

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AQUMELDI 0,25 mg suus dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 0,25 mg enalapriilmaleaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett

Valged ümmargused kaksikkumerad suus dispergeeruvad tabletid, läbimõõduga 2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

AQUMELDI on näidustatud südamepuudulikkuse raviks lastel alates sünnist kuni alla 18 aasta vanuseni.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi AQUMELDI-ga peab alustama südamepuudulikkusega laste ravis kogunud arst.

Annustamine

Algannus/katseannus

0,01...0,04 mg/kg (maksimaalselt 2 mg) ühekordse algannusena.

- Enne katseannuse manustamist tuleb kontrollida vererõhku ja neerufunktsiooni. Kui vererõhk on alla 5. protsentiili või kreatiniini sisaldus ületab vanuse normipiiri, ei tohi enalapriili manustada.
- Vähem stabiilsetel patsientidel ja alla 30-päevastel imikutel peab katseannus olema vahemiku alumises otsas.
- Vererõhku tuleb jälgida intervallidega 1...2 tundi pärast esialgset annust. Kui süstoolne vererõhk on alla 5. protsentiili, tuleb enalapriili kasutamine lõpetada ja alustada sobivat kliinilist ravi.

Sihtannus/säilitusannus

0,5...0,3 mg/kg (kuni 20 mg) ööpäevas ühe või kahe jagatud annusena 8 tundi pärast katseannuse manustamist.

Annus tuleb määrata individuaalselt vastavalt vererõhule, seerumi kreatiniinile ja kaaliumi sisaldusele.

- Kui süstoolne vererõhk on suurem kui 5. protsentiil või sellega võrdne ja seerumi kreatiniinisaldus on kuni $1,5 \times$ algväärtusest, kaaluge enalapriili annuse suurendamist.
- Kui süstoolne vererõhk on alla 5. protsentiili ja seerumi kreatiniinisaldus on suurem kui $2 \times$ algväärtusest, tuleb enalapriili manustamine lõpetada.
- Kui süstoolne vererõhk on alla 5. protsentiili ja seerumi kreatiniinisaldus on vahemikus $1,5...2 \times$ algväärtusest, tuleb enalapriili annust vähendada.

- Kui süstoolne vererõhk on suurem kui 5. protsentiil ja seerumi kreatiniinisaldus on suurem kui $2 \times$ algväärtusest, tuleb enalapriili annust vähendada.
- Kui süstoolne vererõhk on suurem kui 5. protsentiil või sellega võrdne ja seerumi kreatiniinisaldus on $1,5 \dots 2 \times$ algväärtusest, tuleb enalapriili manustamist jätkata sama annusega.

Mis tahes staadiumis, kui kaaliumisisaldus on $\geq 5,5$ mmol/l, peatage ravi enalapriiliga. Kui hüperkaleemia on taandunud, jätkake enalapriiliga samal või madalamal annusetasemel. Kui hüperkaleemia kordub, korrake ülaltoodut ja taasalustage manustamist madalamal tasemel. Kui kaaliumi kontsentratsioon on vaatamata annuse mitmekordsele vähendamisele korduvalt üle 5,5 mmol/l, tuleb lõpetada enalapriili kasutamine.

Kui AQUMELDI annus jääb vahele, tuleb järgmine annus manustada tavapärasel viisil. Ärge andke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral vahele.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb järgida eriettevaatusabinõusid (vt lõigud 4.3 ja 4.4):

- Enalapriil on vastunäidustatud lastele, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*glomerular filtration rate*, GFR) on <30 ml/min/1.73 m² (vt lõik 4.3).
- GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m²: Annust ei ole vaja kohandada.
- GFR ≥ 30 - < 50 ml/min/1,73 m²: Alustage 50% üksikannusest ja manustage 12-tunniste intervallidega.
- Dialüüsi korral: Alustage 25%-ga tavapärasest ühekordsest annusest ja manustage 12-tunniste intervallidega.

Sõltuvalt toimest tuleb annust suurendada suurima võimaliku talutava annuseni. Sõltuvalt patsiendi kliinilisest seisundist tuleb kreatiniini ja kaaliumi kontsentratsiooni kontrollida kahe nädala jooksul pärast ravi algust ja seejärel vähemalt kord aastas.

Maksakahjustus

Andmed maksapuudulikkusega laste ravi kohta puuduvad. Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks, kuid selliseid lapsi tuleb enalapriiliga ravida ainult range järelevalve all. Alla 1 kuu vanuste maksakahjustusega laste ravi ei soovitata (vt lõik 4.4).

Alla 30 päeva vanused lapsed

Alla 30-päevaste imikute ravi peab toimuma ainult hoolika jälgimise all, sealhulgas tuleb jälgida vererõhku, seerumi kaaliumisisaldust ja neerufunktsiooni.

Manustamisviis

Üksnes suukaudseks kasutuseks Asetage keelele või suuõõnde ja laske dispergeeruda.

AQUMELDI-t tohib võtta koos söögiga või ilma.

$<0,25$ mg algannuste manustamise ja toitmissondi manustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või teiste angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite suhtes.
- Anamneesis angioödeem, mis on seotud varasema AKE inhibiitori raviga.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

- AQUMELDI samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud patsientidele, kellel on diabeet või neerukahjustus (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga (ravim, mis sisaldab neprilosiini inhibiitorit) angioödeemi suurenenud riski tõttu. AQUMELDI-t ei tohi manustada 36 tunni jooksul pärast üleminekut sakubitriili/valsartaani kasutamisele või vastupidi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Raske neerukahjustusega pediaatrilised patsiendid (GFR <30 ml/min/1.73 m²) (vt lõik 4.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sümptomaatiline hüpotensioon

Südamepuudulikkusega (koos kaasneva neerupuudulikkusega või ilma) patsientidel on täheldatud sümptomaatilist hüpotensiooni. Kõige tõenäolisemalt esineb see patsientidel, kellel on raskem südamepuudulikkus, mida näitab lingudiureetikumide suurte annuste kasutamine, hüponatreemia või neerufunktsiooni kahjustus. Neil patsientidel tuleb ravi alustada meditsiinilise järelevalve all ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida iga kord kui AQUMELDI ja/või diureetikumi annust kohandatakse. Sarnaselt tuleb jälgida südame isheemiatõve või tserebrovaskulaarhaigusega patsiente, kellel vererõhu liigne langus võib põhjustada müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarse ataki.

Mõnel südamepuudulikkusega patsiendil, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib AQUMELDI kasutamisel tekkida täiendav süsteemse vererõhu langus. See toime on prognoositav ja tavaliselt ei ole see põhjus ravi katkestamiseks. Hüpotensiooni sümptomite ilmnemisel võib osutada vajalikuks annuse vähendamine ja/või diureetikumi ja/või AQUMELDI manustamise katkestamine.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamama ja vajaduse korral manustada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust intravenoosse infusioonina. Möödud hüpotensiivne reaktsioon ei ole vastunäidustus ravimi edasisesele kasutamisele, mida võib tavaliselt probleemideta jätkata, kui vererõhk on pärast mahu suurenemist tõusnud.

