie/myozitida, artralgie/artritida, pozitivní ANA, zvýšená hladina ESR, eozinofilie a leukocytóza. Může se vyskytnout vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné dermatologické projevy.

## Pediatrická populace

### Krevní tlak a srdeční frekvence

Po prvním podání přípravku AQUMELDI u pediatrických pacientů se srdečním selháním, kteří dosud nebyli léčeni nebo již byli léčeni ACEI, nebyly hlášeny během 8hodinového sledovacího období žádné změny krevního tlaku nebo srdeční frekvence. Během prvních 8 týdnů léčby se průměrné hodnoty krevního tlaku v průběhu času neměnily. Totéž platí o tepové frekvenci. Průměrný arteriální tlak, založený na systolickém a diastolickém tlaku, se během následujícího desetiměsíčního období studie zvyšoval, a to u všech věkových skupin s výjimkou dětí ve věku 6–12 měsíců, u kterých byl zjištěn mírný pokles.

### Parametry bezpečnosti ledvin

V průběhu dvanáctiměsíčního období studie byly hladiny sérového kreatininu, močovinového dusíku v krvi (BUN), GFR a draslíku u pediatrických pacientů se srdečním selháním obecně v normálním rozmezí a konstantní. Jediný rozdíl byl u dětí ve věku od narození do 3 měsíců, u nichž byla hladina BUN na konci studie významně vyšší než na začátku studie – průměr ( $\pm$  standardní odchylka) 4,4 ( $\pm$  1,8) oproti 2,8 ( $\pm$  1,4),  $p = 0,0001$ . U pediatrických pacientů se srdečním selháním byla mikroalbuminurie hlášena od první studijní návštěvy soustavně pouze u jednoho pacienta s dilatovanou kardiomyopatií. Vzhledem k tomu, že tento pacient předčasně opustil studii a bylo upuštěno od následného sledování, jsou k dispozici pouze omezené údaje. Mikroalbuminurie byla náhodně hlášena ve třech dalších případech, ale při jiných návštěvách byl mikroalbumin v normálním rozmezí. U zbývajících pacientů byly hodnoty ve všech věkových skupinách v průběhu studie podobné.

### 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

O předávkování enalapilem u dospělých je k dispozici pouze omezené množství údajů a u dětí nejsou k dispozici vůbec žádné specifické údaje. Nejvýznamnějšími projevy předávkování, které byly dosud hlášeny, jsou výrazná hypotenze, která začíná přibližně šest hodin po požití tablet, současně s blokadou systému renin-angiotenzinu a stuporem. Symptomy spojené s předávkováním inhibitorů ACE mohou zahrnovat oběhový šok, poruchy rovnováhy elektrolytů, selhání ledvin, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel. Po požití 300 mg a 440 mg enalaprilu byly hlášeny hladiny enalaprilu v séru 100krát a 200krát vyšší, než je obvyklé po podání léčebných dávek.

Doporučenou léčbou po předávkování je intravenózní infuze roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pokud dojde k hypotenzii, uloží se pacient do šokové polohy. Je-li k dispozici, lze rovněž zvážit podání infuze angiotenzinu II a/nebo intravenózních katecholaminů. Pokud k požití došlo v nedávné době, provedou se opatření k eliminaci enalapril-maleinátu (např. zvracení, gastrická laváž, podání absorbentů a síranu sodného). Z celkového krevního oběhu lze enalapril odstranit hemodialýzou (viz bod 4.4). Při bradykardii rezistentní na léčbu je indikováno použití kardiostimulátoru. Průběžně je třeba sledovat životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Látky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, inhibitory ACE, samotné, ATC kód: C09AA02.

Enalapril-maleinát je maleátová sůl enalaprilu, derivát dvou aminokyselin, L-alaninu a L-prolinu.

### Mechanismus účinku

#### *Blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Po perorálním podání u dospělých se enalapril hydrolyzuje prostřednictvím jaterní CES 1 na aktivní metabolit enalaprilát, který působí jako inhibitor ACE. ACE je peptidyldipeptidáza, která katalyzuje

přeměnu angiotenzinu I na vazokonstrikční látku angiotenzin II, a proto inhibice ACE vede ke snížení hladiny angiotenzinu II v plazmě. To také vede ke zvýšené aktivitě reninu v plazmě (v důsledku odstranění negativní zpětné vazby uvolňování reninu) a ke snížené sekreci aldosteronu. Mechanismus účinku enalaprilu tudíž spočívá primárně v potlačení RAAS. ACE je však identický s kininázou II, takže enalapril může rovněž působit blokováním degradace bradykininu, účinného vazodepresorového peptidu. Přetrvávají otázky týkající se rozdílných účinků inhibice ACE na osu RAA v závislosti na pediatrickém věkovém rozmezí.

### Farmakodynamické účinky

Ve dvou klinických studiích u 32 dětí ve věku od 1 měsíce do <12 let se srdečním selháním kvůli dilatační kardiomyopatii (DKM) (WP08) a u 70 dětí ve věku do 6 let se srdečním selháním kvůli vrozené srdeční vadě (VSV) (WP09) byla zkoumána farmakodynamika mozkových natriuretických peptidů (Nt-proBNP), zkrácená frakce a RAAS ve spojitosti s tabletami dispergovatelnými v ústech enalaprilu. Průměrný věk 555 dnů, průměrná tělesná hmotnost 8,92 kg a výška 74,01 cm, děvčat bylo 46 %, chlapců bylo 54 %. Údaje jsou uvedeny níže.