Aordi- või mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu kõigi vasodilataatorite puhul, tuleb AKE inhibiitoreid manustada ettevaatusega vasaku vatsakese valvulaarse ja väljavoolu takistusega patsientidele ning vältida kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt olulise takistuse korral.

Neerukahjustus

Seoses enalapriiliga on teatatud neerupuudulikkusest ja seda on täheldatud peamiselt raske südamepuudulikkuse või kaasuva neeruhaigusega, sealhulgas neeruarteri stenoosiga patsientidel. Kohese tuvastamise ja nõuetekohase ravi korral on neerupuudulikkus, kui see on seotud enalapriilraviga, tavaliselt pöörduv (vt lõik 4.8).

Mõnel hüpertensiivsel patsiendil, kellel puudub ilmne varasem neeruhaigus, on tekkinud vere uurea- ja kreatiniinisalduse suurenemine, kui enalapriili on manustatud samaaegselt diureetikumiga. Vajalikuks võib osutada enalapriili annuse vähendamine ja/või diureetikumi kasutamise lõpetamine (vt lõik 4.2). Selline olukord võib viidata võimalikule neeruarteri stenoosile (vt renovaskulaarne hüpertensioon allpool).

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeruarteri stenoosiga patsientide ravimisel AKE inhibiitoritega on suurenenud hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse risk. Neerufunktsiooni kaotusega võivad esineda ainult kerged seerumi kreatiniinisalduse muutused. Sellistel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all väikeste annustega, ettevaatlikult annust tiitrides ja jälgides neerufunktsiooni.

Neerusiirdamine

Puuduvad kogemused AQUMELDI manustamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidel. Seetõttu ei soovitata ravi AQUMELDI-ga.

Maksapuudulikkus

Harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikteruse või hepatiidiga ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ja lõpeb (mõnikord) surmaga. Selle sündroomi tekkemehhanism ei ole teada. AKE inhibiitoreid kasutavad patsiendid, kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märgatav tõus, peavad AKE inhibiitori kasutamise lõpetama ja läbima asjakohase meditsiinilise järelkontrolli.

Neutropeenia/agranulotsütoos

AKE inhibiitoreid saanud patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kellel ei ole muid raskendavaid tegureid, esineb neutropeeniat harva. Enalapriili tuleb väga ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel on veresoonte kollageenhaigus, saavad immunosupressiivset ravi, kasutavad allopurinooli või prokaiinamiidi või kellel esineb mitu komplitseerivat tegurit samaaegselt, eriti kui on juba varem esinenud neerufunktsiooni kahjustus. Mõnel neist patsientidest tekkisid rasked infektsioonid, mis mõnel juhul ei reageerinud intensiivsele antibiootikumravile. Kui sellistel patsientidel kasutatakse enalapriili, soovatakse vere valgeliblede arvu perioodiliselt jälgida ja patsientidele öelda, et nad peavad arsti teavitama kõikidest infektsiooninähtudest.

Ülitundlikkus/angioödeem

AKE inhibiitorite, sealhulgas enalapriiliga ravitud patsientidel on täheldatud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioödeemi. See võib tekkida igal ajal kogu ravi vältel. Sellistel juhtudel tuleb AQUMELDI kasutamine kohe lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, et veenduda sümptomite täielikus kadumises enne patsiendi terveks tunnistamist. Isegi juhul, kui esineb ainult keele turse ilma hingamishäireteta, võivad patsiendid vajada pikaajalist jälgimist, sest antihistamiinide ja kortikosteroididega ravi ei pruugi olla piisav.

Väga harva on teatatud surmajuhtumitest seoses kõri- või keeletursena avalduva angioödeemiga. Patsientidel, kellel on haaratud keel, neel või kõri, võib tekkida hingamisteede obstruktsioon, eriti neil, kellele on tehtud hingamisteede operatsioon. Keele, neelu või kõri haaratuse korral, mis võib põhjustada hingamisteede obstruktsiooni, tuleb rakendada asjakohast ravi, mis võib hõlmata subkutaanse epinefriini lahuse 1:1000 (0,3...0,5 ml) kohest manustamist ja/või meetmeid hingamisteede avatuse tagamiseks.

AKE inhibiitoreid kasutataval mustanahalistel patsientidel on kirjeldatud angioödeemi suuremat esinemissagedust võrreldes muu nahavärviga patsientidega.

Patsientidel, kellel on anamneesis AKE inhibiitoriga mitteseotud angioödeem, võib AKE inhibiitori kasutamise ajal esineda suurenenud oht angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.3).

Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi AKE inhibiitori ja nepripüsiini inhibiitoriga (nt sakubitriil, ratsekotriil), võib angioödeemi risk olla suurem (vt lõik 4.5). Enalapriili kombineerimine sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõik 4.3). Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast enalapriili viimase annuse manustamist. Kui ravi sakubitriil/valsartaaniga lõpetatakse, ei tohi ravi enalapriiliga alustada varem kui 36 tundi pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Anafülaktoidsed reaktsioonid kiletiivaliste mürgi suhtes desensibiliseerimise ajal

Patsientidel, kes said AKE inhibiitoreid kiletiivaliste mürgi suhtes desensibiliseerimise ajal, on harva esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone välditi, katkestades ajutiselt ravi AKE inhibiitoriga enne iga desensibiliseerimist.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone esinenud patsientidel, kes kasutasid dekstraansulfaadiga läbiviidud väikese tihedusega lipoproteiinide (*low-density lipoprotein*, LDL) afereesi ajal samaaegselt AKE inhibiitoreid. Nende reaktsioonide vältimiseks katkestati ajutiselt ravi AKE inhibiitoriga enne iga afereesi.

Hemodialüüsravi patsiendid

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, keda on dialüüsitud, kasutades suure voolutusvõimega membraane (nt AN 69®) ja keda raviti samal ajal AKE inhibiitoriga. Nendel patsientidel tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimeembraani või antihüpertensiivset ravi teise klassi preparaadiga.

Hüpoglükeemia

Suukaudseid diabeediravimeid või insuliini manustavaid diabeediga patsiente, kes alustavad AKE inhibiitori kasutamist, tuleb õpetada ennast hoolikalt jälgima hüpoglükeemia suhtes, eriti kombineeritud kasutamise esimesel kuul (vt lõik 4.5).

Köha

AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud köhast. Üldiselt on köha kuiv, püsiv ja taandub pärast ravi lõpetamist. AKE inhibiitorist põhjustatud köha tuleb arvestada köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

Operatsioon/anesteesia

Patsientidel, kellele tehakse suur operatsioon või anesteesia hüpotensiooni põhjustavate ravimitega, blokeerib enalapriil angiotensiin II tekke pärast reniini kompensatoorset vabanemist. Kui hüpotensiooni tekkimise põhjuseks on antud mehhanism, saab seda korrigeerida vereplasma mahu suurendamisega.

Hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitoritega, sealhulgas enalapriiliga ravitud patsientidel on täheldatud seerumi kaaliumisisalduse suurenemist. Hüperkaleemia tekke riskigrupis on need patsiendid, kellel on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70 aastat), suhkurtõbi, kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südamepuudulikkus, metaboolne atsidoos ja kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine; või patsiendid, kes võtavad teisi ravimeid, mis on seotud seerumi kaaliumisisalduse suurenemisega (nt hepariin, trimetoprimi sisaldavad ravimid, nagu kotrimoksasool). Vastsündinutel on suurenenud hüperkaleemia tekke risk. Kaaliumilisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimite kasutamine, eelkõige neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse olulist suurenemist. Hüperkaleemia võib põhjustada rasket, mõnikord surmavat arütmiat. Kui peetakse asjakohaseks enalapriili ja mõne eespool nimetatud aine samaaegset kasutamist, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ja jälgides sageli seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja enalapriili kombinatsioon ei ole üldiselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (sh ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAASi blokeerimist AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeni kombineeritud kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse absoluutselt vajalikuks, peab see toimuma üksnes spetsialisti järelevalve all ning selle puhul tuleb sageli hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku.

Diabeetilise nefropaatiaga patsientidel ei tohi samaaegselt kasutada AKE inhibiitoreid ja angiotensiini II retseptori blokaatoreid.

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AKE inhibiitoritega ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse ajal on tõestatud. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega viivitamata lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Etnilised erinevused

Nagu ka teised AKE inhibiitorid, on enalapriil ilmselt vähem efektiivne vererõhu alandamisel mustanahalistel inimestel kui muudest rassidest inimestel, mis võib olla tingitud madala reniinisalduse suuremast esinemissagedusest mustanahalistel hüpertensioovsetel patsientidel.

Lapsed

Ravimit AQUMELDI ei soovitata kasutada lastel muudel näidustustel kui südamepuudulikkus. Alla 1 kuu vanustel lastel soovitatakse olla ettevaatlik, sest nad võivad olla ravimi suhtes väga tundlikud. Andmed Aquumeldi kasutamise kohta alla 1 kuu vanustel lastel kliinilistes uuringutes on piiratud (n = 4). Kõiki kõrvaltoimeid ja elektrolüütide sisaldust tuleb hoolikalt jälgida.

Maksakahjustus

Olemasolevate maksaprobleemidega laste ravi kohta andmed puuduvad. Seetõttu tohib olemasolevate maksahaigustega lapsi ravida enalapriiliga ainult range järelevalve all. Alla 1 kuu vanuste maksakahjustusega laste ravi ei soovitata.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

AQUMELDI-ga ei ole täiskasvanutel või lastel koostoimeuuringuid läbi viidud. Koostoimeuuringud enalapriiliga on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad AKE inhibiitorite, angiotensiini II retseptori blokaatorite või aliskireeni kombineeritud kasutamisel on seotud selliste kõrvalnähtude, nagu hüpotensioon, hüperkaleemia ja

neerufunktsiooni langus (sh äge neerupuudulikkus), suurema sagedusega võrreldes ühe RAAS-toimeaine kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaaliumit säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või muud seerumi kaaliumisisaldust suurendavad ravimid

AKE inhibiitorid nõrgendavad diureetikumide põhjustatud kaaliumikadu. Kaaliumit säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumilisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad või muud seerumi kaaliumisisaldust suurendavad ravimid (nt hepariin, trimetoprimi sisaldavad ravimid, nt kotrimoksasool), võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse olulist suurenemist. Kui peetakse asjakohaseks enalapriili ja mõne eespool nimetatud aine samaaegset kasutamist, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ja jälgides sageli seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Diureetikumid (tiasiid või lingudiureetikumid)

Eelnev ravi diureetikumi suurte annustega võib enalapriiliga ravi alustamisel põhjustada vedelikumahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu (vt lõik 4.4). Hüpotensiivset toimet saab vähendada, katkestades diureetikumi manustamise, suurendades vedeliku või soola kogust või alustades ravi enalapriili väikese annusega.

Antihüpertensiivsed ained

Nende ravimite samaaegne kasutamine võib suurendada enalapriili hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine koos nitroglütseriini ja teiste nitraatidega või muude vasodilaatoritega võib vererõhku veelgi alandada.

Liitium

AKE inhibiitorite ja liitiumi samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud pöörduvat liitiumisisalduse suurenemist seerumis ja toksilisuse tõusu. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutamine võib veelgi suurendada liitiumisisaldust ja suurendada AKE inhibiitorite kasutamisel liitiumi toksilisuse riski. Enalapriili kasutamine koos liitiumiga ei ole soovitatav, kuid kui kombinatsiooni kasutamine osutub vajalikuks, tuleb hoolikalt jälgida liitiumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid/narkootilised ained

Teatud anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide ja AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine võib põhjustada vererõhu langust (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sealhulgas selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSVPA), sealhulgas selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), võivad vähendada diureetikumide ja muude antihüpertensiivsete ainete toimet. Seega võivad angiotensiin II retseptori antagonistide või AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet pehmedada MSPVAd, sealhulgas selektiivsed COX-2 inhibiitorid.

MSVPA-de (sh COX-2 inhibiitorite) ja angiotensiin-II retseptori antagonistide või AKE inhibiitorite samaaegne manustamine avaldab aditiivset toimet seerumi kaaliumisisalduse suurenemisele ja võib põhjustada neerufunktsiooni halvenemist. Need mõjud on tavaliselt mööduvad. Harva võib esineda äge neerupuudulikkus, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel (näiteks eakad või vedelikuvaegusega patsiendid, sealhulgas diureetikumravi saavad patsiendid). Seetõttu tuleb selle kombinatsiooni kasutamisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel olla ettevaatlik. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ning pärast samaaegse ravi alustamist ja perioodiliselt edaspidi tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Kullapreparaadid

Harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomite hulka kuuluvad näo punetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi süstitava kullapreparaadiga (naatriumaurotiomalaat) ja AKCE inhibiitoriga, sealhulgas enalapriiliga.

Imetajate rapamüsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid

Angioödeemi risk võib olla suurem patsientidel, kes võtavad samal ajal mTORi inhibiitorit (nt temsiroliimus, siroliimus, everoliimus) (vt lõik 4.4).

Neprilüsiini inhibiitorid

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi AKE inhibiitori ja neprilüsiini inhibiitoriga (nt sakubitriil, ratsekotriil), võib angioödeemi risk olla suurem (vt lõik 4.4). Enalapriili samaaegne kasutamine sakubitriil/valsartaaniga on vastunäidustatud, sest samaaegne neprilüsiini ja AKE inhibeerimine võib suurendada angioödeemi riski. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast enalapriili viimase annuse manustamist. Ravi enalapriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast sakubitriili/valsartaani viimase annuse manustamist (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

Diabeediravimid

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja diabeediravimite (insuliinid, suukaudsed hüpoglükeemilised ained) samaaegne manustamine võib suurendada vere glükoosisisaldust alandavat toimet koos hüpoglükeemia riskiga. See nähtus esines suurema tõenäosusega kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Samaaegset vildagliptiiniga ravitavatel patsientidel võib olla suurem angioödeemi risk (vt lõik 4.4).