U dětí s DKM se střední hodnoty Nt-proBNP (rozmezí) nezměnily z 32 (5 až 1 777) pmol/l na začátku studie na 35 (3 až 1 302) pmol/l ( $p = ns$ ) na konci studie. Pouze 10 % pacientů v této kohortě nebylo dříve léčeno inhibitory ACE. U dětí s VSV byla hladina Nt-proBNP na konci studie nižší než na jejím začátku. Medián hodnoty Nt-proBNP činil na začátku studie 171 (1 až 2 789) pmol/l a na jejím konci 73 (5 až 2 165) pmol/l ( $p = ns$ ). V této kohortě 44 % pacientů nebylo dříve léčeno inhibitory ACE.

U pacientů s DKM vzrostly průměrné hodnoty ( $\pm$ SD) echokardiografie (zkrácená frakce) mírně, avšak významně u všech pacientů z 22,3 % (SD 7,3) na 25,1 % (SD 7,8) ( $p < 0,05$ , t-test), což odráží zlepšení srdečního onemocnění u pacientů ve všech věkových skupinách. U pacientů s ICHS zůstávala zkrácená frakce během studie téměř stejná. Průměrná hodnota ( $\pm$ SD) byla při screeningu 38,7 % (SD 8,6) a na konci studijních návštěv 38,5 % (SD 6,2).

Pokud jde o účinky na RAAS, renin, aktivitu plazmatického reninu a angiotenzin I, všechny byly na konci obou studií vyšší než před podáváním léčiva. Koncentrace aldosteronu se snížily jak po 4 hodinách od podání enalaprilu ve formě tablet dispergovatelných v ústech, tak na konci studie. Je nepravděpodobné, že by pozorované změny byly důsledkem přirozeného průběhu onemocnění nebo změn systému RAAS v závislosti na zranění. Srovnatelný trend u čtyř parametrů systému RAAS byl pozorován u kohort dříve neléčených inhibitory ACE a u kohort ji dříve léčených inhibitory ACE, přičemž hlavní rozdíl byl ve výchozích hodnotách před podáním dávky. Pozorované změny markerů RAAS v průběhu léčby enalaprilem ve formě tablet dispergovatelných v ústech leží v očekávaném rozmezí inhibice ACE.

Údaje o užívání přípravku AQUMELDI v klinických studiích s dětmi mladšími než 1 měsíc jsou omezené ( $n = 4$ ).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Perorální enalapril se rychle vstřebává, přičemž své maximální koncentrace v séru dosahuje během jedné hodiny. Na základě zotavení z moči dosahuje míra absorpce enalaprilu z perorální tablety přibližně 60 %. Enalapril se rychle a rozsáhle hydrolyzuje na enalaprilát, silný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu.

Ovlivnění absorpce látky z tablety dispergovatelné v ústech stravou se nepředpokládá.

## Distribuce

Jak je popsáno u dospělé populace, nepřesahuje v rozmezí terapeuticky významných koncentrací vazba enalaprilátu na lidské plazmatické proteiny 60 %. Zdánlivý objem distribuce (V/F) enalaprilu z přípravku AQUMELDI činil u dospělých 93,15 litru (SD 33,23 litru).

## Biotransformace

Kromě přeměny na enalaprilát neexistují žádné doklady významného metabolismu enalaprilu.

## Eliminace

Exkrece enalaprilátu je především renální. U dospělých bylo po podání jednorázové perorální dávky enalaprilu (10 mg) zjištěno 18 % podané dávky v moči a 6 % ve stolici jako nezměněný enalapril oproti 43 % enalaprilátu v moči a 27 % ve stolici. Kinetika vylučování enalaprilátu je dvoufázová, přičemž počáteční fáze odráží renální filtraci (poločas eliminace 2 až 6 hodin) a následnou prodlouženou fázi (konečný poločas eliminace 36 hodin), u které se předpokládá, že představuje ekvilibraci léčivého přípravku z míst vazajících ACE enzymy.

Ustálené koncentrace enalaprilátu se dosahuje po 3 nebo 4 dávkách enalaprilu. Hlavními složkami v moči jsou enalaprilát, který představuje přibližně 40 % dávky, a intaktní enalapril (přibližně 20 %). Eliminační poločas enalaprilu z přípravku AQUMELDI u dospělých byl 0,77 h (SD 0,11 h) a perorální clearance (CL/F) 87,54 l/h (SD 33,45 l/h).

## Zvláštní skupiny pacientů

### Porucha funkce ledvin

Expozice enalaprilu a enalaprilátu se u pacientů s renální insuficiencí zvyšuje. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 40–60 ml/min) byla AUC enalaprilátu v ustáleném stavu po podání 5 mg jednou denně přibližně dvakrát vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. V případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq$  30 ml/min) se hodnota AUC zvýšila přibližně 8krát. Efektivní poločas enalaprilátu po opakovaných dávkách enalapril-maleinátu se prodlužuje na této úrovni renální insuficience a čas do dosažení rovnovážného stavu je posunut dále (viz bod 4.2). Z celkového krevního oběhu lze enalapril odstranit hemodialýzou. Dialyzační clearance je 62 ml/min.

### Laktace

Po jednorázové perorální dávce 20 mg byla u pěti žen po porodu průměrná maximální hladina enalaprilu v mléce 1,7  $\mu$ g/l (rozmezí 0,54 až 5,9  $\mu$ g/l) 4 až 6 hodin po podání dávky. U enalaprilátu byla průměrná maximální hladina také 1,7  $\mu$ g/l (rozmezí 1,2 až 2,3  $\mu$ g/l), přičemž vrcholu bylo dosaženo v různých časech během 24 hodin. Při použití údajů o nejvyšší hladině mléka by odhadovaný maximální příjem u výhradně kojeného dítěte činil přibližně 0,16 % dávky upravené na tělesnou hmotnost matky.