Alkohol

Alkohol tugevdab AKE inhibiitorite hüpotensiivset toimet.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütikumid ja β -blokaatorid

Enalapriili võib ohutult manustada koos atsetüülsalitsüülhappega (kardioloogilistes annustes), trombolüütikumide ja β -blokaatoritega.

Tsöklosporiin

AKE inhibiitorite ja tsüklosporiini samaaegsel kasutamisel võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatakse jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hepariin

ACE inhibiitorite ja hepariini samaaegsel kasutamisel võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatakse jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Inimestel kasutamise kogemuste põhjal põhjustavad AKE inhibiitorid, sealhulgas enalapriil, raseduse ajal manustamisel kaasasündinud väärarenguid (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, kolju luustumise pidurdumine, jäsemete kontraktuurid, kraniofatsiaalsed deformatsioonid ja kopsude hüpoplastiline areng) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia).

AQUMELDI on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril ning seda ei soovitata kasutada esimesel trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kuni ühe nädala jooksul pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Emal on esinenud oligohüdramnioni, arvatavasti loote neerufunktsiooni langusest ja võib põhjustada jäsemete kontraktuure, näo-kolju deformatsioone ja kopsude hüpoplastilist arengut. Kui kokkupuude AKE inhibiitoritega on toimunud raseduse teisel trimestril, on soovitatav ultrahelis kontrollida neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, tuleb hüpotensiooni suhtes hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

AQUMELDI ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima sellisel määral, et ei saa välistada toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele (vt lõik 5.2).

Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada ravi AQUMELDI-ga või sellest hoiduda, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Enalapriili toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Rottidel ei avaldanud ravi enalapriiliga mingit mõju paaritumisele ega viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AQUMELDI mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Tekkida võib pearinglus või väsimus, mis võib mõjutada kontsentratsiooni ja koordineerimist. See võib mõjutada osavust nõudvate tegevuste sooritamist, nagu autojuhtimine, jalgrattaga sõitmine või masinate kasutamine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Lastel teatati kõige sagedamini järgmistest ravimiga seotud kõrvaltoimetest: kõha (5,7%), oksendamine (3,1%), mikroalbuminuuria (3,1%), hüperkaleemia (2,9%), hüpotensioon (1,4%) ja posturaalne pearinglus (1,2%).

Ravimi kõrvaltoimete loetelu tabelina

Lapsed

Tabelis 1 loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on saadud kliinilistest uuringutest lastel, kes said AQUMELDI südamepuudulikkuse tõttu. Kokku said nendes uuringutes 86 last enalapriili kuni 1 aasta; seetõttu on andmed piiratud.

Allpool on loetletud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel, kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on toodud esimesena järgmise liigituse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvalnähtude loetelu südamepuudulikkusega lastel.

Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	
Posturaalne pearinglus	Sage
Vaskulaarsed häired	
Hüpotensioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Köha	Sage
Seedetrakti häired	
Oksendamine	Sage
Uuringud	
Hüperkaleemia	Sage
Mikroalbuminuuria	Sage

Täiskasvanud

Enalapriili tablettide ohutust on hinnatud enam kui 10 000 täiskasvanud patsiendil ning kontrolliga kliinilistes uuringutes, milles osales 2314 hüpertensiivset patsienti ja 363 südame paispuudulikkusega patsienti. Kõrvaltoimed ja esinemissagedus täiskasvanud patsientidel on loetletud tabelis 2.

Tabel 2. Kõrvaltoimete loetelu täiskasvanute populatsioonis

Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Vere- ja lümfisüsteemi häired	
Aplastiline aneemia	Aeg-ajalt
Hemolüütiline aneemia	Aeg-ajalt
Aneemia	Aeg-ajalt
Luuüdi depressioon	Harv
Neutropeenia	Harv
Agranulotsütoos	Harv
Pantsütopeenia	Harv
Trombotsütopeenia	Harv
Lümfadenopaatia	Harv
Hemoglobiinisalduse vähenemine	Harv
Hematokriti sisalduse vähenemine	Harv
Immuunsüsteemi häired	
Angioödeem	Sage
Autoimmuunhaigused	Harv
Endokriinsüsteemi häired	
Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Hüperglükeemia	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	
Depressioon	Sage
Segasus	Aeg-ajalt
Närvilisus	Aeg-ajalt
Unetus	Aeg-ajalt
Ebatavalised unenäod	Harv
Unehäired	Harv
Närvisüsteemi häired	

Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Pearinglus	Väga sage
Peavalu	Sage
Sünkoop	Sage
Maitsetundlikkuse muutus	Sage
Paresteesia	Aeg-ajalt
Unisus	Aeg-ajalt
Vertiigo	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	
Nägemise ähmastumine	Väga sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Tinnitus	Aeg-ajalt
Südame häired	
Rindkerevalu	Sage
Rütmihäired	Sage
Stenokardia	Sage
Tahhükardia	Sage
Müokardiinfarkt	Aeg-ajalt
Tserebrovaskulaarne atakk	Aeg-ajalt
Südamepekslemine	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	
Hüpotensioon	Sage
Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt
Õhetus	Aeg-ajalt
Raynaud' fenomen	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Köha	Väga sage
Düspnoe	Sage
Astma	Aeg-ajalt
Bronhospasm	Aeg-ajalt
Kurguvalu	Aeg-ajalt
Rinorröa	Aeg-ajalt
Kähedus	Aeg-ajalt
Kopsuinfiltraadid	Harv
Allergiline alveoliit	Harv
Eosinofiilne kopsupõletik	Harv
Riniit	Harv
Seedetrakti häired	
Iiveldus	Väga sage
Kõhulahtisus	Sage
Kõhuvalu	Sage
Oksendamine	Sage
Iileus	Aeg-ajalt
Pankreatiit	Aeg-ajalt
Peptiline haavand	Aeg-ajalt
Kõhukinnisus	Aeg-ajalt
Anoreksia	Aeg-ajalt
Maoärritus	Aeg-ajalt
Düspepsia	Aeg-ajalt
Suukuivus	Aeg-ajalt
Stomatiit	Harv
Aftoossed haavandid	Harv
Glossiit	Harv
Soole angioödeem	Väga harv
Hepatobiliaarsed häired	

Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Maksapuudulikkus	Harv
Kolestaas	Harv
Hepatiit	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Lööve	Sage
Kihelus	Aeg-ajalt
Diaforees	Aeg-ajalt
Alopeetsia	Aeg-ajalt
Multiformne erüteem	Harv
Stevensi-Johnsoni sündroom	Harv
Eksfoliatiivne dermatiit	Harv
Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Harv
Pemfigus	Harv
Erütrodermia	Harv
Rasked nahareaktsioonid*	Teadmata
Ülitundlikkusreaktsioonid	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Lihasekrambid	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	
Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt
Neerufunktsiooni häire	Aeg-ajalt
Proteinuuria	Aeg-ajalt
Oliguuria	Harv
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired	
Impotentsus	Aeg-ajalt
Günekomastia	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Asteenia	Väga sage
Väsimus	Sage
Palavik	Aeg-ajalt
Halb enesetunne	Aeg-ajalt
Uuringud	
Hüperkaleemia	Sage
Mikroalbuminuuria	Sage
Suurenenud seerumi kreatiniinisaldus	Sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt
Hüponatreemia	Aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse tõus	Harv
Seerumi bilirubiini sisalduse suurenemine	Harv

* On teatatud sümptomite kompleksist, mis võib osaliselt või täielikult hõlmata järgmist: palavik, serosiit, vaskuliit, müalgia/müosiit, artralgiartriit, positiivne ANA, kõrgendatud ESR, eosinofiilia ja leukotsütoos. Võib esineda löövet, valgustundlikkust või muid nahakaudseid ilminguid.

Lapsed

Vererõhk ja pulss

Pärast AQUMELDI esmakordset manustamist ei teatatud varem ravimata patsientidel ja ka eelnevalt AKE-ga ravitud südamepuudulikkusega patsientidel 8-tunnise jälgimisperioodi jooksul vererõhu või südame löögisageduse muutustest. Esimese 8 ravinädala jooksul vererõhu keskmised väärtused aja jooksul ei muutunud. Sama suundumust täheldati südame löögisageduse puhul. Süstoolisel ja diastoolisel vererõhul põhinev keskmine arteriaalne vererõhk suurenes järgmise 10-kuulise uuringuperioodi vältel igas vanuserühmas, välja arvatud 6...12-kuustel lastel, kelle puhul esines väike langus.

Neerude ohutusparameetrid

12-kuulise uuringuperioodi jooksul oli südamepuudulikkusega lastel seerumi kreatiniini, vere jääklämmastiku (*blood urea nitrogen*, BUN), GFR-i ja kaaliumisisaldus üldiselt normaalses vahemikus ja konstantne. Ainus erinevus on sünnist kuni kolme kuuni vanuste laste puhul, kus BUN-i sisaldus oli uuringu lõpus oluliselt suurem kui alguses, keskmine (\pm standardhälve) 4,4 (\pm 1,8) vs. 2,8 (\pm 1,4), $p=0,0001$. Südamepuudulikkusega pediaatrilistel patsientidel teatati mikroalbuminuuriaat järjepidevalt ainult ühel dilateerunud kardiomüopaatiaaga patsiendil alates esimesest uuringuviisidist. Kuna see patsient lahkus uuringust enneaegselt ja teda ei saanud jälgida, on kättesaadavaid andmeid vähe. Mikroalbuminuuriaat teatati juhuslikult kolmel muul juhul, kuid teistel külastustel oli mikroalbumiin tavapärasel vahemikus. Ülejäänud patsientide puhul olid väärtused sarnased kõigis vanuserühmades kogu uuringu vältel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Enalapriili üleannustamise kohta täiskasvanutel on vähe andmeid ja laste puhul puuduvad konkreetsed andmed. Seni teatatud üleannustamise kõige olulisemad tunnused on hüpotensioon, mis algas ligikaudu kuus tundi pärast tablettide manustamist, samaaegne reniin-angiotensiinsüsteemi blokaad ja stuupor. AKE inhibiitorite üleannustamise sümptomiteks võivad olla tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha. Pärast 300 mg ja 440 mg enalapriili allaneelamist on seerumi enalapriilsisaldus 100...200 korda suurem kui tavaliselt pärast terapeutiliste annuste manustamist.

Üleannustamise soovitatav ravi on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse intravenoosne infusioon. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimaluse korral kaaluda ka ravi angiotensiin II infusiooni ja/või intravenoosse katehoolamiiniga. Kui allaneelamine on hiljutine, võtta meetmeid enalapriilmalaadi kõrvaldamiseks (nt oksendamise esilekutsumine, maoloputus, absorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine). Enalapriili võib üldvereringest eemaldada hemodialüüsiga (vt lõik 4.4). Südamestimulaator on näidustatud ravile resistentse bradükardia korral. Pidevalt peaks jälgima elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide ja kreatiniini kontsentratsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ATC-kood: C09AA02.

Enalapriilmalaat on enalapriili maleaatsool, mis on kahe aminohappe, L-alaniini ja L-proliini derivaat.

Toimemehhanism

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) blokeerimine

Pärast suukaudset manustamist täiskasvanutele hüdrolüüsitakse enalapriili maksa CES 1 kaudu aktiivseks metaboliidiks enalapriilaadiks, mis toimib AKE inhibiitorina. AKE on peptidüldipeptidaas, mis katalüüsib angiotensiin I muundumist vasokonstriktoriks angiotensiin II ja seega põhjustab AKE inhibeerimine plasma angiotensiin II vähenemist. See suurendab ka plasma reniini aktiivsust (reniini

vabanemise negatiivse tagasiside eemaldamise tõttu) ja vähendab aldosterooni sekretsiooni. Enalapriili toime mehhanism seisneb seega peamiselt RAASi mahasurumises. AKE on siiski identne kininaas II-ga ja seega võib enalapriil avaldada oma toimet, blokeerides bradükiniini ehk tugeva vasodepressorpeptiidi lagunemise. Endiselt on küsimusi AKE inhibeerimise erineva mõju kohta RAA teljele sõltuvalt kõnealuselaste vanusevahemikust.

Farmakodünaamilised toimed

Kahes kliinilises uuringus uuriti aju natriureetiliste peptiidide (Nt-proBNP), lühenevate fraktsioonide ja enalapriili suus dispergeeruvate tablettidega seotud RAASi farmakodünaamikat südamepuudulikkusega lastel: 32 last vanuses 1 kuu kuni < 12 aastat, kellel oli südamepuudulikkus dilateerunud kardiomiopaatia (DCM) tõttu (WP08) ja 70 last vanuses 1 kuu kuni 6 aastat, kellel oli kaasasündinud südamehaigusest (*congenital heart disease*, CHD) tingitud südamepuudulikkus (WP09). Keskmise vanus 555 päeva, keskmine kehamaas 8,92 kg ja pikkus 74,01 cm. 46% olid naised ja 54% mehed. Andmed on esitatud allpool.