U jedné ženy užívající perorální enalapril v dávce 10 mg denně po dobu 11 měsíců bylo maximální hladiny enalaprilu v mléce 2  $\mu$ g/l dosaženo 4 hodiny po podání dávky a maximální hladiny enalaprilátu 0,75  $\mu$ g/l přibližně 9 hodin po podání dávky. Celkové množství a naměřené v mléce během 24 hodin činilo u enalaprilu 1,44  $\mu$ g/l a u enalaprilátu 0,63  $\mu$ g/l mléka.

Čtyři hodiny po jednorázové dávce enalaprilu 5 mg u jedné matky a 10 mg u dvou matek byla koncentrace enalaprilátu v mléce nedetekovatelná ( $<$  0,2  $\mu$ g/l); koncentrace enalaprilu nebyly stanoveny.



## Pediatrická populace

U dětí s DKM činila maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) normalizovaná na dávku a tělesnou hmotnost u enalaprilu 203 ng/ml/mg  $\times$  kg a u enalaprilátu 155 ng/ml/mg  $\times$  kg, s vysokými variačními koeficienty 73 % u enalaprilu a 61 % u enalaprilátu. Doba od podání tablety dispergovatelné v ústech (ODT) enalaprilu do dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $T_{max}$ ) byla u enalaprilu 1,7 hodiny a u enalaprilátu 4,6 hodiny. U dětí s VSV byly maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) normalizované na dávku a tělesnou hmotnost u enalaprilu 274 ng/ml/mg  $\times$  kg a u enalaprilátu 178 ng/ml/mg  $\times$  kg, s vysokými variačními koeficienty 58 % u enalaprilu a 82 % u enalaprilátu. Doba od podání ODT enalaprilu do dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $T_{max}$ ) činila u enalaprilu 1,8 hodiny a u enalaprilátu 6,3 hodiny.

Údaje z klinických studií u dětí se srdečním selháním, které užívaly přípravek AQUMELDI, umožňují srovnání farmakokinetických parametrů u dětí s DKM a s ICHS ve věku od 1 měsíce do 6 let (viz tabulka níže). V této věkové skupině vykazovali pacienti s DKM ve srovnání s pacienty s VSV o 50 % nižší expozici (AUC) enalaprilu. Metabolismus aktivního metabolitu enalaprilátu však byl u obou skupin stejný. Doba potřebná k dosažení maximálních koncentrací  $T_{max}$  enalaprilu byla podobná.

		Enalapril	Enalaprilát	Enalapril	Enalaprilát	Enalapril	Enalaprilát
	<i>n</i>	AUC <sub>t</sub> , ss, norm (ng/ml·h/mg·kg)		$C_{max}$ , ss, norm (ng/ml/mg·kg)		t-max nebo t <sub>max</sub> , ss (h)	
DKM 1 měsíc až < 6 let	20	428,3 (235,5– 1 338,2)	1 040,1 (0–4 468,2)	136,4 (44– 760,8)	120,4 (0–5 163)	1,99 (0,93– 4,17)	5,37 (0–12,02)
CHF 1 měsíc až < 6 let	60	785,1	1 166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DKM versus VSV		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

U dětí byl eliminační poločas ( $T_{1/2}$ ) enalaprilu z přípravku AQUMELDI 1,67 h a enalaprilátu 21,66 h.

I když nejsou k dispozici žádné publikované výsledky, které by popisovaly farmakokinetiku enalaprilu u dětí s poruchou funkce ledvin, vzhledem k tomu, že se léčivý přípravek a jeho aktivní metabolit vylučují převážně renálně, očekává se, že v důsledku poruchy funkce ledvin budou hladiny enalaprilu a enalaprilátu zvýšené. Dávku enalaprilu je proto třeba odpovídajícím způsobem upravit a funkci ledvin monitorovat (viz bod 4.2).

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

Z předklinických údajů získaných na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu nevyplynulo pro člověka žádné zvláštní riziko. Studie reprodukční toxicity ukazují, že u potkanů nemá enalapril žádné účinky na fertilitu a reprodukční schopnost a že není teratogenní. Ve studii, ve které byly potkaním samičkám podávány dávky před pářením a během březosti, byla během laktace incidence úhynů mláďat zvýšená. Bylo prokázáno, že tato sloučenina prochází placentou a je vylučována do mléka. Bylo prokázáno, že inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jako třída jsou při podávání ve druhém nebo třetím trimestru fetotoxické (způsobující poškození a/nebo úmrtí plodu).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol (E421)  
Krospovidon  
Poly(vinyl-acetát)  
Povidon  
Natrium-lauryl-sulfát  
Natrium-stearyl-fumarát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.  
Po prvním otevření spotřebujte do 100 dnů.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití**

Lahvička z vysokohustotního polyethylenu s polypropylenovým víčkem (opatřená dětským bezpečnostním uzávěrem garantujícím neporušenost obalu a integrovaným silikagelovým vysoušedlem) a lžičkou na vyjímání tablet z lahvičky.

Přípravek AQUMELDI se dodává v lahvičkách po 50, 100 nebo 200 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Při prvním otevření lahvičky je třeba přelomit uzávěr:

- Jednou rukou lahvičku pevně držte.
- Druhou rukou pevně zatlačte dolů a současně otáčejte víčkem proti směru hodinových ručiček.
- Otáčejte, dokud se uzávěr neporuší.

Vzhledem k tomu, že jsou tablety dispergovatelné v ústech drobné, používejte k jejich vyjímání z lahvičky lžičku, která je součástí balení. Tablet se pokud možno nedotýkejte rukama.

#### Podávání dávek menších než 0,25 mg

Pokud má být počáteční dávka nižší než 0,25 mg, lze nižší dávky dosáhnout tak, že se jedna 0,25 mg tableta vloží do 10ml perorální stříkačky, vodou z vodovodu se doplní po 10ml značku, stříkačkou se k plnému dispergování tablety po dobu 3 minut otáčí a požadovaný objem se podá pacientovi (1 ml bude obsahovat 0,025 mg enalaprilu, 4 ml budou obsahovat 0,1 mg enalaprilu). U dětí mladších než 6 měsíců se použije sterilní voda. Jakmile je tableta dispergovatelná v ústech v perorální stříkačce dokonale rozmělněná, je třeba požadovaný objem použít neprodleně.

#### Podání enterální sondou

U některých pacientů může být zapotřebí podat léčivo enterální sondou. Přípravek AQUMELDI se ve vodě z vodovodu rychle disperguje a ihned poté je možno přípravek podat. U dětí mladších než 6 měsíců se použije sterilní voda. Přípravek AQUMELDI se ve vodě disperguje výhradně otáčením nebo mísením ve stříkačce po dobu 3 minut. V jednom mililitru lze kdykoliv dispergovat nanejvýš čtyři tablety dispergovatelné v ústech. Pokud se léčivý přípravek dítěti podává sondou, po jeho podání sondu propláchněte alespoň třemi mililitry vody.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Proveca Pharma Limited  
2 Dublin Landings  
North Wall Quay  
Dublin 1  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/23/1717/001  
EU/1/23/1717/002  
EU/1/23/1717/003

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

Datum první registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pharbil Waltrop GmbH  
Im Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aqumeldi 0,25 mg tablety dispergovatelné v ústech  
enalapril-maleinát  
Pro děti od narození do méně než 18 let

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 0,25 mg enalapril-maleinátu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety dispergovatelné v ústech

Jedna lahvička obsahující 50 tablet dispergovatelných v ústech  
Jedna lahvička obsahující 100 tablet dispergovatelných v ústech  
Jedna lahvička obsahující 200 tablet dispergovatelných v ústech  
Jedna lžička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 100 dnů.

Datum otevření: \_\_\_\_\_



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Proveca Pharma Limited  
2 Dublin Landings  
North Wall Quay  
Dublin 1  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/23/1717/001  
EU/1/23/1717/002  
EU/1/23/1717/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AQUMELDI 0,25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### LAHVIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aqumeldi 0,25 mg tablety dispergovatelné v ústech  
enalapril-maleinát  
Pro děti od narození do méně než 18 let

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 0,25 mg enalapril-maleinátu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety dispergovatelné v ústech

50 tablet dispergovatelných v ústech  
100 tablet dispergovatelných v ústech  
200 tablet dispergovatelných v ústech

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 100 dnů.  
Datum otevření: \_\_\_\_\_

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Proveca Pharma Limited  
2 Dublin Landings  
North Wall Quay  
Dublin 1  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/23/1717/001  
EU/1/23/1717/002  
EU/1/23/1717/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Aqumeldi 0,25 mg tablety dispergovatelné v ústech enalapril-maleinát**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo Vaše dítě.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Aqumeldi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě užívat přípravek Aqumeldi
3. Jak přípravek Aqumeldi používat
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aqumeldi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Aqumeldi a k čemu se používá**

Přípravek Aqumeldi obsahuje léčivou látku enalapril-maleinát.

Používá se u dětí a dospívajících od narození do 17 let k léčbě srdečního selhání (neschopnosti srdce pumpovat do těla dostatečné množství krve).

Enalapril-maleinát patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE), což znamená, že v těle zabraňuje enzymu (bílkovině) v tvorbě hormonu angiotenzinu II. Zúžením krevních cév může angiotenzin II způsobit vysoký krevní tlak, což nutí srdce pracovat při pumpování krve v těle usilovněji. Angiotenzin II také uvolňuje hormony, jako je aldosteron, které zvyšují krevní tlak tím, že způsobují zadržování tekutin.

Blokováním tvorby angiotenzinu II upravuje přípravek Aqumeldi hormonální systém, který ovlivňuje krevní tlak a rovnováhu tekutin v těle. To pomáhá snižovat krevní tlak a zvyšuje dodávku krve a kyslíku do srdce. Léčivý přípravek začíná obvykle působit během jedné hodiny, ale k tomu, aby se dosáhlo zlepšení onemocnění, může být zapotřebí několik týdnů léčby.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě užívat přípravek Aqumeldi**

**Neužívejte přípravek Aqumeldi, jestliže jste:**

- alergický(á) na enalapril-maleinát, kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo jiné inhibitory ACE (jako je kaptopril, lisinopril nebo ramipril). Inhibitory ACE se používají k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečního selhání,
- někdy prodělal(a) reakci zvanou angioedém (rychlý otok pod kůží v oblastech, jako je obličej, hrdlo, paže a nohy, který může být život ohrožující, pokud otok hrdla ucpává dýchací cesty), a to

buď při užívání jiného inhibitoru ACE, nebo v případě, že příčina angioedému nebyla známa nebo je dědičná,

- více než 3 měsíce těhotná. Také počátkem těhotenství je lepší se přípravku Aqumeldi vyhnout (viz bod 2 „Těhotenství, kojení a plodnost“),
- máte cukrovku nebo sníženou funkci ledvin a léčíte se přípravkem na snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Aqumeldi“),
- užíval(a) jste nebo v současné době užíváte sakubitril/valsartan (léčivý přípravek, který se používá k léčbě určitého typu dlouhodobého (chronického) srdečního selhání), neboť se zvyšuje riziko angioedému. Před užitím přípravku Aqumeldi počkejte alespoň 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu,
- máte těžkou poruchu funkce ledvin.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před podáním přípravku Aqumeldi s lékařem nebo lékárníkem.