Dilateerunud kardiomiopaatia lastel ei muutunud Nt-proBNP mediaanväärtus (vahemik) 32-lt (5...1777) pmol/l uuringu alguses 35-ni (3...1302) pmol/l-ni uuringu lõpus ($p =$ mitte oluline). Ainult 10% selle kohordi patsientidest ei olnud varem AKE-d saanud. Kaasasündinud südamehaigusega lastel olid Nt-proBNP-tasemed uuringu lõpus madalamad kui uuringu alguses. Uuringu alguses oli Nt-proBNP mediaanväärtus 171 (1...2 789) pmol/l ja uuringu lõpus 73 (5...2 165) pmol/l ($p =$ mitte oluline). Selles kohordis ei olnud 44 % patsientidest AKE ravi saanud.

DCM-iga patsientidel suurenesid ehkardiograafia (lühenevad fraktsioonid) keskmised väärtused (\pm SD)) veidi, kuid märkimisväärselt kõigil patsientidel 22,3%-lt (SD 7,3) 25,1%-ni (SD 7,8) ($p < 0,05$, t -test), mis näitab patsientide südameseisundi paranemine kõigis vanuserühmades. Kaasasündinud südamehaigusega patsientidel jäid lühenevad fraktsioonid uuringuperioodi jooksul praktiliselt samaks. Keskmised väärtused (\pm standardhälve) olid sõelumise ajal ja uuringukülastuste lõpus vastavalt 38,7% (standardhälve 8,6) ja 38,5% (standardhälve 6,2).

Mõju RAASile, reniinile, plasma reniini aktiivsusele ja angiotensiin I-le suurenesid kahe uuringu lõpus võrreldes annustamiseelsete väärtustega. Aldosterooni kontsentratsioon vähenes 4 tundi pärast enalapriili suus dispergeeruvate tablettide manustamist ning samuti uuringu lõpus. Täheldatud muutused ei ole tõenäoliselt tingitud haiguse loomulikust kulust või RAAS-süsteemi küpsemisest sõltuvatest muutustest. RAAS-süsteemi nelja parameetri puhul täheldati võrreldavat suundumust AKE-d mitte saanud ja eelnevalt AKE-ga ravitud kohortide puhul, kusjuures peamine erinevus oli annustamiseelsetes lähteväärtustes. Enalapriili suus dispergeeruvate tablettidega ravi ajal täheldatud muutused RAAS-i markerites jäävad AKE inhibeerimise eeldatava mustri piiridesse.

Andmed Aquumeldi kasutamise kohta alla 1 kuu vanustel lastel kliinilistes uuringutes on piiratud ($n = 4$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudne enalapriil imendub kiiresti ja enalapriili maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub ühe tunni jooksul. Uriini eritumise põhjal on enalapriili imendumine suukaudsest enalapriili tabletist ligikaudu 60%. Enalapriil hüdrolüüsib kiiresti ja ulatuslikult enalapriiladiks, mis on tugev angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor.

Arvatakse, et toit ei mõjuta AQUUMELDI suus dispergeeruvate tablettide imendumist.

Jaotumine

Nagu on kirjeldatud täiskasvanute populatsioonis, ei ületa terapeutiliselt oluliste kontsentratsioonide vahemikus enalapriilaadi seondumine inimese plasmavalkudega 60%. Täiskasvanutel oli AQUMELDI kasutamisel enalapriili näiv jaotusruumala (V/F) 93,15 l (SD 33,23 l).

Biotransformatsioon

Puuduvad tõendid enalapriili olulise metabolismi kohta, välja arvatud enalapriilaadiks muutumine.

Eritumine

Enalapriilaat eritub peamiselt neerude kaudu. Täiskasvanutel leiti pärast enalapriili ühekordset suukaudset annust (10 mg) 18% manustatud annusest uriinis ja 6% muutumatu enalapriilina väljaheites ning 43% enalapriilaati uriinis ja 27% väljaheites. Enalapriilaadi eliminatsioonikineetika on kahefaasiline, kusjuures algfaas peegeldab neerufiltratsiooni (eliminatsiooni poolväärtusaeg 2...6 tundi) ja sellele järgnev pikenenud faas (lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg 36 tundi), mis eeldatavasti kujutab endast ravimi tasakaalustumist AKE-ensüümi seondumiskohtades.

Pärast enalapriili 3 või 4 annuse manustamist saavutatakse enalapriili tasakaalukontsentratsioon. Peamised uriinis leiduvad koostisained on enalapriilaat, mis moodustab ligikaudu 40% annusest, ja terve enalapriil (ligikaudu 20%). AQUMELDI enalapriili eliminatsiooni poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 0,77 h (SD 0, 11 tundi) ja suukaudne kliirens (CL/F) 87,54 l/h (SD 33,45 l/h).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel suureneb enalapriili ja enalapriilaadi ekspositsioon. Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 40...60 ml/min) oli enalapriilaadi AUC tasakaalukontsentratsiooni staadiumis ligikaudu kaks korda suurem kui normaalse neerutalitlusega patsientidel pärast 5 mg ööpäevas manustamist. Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens \leq 30 ml/min) suurenes AUC ligikaudu 8 korda. Enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg pärast enalapriilmaleaadi mitmekordset manustamist pikeneb sellise raskusastmega neerupuudulikkuse puhul ja aeg tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni pikeneb (vt lõik 4.2). Enalapriilaati võib üldisest ringlusest eemaldada hemodialüüsi teel. Dialüüsi kliirens on 62 ml/min.

Imetamine

Pärast ühekordse 20 mg suukaudse annuse manustamist viiele sünnitanud naisele oli 4... 6 tundi pärast manustamist keskmine maksimaalne enalapriilisisaldus rinnapiimas 1,7 μ g/l (vahemik 0,54... 5,9 μ g/l). Keskmine maksimaalne enalapriilaadi tase oli 1,7 μ g/l (vahemik 1, 2... 2, 3 μ g/l); maksimumid saavutati erinevatel ajahetkedel 24 tunni jooksul. Kasutades andmeid rinnapiimas maksimaalse sisaldumise kohta, oleks ainult rinnaga toidetava imiku hinnanguline maksimaalne tarbitav kogus ligikaudu 0,16 % ema kehakaalule kohandatud annusest.

Naisel, kes oli võtnud suukaudset enalapriili annuses 10 mg üks kord ööpäevas 11 kuu jooksul, oli 4 tundi pärast annuse manustamist enalapriili maksimaalne kontsentratsioon 2 μ g/l ja maksimaalne enalapriilaadisisaldus umbes 9 tundi pärast annuse manustamist 0,75 μ g/l. 24 tunni jooksul piimas mõõdetud enalapriili ja enalapriilaadi üldkogus oli vastavalt 1,44 μ g/l ja 0,63 μ g/l.

Enalapriilaadisisaldus piimas ei olnud tuvastatav ($<0,2$ μ g/l) 4 tundi pärast enalapriili ühekordset annust 5 mg ühel emal ja 10 mg kahel emal; enalapriilisisaldust ei määratud.