### **Upozornění a opatření**

Před podáním přípravku Aqumeldi se poraďte s lékařem, jestliže Vy nebo Vaše dítě:

- máte onemocnění srdce (nazývané levá ventrikulární valvulární obstrukce nebo obstrukce odtokového traktu nebo kardiogenní šok),
- máte onemocnění týkající se krevních cév v mozku (např. stenózu, trombózu, embolii, krvácení),
- máte kolagenovou vaskulární chorobu (onemocněními, které způsobuje dlouhotrvající zánět v pojivových tkáních, což jsou tkáně, které drží kosti, svaly a vazy pohromadě),
- užíváte imunosupresivní léčivo (léky ke snížení imunitní reakce těla), alopurinol (ke snížení hladiny kyseliny močové) nebo prokainamid (k léčbě poruch srdečního rytmu). V těchto případech může enalapril zvyšovat riziko nízkých hladin neutrofilů (neutropenie), což je typ bílých krvinek, které bojují s infekcí, velmi nízkých hladin typu bílých krvinek zvaných granulocyty (agranulocytóza), které jsou důležité pro boj proti infekci, nízkých hladin krevních destiček (trombocytopenie), což může vést ke krvácení a tvorbě podlitin, a nízkých hladin červených krvinek (anémie), což může způsobovat únavu a bledost (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Aqumeldi“),
- jste někdy měl(a) alergickou reakci na inhibitory ACE s otokem obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla s obtížemi při polykání nebo dýchání (angioedém). Angioedém může během léčby přípravkem Aqumeldi vzniknout kdykoli. Pokud se příznaky objeví, je třeba přípravek Aqumeldi vysadit a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Poznáváme, že u černošských pacientů je riziko těchto typů reakcí na inhibitory ACE (léčivé přípravky, které působí stejným mechanismem jako přípravek Aqumeldi) zvýšené. Také u pacientů, kteří užívají jiné léčivé přípravky, může být riziko angioedému zvýšené (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Aqumeldi“),
- máte onemocnění ledvin (včetně jejich transplantace), diabetes, máte dehydrataci, došlo k náhlému zhoršení srdečního selhání, hromadí se kyselina v těle nebo užíváte diuretika (tablety na močení), které udržují množství draslíku v krvi (jako je spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid) nebo náhražky obsahující draslík nebo léčivé přípravky, o nichž je známo, že zvyšují hladinu draslíku v krvi (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol). Tyto situace mohou vést k vysokým hladinám draslíku v krvi (hyperkalemie), což může způsobit únavu, svalovou slabost, pocit nevolnosti a poruchy srdečního rytmu. Lékař možná bude muset upravit dávku přípravku Aqumeldi nebo pravidelně kontrolovat hladinu draslíku v krvi (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Aqumeldi“),
- máte problém s tepnami ledvin, který může zvýšit riziko nízkého krevního tlaku, případně ledviny nefungují správně,
- jste v poslední době nadměrně zvracel(a) nebo jste měl(a) silný průjem,
- máte cukrovku. Je třeba kontrolovat nízkou hladinu glukózy v krvi, zejména v průběhu prvního měsíce léčby. Také množství draslíku v krvi může být vyšší,
- podstupujete dialýzu, protože může být nutné dávkování přípravku Aqumeldi změnit,
- máte nízký krevní tlak (což se může projevit mdlobami nebo závratí, zejména při vstávání),
- užíváte některý z následujících léků na vysoký krevní tlak: blokátor receptoru angiotenzinu II (ARB) (také se označuje jako sartan – např. valsartan, telmisartan, irbesartan), protože tyto léky

mohou zvýšit riziko nízkého krevního tlaku, vysoké hladiny draslíku v krvi a ledvinových potíží (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Aqumeldi“),

- dítě je mladší než 1 měsíc a má poruchu funkce jater nebo žloutenku (zežloutnutí kůže a očního bělma),
- dítě je mladší než 1 měsíc – u velmi malých dětí je totiž větší riziko problémů s nízkým krevním tlakem, s ledvinami a s vysokou hladinou draslíku v krvi.

Váš lékař může pravidelně kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a hladinu elektrolytů (například draslíku) v krvi.

Pokud si nejste jistý(á), zda se na Vás vztahuje některá z výše uvedených skutečností, před podáním přípravku Aqumeldi se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Jestliže se chystáte podstoupit lékařský zákrok**

Informujte lékaře, že Vy nebo Vaše dítě užíváte přípravek Aqumeldi, pokud se Vy nebo Vaše dítě chystáte podstoupit některý z následujících postupů:

- jakýkoliv chirurgický zákrok nebo lék na znecitlivění (anestetikum) (i u zubního lékaře),
- znecitlivění jako léčba alergie, například přípravkem se včelím nebo vosím jedem (jed blanokřídlého hmyzu),
- léčba k odstranění cholesterolu z krve, tzv. LDL-aféza.

Pokud se Vás některý z výše uvedených bodů týká, poraďte se před zákrokem se (zubním) lékařem.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Aqumeldi**

Informujte lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Sem patří i rostlinné přípravky. Lékař možná bude muset změnit Vaši dávku nebo dávku Vašeho dítěte a/nebo přijmout jiná opatření.

Užívání přípravku Aqumeldi společně s následujícími léky může ovlivnit způsob, jakým přípravek Aqumeldi nebo uvedené léky působí, nebo může zvýšit riziko nežádoucích účinků:

- **antihypertenziva**, léky ke snížení krevního tlaku (jednotlivé druhy jsou uvedeny níže):
  - blokátory receptorů angiotenzinu II (ARB), někdy nazývané sartany, (např. losartan, valsartan),
  - aliskiren,
  - betablokátory (např. atenolol, propranolol),
  - diuretika (léčiva zvyšující tvorbu moči) (např. furosemid, chlorothiazid),
  - vazodilatátory (léky k rozevření (dilataci) cév) (např. nitroglycerin, isosorbidmononitrát),
  - inhibitory neprilysinu (např. sakubitril, racekadotril).

Při užívání těchto léků může být zvýšené riziko angioedému (otoku obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla s obtížemi při polykání nebo dýchání) – viz bod 2 „Neužívejte přípravek Aqumeldi, jestliže jste“.

- **léčivé přípravky udržující hladiny draslíku** – léky na zvýšení hladiny draslíku v krvi ji mohou nadměrně zvýšit (jednotlivé typy jsou uvedeny níže):
  - draslíkové doplňky a náhražky soli,
  - draslík šetřící diuretika (léčivé přípravky zvyšující tvorbu moči) (např. spironolakton, amilorid),
  - antibiotika, používaná k léčbě bakteriálních infekcí (např. trimethoprim a kotrimoxazol),
  - heparin, sloužící k ředění krve a prevenci krevních sraženin.
- **lithium** – lék k léčbě deprese
- **tricyklická antidepresiva** – léčivé přípravky k léčbě deprese (např. amitriptylin)
- **antipsychotika** – léčivé přípravky k léčbě duševních zdravotních problémů
- **léky proti kašli a nachlazení a přípravky na snižování tělesné hmotnosti** (např. pseudoefedrin, amfetamin)
- **zlato** – používá se k léčbě bolesti nebo zánětu kloubů

- **antidiabetické léčivé přípravky, včetně inzulinu a vildagliptinu** – používané ke snížení hladiny cukru v krvi
- **nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)** – léky ke zmírnění zánětu a úlevě od bolesti (jednotlivé typy jsou uvedeny níže):
  - selektivní inhibitory cyklooxygenázy-2 (inhibitory COX-2, například ibuprofen),
  - kyselina acetylsalicylová.
- **Léčivé přípravky proti odmítnutí transplantovaného orgánu**, používané k tomu, aby organismus neodmítl transplantovaný orgán přijmout (např. cyklosporin, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Pokud si nejste jistý(á), zda se na Vás vztahuje některá z výše uvedených skutečností, poraďte se před podáním přípravku Aqumeldi s lékařem nebo lékárníkem.

### **Přípravek Aqumeldi s jídlem, pitím a alkoholem**

Při užívání přípravku Aqumeldi nepijte alkohol. Alkohol může způsobit nadměrný pokles krevního tlaku a můžete pociťovat závratě, točení hlavy nebo omdlívání.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste Vy nebo Vaše dcera těhotná nebo se domníváte, že může(te) být těhotná, musíte o tom informovat lékaře. Lékař Vám obvykle doporučí, abyste Vy nebo Vaše dcera předtím, než otěhotní(te) nebo ihned poté, co se o těhotenství dozví(te), užívání přípravku Aqumeldi ukončila, a místo přípravku Aqumeldi Vám doporučí jiný léčivý přípravek.

V počátečním stadiu těhotenství se podávání přípravku Aqumeldi nedoporučuje a po 3 měsících těhotenství se už užívat nesmí, protože při užívání po třetím měsíci těhotenství by mohl způsobit závažné poškození dítěte (viz bod 2 „Neužívejte přípravek Aqumeldi, jestliže jste“).

Pokud jste žena v plodném věku, musíte během léčby a až 1 týden po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

### Kojení

Pokud kojíte nebo se chystáte zahájit kojení, informujte o tom svého lékaře a proberte s ním, zda ukončit kojení nebo přípravek Aqumeldi vysadit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Aqumeldi může u Vás nebo Vašeho dítěte způsobit ospalost nebo ovlivnit koncentraci a koordinaci. To může mít vliv na provádění kvalifikovaných úkonů, jako je řízení, jízda na kole nebo obsluha strojů.

### **Přípravek Aqumeldi obsahuje sodík**

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

## **3. Jak přípravek Aqumeldi používat**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Dávku Vám doporučí Váš lékař nebo lékař Vašeho dítěte a bude záviset na tělesné hmotnosti a na tom, jak na léčbu reaguje(te).

- Doporučená počáteční dávka je do 2 mg jako jednorázová dávka.
- Doporučená udržovací dávka je 1 mg až 20 mg jednou denně.

Lékař Vám poradí, kdy podle krevního tlaku dítěte, jeho hladiny draslíku v krvi a funkce ledvin máte dávku zvýšit.



## POKYNY K POUŽITÍ

**Pečlivě si přečtete, než budete tablety dispergovatelné v ústech používat.**

Přípravek Aqumeldi se užívá pouze ústy. Jedná se o tabletu dispergovatelnou v ústech, což znamená, že se rozpouští v ústech nebo ve vodě. Tabletů lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

1. Vzhledem k malé velikosti tablet použijte k odběru požadovaného počtu tablet dispergovatelných v ústech z lahvičky lžičku, která je součástí balení. Tablet se pokud možno nedotýkejte rukama.
2. Tablet (tablety) si položte na jazyk nebo do prostoru mezi dásní a tváří (bukální dutiny) a nechte rozpustit.
3. Tablety dispergovatelné v ústech nedrťte.