Lapsed

DCM-iga lastel oli annuse ja kehakaaluga normaliseeritud maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) enalapriili puhul 203 ng/ml/mg × kg ja enalapriilaadi puhul 155 ng/ml/mg × kg, kusjuures enalapriili puhul oli variatsioonikordaja 73% ja enalapriilaadi puhul 61%. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (T_{max}) olid enalapriili kasutamisel 1,7 tundi ja enalapriilaadi kasutamisel 4,6 tundi pärast enalapriili suus dispergeeruva tableti (*orodispersible tablet*, ODT) manustamist. CHD-ga lastel oli annuse ja kehakaalu järgi normaliseeritud maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) enalapriili korral 274 ng/ml/mg × kg ning enalapriilaadi korral 178 ng/ml/mg × kg, kusjuures enalapriilaadi korral oli variatsioonikordaja 58% ja enalapriilaadi korral 82%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon (T_{max}) oli 1,8 tundi enalapriili korral ja 6,3 tundi enalapriilaadi korral pärast enalapriili ODT manustamist.

Kliiniliste uuringute andmed südamepuudulikkusega lastega, kes said AQUMELDI, võimaldavad võrrelda DCM-i ja CHD-ga laste farmakokineetilisi parameetreid 1 kuu kuni alla 6-aastastel patsientidel (vt allolevat tabelit). Selles vanuserühmas oli DCM-iga patsientidel enalapriili ekspositsioon (AUC) 50 % madalam kui CHD-ga patsientidel. Aktiivse metaboliidi enalapriilaadi metabolism oli siiski mõlemas rühmas ühesugune. Enalapriili maksimaalsete kontsentratsioonide T_{max} saavutamise aeg oli sarnane.

		Enalapriil	Enalapriilaad	Enalapriil	Enalapriilaad	Enalapriil	Enalapriilaad
	<i>n</i>	AUC _{tau} , ss, norm (ng/ml·h/mg·kg)		C _{max} , ss, norm (ng/ml/mg·kg)		t-max või t _{max} , ss (H)	
DCM 1 kuu kuni <6 aastat	20	428,3 (235,5...1338,2)	1040,1 (0...4468,2)	136,4 (44...760,8)	120,4 (0...516,3)	1,99 (0,93...4,17)	5,37 (0...12,02)
CHD 1 kuu kuni <6 aastat	60	785,1	1166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DCM vs. CHD		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

AQUMELDI-st saadud enalapriili poolestusaeg ($T_{1/2}$) lastel oli 1,67 tundi ja enalapriilaadil 21,66 tundi.

Kuigi puuduvad avaldatud tulemused enalapriili PK kirjeldamise kohta neerukahjustusega lastel, kuna ravim ja selle aktiivne metaboliit erituvad peamiselt neerude kaudu, põhjustab neerufunktsiooni häire eeldatavasti enalapriili ja enalapriilaadi taseme tõusu. Seega tuleb enalapriili annust vastavalt kohandada ja neerufunktsiooni jälgida (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kantserogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktiivtoksilisuse uuringud viitavad, et enalapriil ei mõjuta rottide viljakust ega paljunemisvõimet ning see ei ole teratogeenne. Uuringus, kus emastele rottidele manustati annus enne viljastumist ja kogu tiinuse vältel, suurenes laktatsiooniperioodis rotipoegade suremus. On tõendatud, et ühend läbib platsenta ja eritub rinnapiima.

On tõendatud, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid on fetotoksilised (põhjustavad loote kahjustumist ja/või surma), kui neid manustatakse teisel või kolmandal trimestril.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Krospovidoon
Polüvinüülatsetaat
Povidoon
Naatriumlaaurüülsulfaat
Naatriumstearüülfumaraat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.
Pärast esmakordset avamist kasutada 100 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida temperatuuril üle 25 °C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ning kasutamise erivahendid

Suure tihedusega polüetüleenpudel polüpropüleenkorgiga (mis on varustatud lastekindla avamiskindla sulguriga ja integreeritud ränidioksiidi kuivatusainega) ja ühe kulbiga, mis võimaldab tablette pudelist välja tõmmata.

AQUMELDI turustatakse pudelites, millest igaüks sisaldab 50, 100 või 200 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pudeli esmakordsel avamisel tuleb plomm avada:

- Hoidke pudelit kindlalt ühe käega.
- Teise käega: vajutage kindlalt alla, keerates samal ajal korki vastupäeva.
- Jätkake pööramist, kuni pitser on purunenud.

Suus dispergeeruvate tablettide väiksuse tõttu kasutage pudelist väljatõmbamiseks pakendis olevat mõõtelusikat. Nii palju kui võimalik, vältige tablettide puudutamist kätega.

Annuste manustamine < 0,25 mg

Kui algannus on väiksem kui 0,25 mg, saab väiksema annuse saavutada, asetades ühe 0,25 mg tableti 10 ml oraalsetesse süstlasse, lisades kraanivett 10 ml jaotuseni, veeretades süstalt 3 minutit, et tablett täielikult lahustuks ja manustades patsiendile vajaliku koguse (1 ml sisaldab 0,025 mg enalapriili, 4 ml

sisaldab 0,1 mg enalapriili). Alla 6 kuu vanustel lastel tuleb kasutada steriilset vett. Pärast suus dispergeeruva tableti täielikku dispersiooni oralses süstlas tuleb vajalik kogus kohe ära kasutada.

Manustamine enteraaltee kaudu

Mõnele patsiendile võib olla vaja manustada ravimit enteraalse toitete kaudu. AQUMELDI dispergeerub kraanivees kiiresti ja seda saab manustada pärast dispergeerimist. Alla 6 kuu vanustel lastel tuleb kasutada steriilset vett. AQUMELDI tuleb vees lahustada, keerates või segades süstalt 3 minutit. 1 ml-s võib korraga dispergeerida kuni neli suus dispergeeruvat tabletti. Kui lapsele antakse ravimit toitmissondi kaudu, loputage pärast ravimpreparaadi andmist sondi vähemalt 3 ml veega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Partii turule toomise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pharbil Waltrop GmbH
IM Wirrigen 25
45731 Waltrop
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aqumeldi 0,25 mg suus dispergeeruvad tabletid
enalapriilmaleaat
Sünnist kuni alla 18 aasta vanustele lastele

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 0,25 mg enalapriilmaleaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suus dispergeeruvad tabletid

Üks pudel, mis sisaldab 50 suus dispergeeruvat tabletti
Üks pudel, mis sisaldab 100 suus dispergeeruvat tabletti
Üks pudel, mis sisaldab 200 suus dispergeeruvat tabletti
Üks mõõtelusikas

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast esmakordset avamist kasutada 100 päeva jooksul.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AQUMELDI 0,25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aqumeldi 0,25 mg suus dispergeeruvad tabletid
enalapriilmaleaat
Sünnist kuni alla 18 aasta vanustele lastele

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 0,25 mg enalapriilmaleaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suus dispergeeruvad tabletid

50 suus dispergeeruvat tabletti
100 suus dispergeeruvat tabletti
200 suus dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast esmakordset avamist kasutada 100 päeva jooksul.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-võõtkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aqumeldi 0,25 mg suus dispergeeruvad tabletid enalapriilmaleaat

Enne, kui teie laps hakkab seda ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pöörduge enda või oma lapse arsti või apteekri poole.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on samad kui teil või teie lapsel.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aqumeldi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui te ise või teie laps hakkab Aqumeldit kasutama?
3. Kuidas Aqumeldit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aqumeldit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aqumeldi ja milleks seda kasutatakse

Aqumeldi sisaldab toimeainena enalapriilmaleaati.