Pokud je dávka předepsaná lékařem nižší než 0,25 mg, lze ji dosáhnout následujícím způsobem:

1. Vložte jednu 0,25mg tabletu dispergovatelnou v ústech do 10ml stříkačky pro perorální podání.
2. Do stříkačky natáhněte 10 ml čisté vody z vodovodu (až po značku 10 ml). U dětí mladších než 6 měsíců se použije sterilní voda.
3. Opatrně stříkačku po dobu 3 minut otáčejte, dokud se tableta plně nedisperguje.
4. Tím se získá koncentrace enalapril-maleinátu 0,025 mg/ml.
5. 1 ml výsledného roztoku bude obsahovat 0,025 mg enalaprilu, 4 ml budou obsahovat 0,1 mg enalaprilu.
6. Požadovaný objem disperze je pak třeba podat pacientovi okamžitě; neuchovávejte disperzi ve stříkačce.

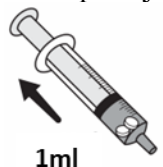
Pokud je léčivý přípravek podáván sondou, je třeba dodržet následující postup:

1. Vyjměte píst ze stříkačky, kterou používáte ve spojení se sondou (není součástí soupravy) a do těla stříkačky vložte potřebný počet tablet dispergovatelných v ústech.

Poznámka: V 1 ml lze kdykoli dispergovat maximálně čtyři tablety dispergovatelné v ústech, přičemž k dosažení doporučené dávky může být nutné zopakovat následující postup.



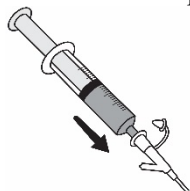
2. Vložte zpátky píst a natáhněte 1 ml čerstvé vody z vodovodu. U dětí mladších než 6 měsíců se použije sterilní voda.



3. Nasad'te na stříkačku uzávěr a po dobu 3 minut opatrně otáčejte nebo míchejte, aby se tablety zcela dispergovaly.



4. Uzávěr opět sejměte a sondou dávku podejte.



5. Po podání přípravku sondu propláchněte alespoň třemi mililitry vody.

Roztok je třeba podat okamžitě. Neuchovávejte jej.

Bylo ověřeno, že standardní sondy (polyuretan, polyvinylchlorid a silikon) jsou pro použití s tímto léčivým přípravkem vhodné.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Aqumeldi, než jste měl(a)**

Nepodávejte více léčivého přípravku, než Vám řekl lékař. Pokud jste Vy nebo Vaše dítě požili více tablet, než Vám lékař předepsal, obraťte se okamžitě na nejbližší nemocniční pohotovost nebo lékaře. Balení léku si vezměte s sebou.

Nejčastějšími známkami a příznaky předávkování jsou pokles krevního tlaku (známky mohou zahrnovat závratě nebo točení hlavy) a téměř naprosté snížení vědomí (strnutí). Mezi další příznaky může patřit výrazný a rychlý srdeční tep, rychlý puls, úzkost, kašel, selhání ledvin a rychlé dýchání.

#### **Pokud jste zapomněl(a) užít přípravek Aqumeldi**

Pokud jste zapomněl(a) užít přípravek Aqumeldi, vynechanou dávku přeskočte.

Vezměte si další dávku jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) přípravek Aqumeldi užívat**

Nepřestávejte užívat přípravek Aqumeldi, pokud Vám lékař neřekne, abyste přípravek vysadil(a).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře či lékaře Vašeho dítěte, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**U dospělých pacientů byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky. Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, přestaňte přípravek užívat a vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc:**

- Otok rtů, očí, úst nebo hrdla, který může způsobit potíže s dýcháním nebo polykáním (angioedém) – časté
- Poruchy krve, včetně změn hodnot krevního obrazu, jako je snížený počet bílých a červených krvinek, snížená hladina hemoglobinu, snížený počet krevních destiček – méně časté
- Srdeční infarkt (což může být důsledek velmi nízkého krevního tlaku u některých vysoce rizikových pacientů, včetně pacientů s problémy s průtokem krve srdcem nebo mozkiem) – méně časté
- Mozková mrtvice (což může být důsledek velmi nízkého krevního tlaku u vysoce rizikových pacientů) – méně časté

- Poruchy krvetvorby (útlum kostní dřeně), včetně změn hodnot krve, jako je nižší počet bílých krvinek (neutropenie), nižší počet krevních destiček (trombocytopenie), nižší hladina hemoglobinu, nižší hladina hematokritu, pancytopenie, agranulocytóza – vzácné
- Závažné kožní reakce se zarudnutím a šupinatěním kůže, puchýřky nebo surovými vředy (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza) – vzácné
- Náhlá, neočekávaná vyrážka nebo pálení, červená nebo olupující kůže – vzácné
- Kostní dřeň přestala vytvářet nové krevní buňky; důsledkem je únava, nižší schopnost bojovat proti infekci a nekontrolované krvácení (aplastická anémie) – vzácné
- Zánět jater, jaterní onemocnění, zvýšení hladin jaterních enzymů nebo bilirubinu (zjištěné laboratorními testy), žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo očí) – vzácné

**Nežádoucí účinky zaznamenané u dětí užívajících přípravek Aqumeldi při léčbě srdečního selhání:**

***Časté (mohou se projevit až u 1 osoby z 10)***

- Pocit závratě, nízký krevní tlak (posturální závratě)
- Kašel
- Pocit nemoci (zvracení)
- Vysoké hladiny draslíku v krvi (hyperkalemie)
- Mírné zvýšení bílkoviny albuminu v moči (mikroalbuminurie)

V počátečním stadiu užívání přípravku Aqumeldi můžete Vy nebo Vaše dítě pociťovat závratě. Je to důsledek snížení krevního tlaku. Pokud k tomu dojde, pomůže Vám si lehnout. Poradte se svým lékařem nebo s lékařem Vašeho dítěte.

**Mezi další možné nežádoucí účinky zaznamenané u dospělých užívajících enalapril patří:**

***Velmi časté (mohou se projevit u více než 1 osoby z 10)***

- Pocit závratě
- Pocit slabosti (astenie)
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Rozmazané vidění
- Kašel

***Časté (mohou se projevit až u 1 osoby z 10)***

- Průjem
- Bolest břicha
- Zvracení
- Vyrážka
- Bolest hlavy
- Mdloba (synkopa)
- Nízký krevní tlak
- Změny srdečního rytmu
- Zrychlený tep
- Angina pectoris
- Bolest na hrudi
- Únava
- Deprese
- Zvýšená hladina draslíku (hyperkalemie), zjištěná krevními testy
- Zvýšené hladiny kreatininu v séru, zjištěné krevními testy
- Abnormální pokles albuminu v moči (mikroalbuminurie), zjištěný testy moči
- Změna chuti
- Dušnost (dyspnoe)

***Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)***

- Zažívací potíže
- Zácpa
- Nechutenství (anorexie)
- Pomalý pohyb jídla střevem
- Zánět slinivky břišní
- Podrážděný žaludek
- Sucho v ústech
- Vřed
- Porucha funkce ledvin
- Selhání ledvin
- Rýma
- Chrapot
- Bolest v krku
- Rychlý nebo nerovnoměrný srdeční tep (palpitace)
- Nadměrný rozpad červených krvinek způsobující únavu a bledost (hemolytická anémie)
- Zmatenost
- Potíže se spaním
- Ospalost
- Nervozita
- Pocit píchání nebo znecitlivění kůže
- Pocit točení hlavy (závrať)
- Zvonění v uších (tinitus)
- Astma
- Tlak v hrudi spojený s astmatem (bronchospasmus)
- Zvýšené pocení
- Svědění
- Kopřivková vyrážka
- Vypadávání vlasů
- Svalové křeče
- Zarudnutí
- Nízký krevní tlak při vstávání (posturální hypotenze)
- Celkový pocit nevolnosti (slabost)
- Horečka
- Erektální dysfunkce (impotence)
- Vysoká hladina bílkovin v moči (zjištěná testem)
- Nízká hladina cukru v krvi
- Nízká hladina sodíku (hyponatremie), zjištěná krevním testem
- Vysoká hladina močoviny v krvi, zjištěná krevním testem

***Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)***

- Puchýřky na kůži naplněné tekutinou (pemfigus)
- Selhání jater
- Cholestáza (problémy s tokem žluči)
- Zvýšené hladiny jaterních enzymů
- Raynaudův fenomén, kdy mohou být ruce a nohy v důsledku nízkého průtoku krve velmi studené a bledé
- Autoimunitní onemocnění
- Neobvyklé sny
- Potíže se spánkem
- Hromadění tekutiny nebo jiných látek v plicích (zjištěné na rentgenových snímcích)
- Zánět nosu
- Zánět plic způsobený nahromaděním krevních buněk a projevující se obtížným dýcháním (eozinofilní pneumonie)
- Zánět dutiny ústní (stomatitida)
- Zánět jazyka (glossitida)

- Vřídky v ústech (aftózní ulcerace)
- Nižší množství vyprodukované moči
- Kožní porucha způsobená alergickou reakcí nebo infekcí (erythema multiforme)
- Zvětšené prsy u mužů
- Zduření uzlin na krku, v podpaží nebo v tříslech
- Otoky rukou, nohou nebo kotníků

***Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)***

- Otok střeva (intestinální angioedém)

***Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):***

- Nadměrná produkce antidiuretického hormonu, což je hormon, který pomáhá ledvinám kontrolovat množství vody, jež z těla odchází v moči; jejím důsledkem je zadržování tekutin, což vede k slabosti, únavě nebo zmatenosti (SIADH).
- Závažné kožní reakce. Byl hlášen soubor příznaků, kam mohou spadat některé nebo všechny z těchto příznaků: horečka, zánět krevních cév (serositida/vaskulitida), bolest svalů (myalgie/myositida), bolest kloubů (artralgie/artritida). Může se vyskytnout vyrážka, citlivost na sluneční světlo a UV záření nebo jiné kožní projevy.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se Vám nebo Vašemu dítěti objeví nějaké nežádoucí účinky, poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Aqumeldi uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Skladujte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Aqumeldi obsahuje**

- Léčivou látkou je enalapril-maleinát.
- Dalšími pomocnými látkami jsou: mannitol (E421), krosповidon, poly(vinyl-acetát), povidon, natrium-lauryl-sulfát (viz bod 2 „Přípravek Aqumeldi obsahuje sodík“), natrium-stearyl-fumarát, koloidní bezvodý oxid křemičitý

**Jak přípravek Aqumeldi vypadá a co obsahuje toto balení**

Aqumeldi 0,25 mg tablety dispergovatelné v ústech jsou bílé kulaté bikonvexní tablety o průměru 2 mm.

Tablety se dodávají v plastové lahvičce s plastovým dětským bezpečnostním uzávěrem a uzávěrem garantujícím neporušenost obalu v kartonové krabičce. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku a jednu modrou lžičku.

Dostupná balení obsahují 50, 100 nebo 200 tablet v jedné lahvičce.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Při prvním otevření lahvičky je třeba přelomit uzávěr:

- Jednou rukou lahvičku pevně držte.
- Druhou rukou pevně zatlačte dolů a současně otáčejte víčkem proti směru hodinových ručiček.
- Otáčejte, dokud se uzávěr neporuší.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Proveca Pharma Limited  
2 Dublin Landings  
North Wall Quay  
Dublín 1  
Irsko

#### **Výrobce**

Pharbil Waltrop GmbH  
Im Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Německo

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

#### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

---