Seda kasutatakse lastel ja noorukitel sünnist kuni 17 aastani südamepuudulikkuse raviks (südame suutmatuse pumbata organismis piisavalt verd).

Enalapriilmaleaat kuulub angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKE inhibiitorid) ravimirühma, mis tähendab, et see blokeerib organismis ensüümi (valgu), mis moodustab hormooni angiotensiin II. Ahendades veresooni, võib angiotensiin II põhjustada kõrget vererõhku, mis sunnib südant kehas vere pumpamiseks rohkem pingutama. Angiotensiin II vabastab ka hormoonid, nagu aldosteroon, mis tõstavad vererõhku, põhjustades vedelikupeetust.

Blokeerides angiotensiin II moodustumist, muudab Aqumeldi hormoonsüsteemi, mis mõjutab vererõhku ja vedeliku tasakaalu kehas. See aitab alandada vererõhku ning suurendada südame varustatust vere ja hapnikuga. Ravim hakkab tavaliselt toimima tunni jooksul, kuid enne seisundi paranemist võib vaja minna mitu nädalat ravi.

2. Mida on vaja teada enne, kui te ise või teie laps hakkab Aqumeldit kasutama?

Ärge andke Aqumeldit, kui te ise või teie laps

- on enalapriilmaleaadi, selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või teiste AKE inhibiitorite (nt kaptopriil, lisinopriil või ramipriil) suhtes allergiline. AKE inhibiitorid kasutatakse kõrge vererõhu või südamepuudulikkuse raviks.
- on kunagi tekkinud reaktsioon, mida nimetatakse angioödeemiks (kiire nahaalune turse sellistes piirkondades nagu nägu, kõri, käed ja jalad, mis võib olla eluohtlik, kui kurguturse blokeerib hingamisteed) mõne teise AKE inhibiitori võtmisel või kui angioödeemi põhjus oli teadmata või oli see päritud.

- on üle 3 kuu rase. Samuti on parem vältida Aqumeldi kasutamist raseduse varajases etapis (vt lõik 2 „Rasedus, imetamine ja viljakus“).
- on suhkurtõbi või vähenenud neerufunktsioon ja keda ravitakse aliskireeni sisaldava vererõhku alandava ravimiga (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Aqumeldi“).
- on võtnud või võtab praegu sakubitriili/valsartaani, ravimit, mida kasutatakse teatud pikaajalise (kroonilise) südamepuudulikkuse raviks, sest angioödeemi risk on suurenenud. Enne Aqumeldi võtmist oodake vähemalt 36 tundi pärast viimast sakubitriil/valsartaani annust.
- on raske neeruhaigus.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Aqumeldi manustamist nõu oma või oma lapse arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aqumeldi manustamist pidage nõu arstiga, kui teil või teie lapsel:

- on südameprobleem, mida nimetatakse vasaku vatsakese klapi sulguseks või väljavoolutoru sulguseks või kardiogeenseks šokiks.
- on aju veresoontega seotud haigus (nt stenoos, tromboos, emboolia, hemorraagia).
- on kollageeni vaskulaarne haigus (haigused, mis põhjustavad pikaajalist põletikku sidekudedes, mis on teie luud, lihaseid ja sidemeid koos hoiavad koed).
- võtab immunosupressantravi (kasutatakse organismi immuunvastuse vähendamiseks), ravi allopurinooliga (kasutatakse kusihappesisalduse vähendamiseks) või prokainamiidiga (mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks). Sellistel juhtudel võib enalapriil suurendada neutrofiilide (teatud infektsioonivastaste valgeliblede) vähesuse riski (neutropeenia), teatud tüüpi valgete vereliblede (granulotsüüdid) väga väikest sisaldust (agranulotsütoos), mis on olulised põletiku vastu võitlemiseks, trombotsüütide (vereliistakute) vähesust (trombotsütopeenia), mis võib põhjustada verejooksu ja verevalumite teket, ning erütrotsüütide (vere punaliblede) vähesust (aneemia), mis võib põhjustada väsimust ja naha kahvatust (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Aqumeldi“).
- on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon AKE inhibiitorite suhtes, millega kaasneb näo, huulte, keele või kõri turse koos neelamis – või hingamisraskustega (angioödeem). Aqumeldiga ravimise ajal võib mis tahes ajal tekkida angioödeem. Sümptomite ilmnemisel tuleb Aqumeldi kasutamine peatada ja alustada koheselt ravi. Tuleb silmas pidada, et mustanahalistel patsientidel on suurem risk sellist tüüpi reaktsioonide tekkeks AKE inhibiitoritele (ravimid, mis toimivad nagu Aqumeldi). Angioödeemi risk võib olla suurem patsientidel, kes võtavad muid ravimeid (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Aqumeldi“).
- on neeruprobleem (sealhulgas neerusiirdamine), suhkurtõbi, dehüdratsioon, südamepuudulikkuse äkiline süvenemine, happe kogunemine kehas või diureetikumide (veetablettide) kasutamine, mis säilitavad veres kaaliumisisaldust (nagu spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid) või kaaliumi sisaldavate toidulisandite või ravimite, mis teadaolevalt suurendavad kaaliumisisaldust veres (nt hepariin, trimetoprim või kotrimoksasool) kasutamine. Need olukorrad võivad põhjustada vere suurt kaaliumisisaldust (hüperkaleemia), mis võib põhjustada väsimust, lihaskramppe, iiveldust ja südame rütmihäireid. Teie või teie lapse arstil võib olla vaja kohandada Aqumeldi annust või kontrollida regulaarselt vere kaaliumisisaldust (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Aqumeldi“).
- on probleeme neeruarteritega, sest see võib suurendada madala vererõhu riski või neerutalitluse häireid.
- on olnud väga haige (ülemäärane oksendamine) või viimasel ajal tõsine kõhulahtisus.
- on suhkurtõbi. Vere glükoosisisaldust tuleb kontrollida eriti ravi esimese kuu jooksul. Vere kaaliumisisaldus võib samuti olla suurem.
- saab dialüüsi, sest Aqumeldi annus võib vajada muutmist.
- on madal vererõhk (võib esineda minestamist või pearinglust, eriti püsti seistes).
- võtab mis tahes järgmisi kõrge vererõhu raviks kasutatavaid ravimeid: angiotensiin II retseptori blokaator (ARB) (teatud sartaanid – näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan), sest need võivad suurendada madala vererõhu, vere suure kaaliumisisalduse ja neeruprobleemide riski (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Aqumeldi“).
- on alla 1 kuu vana ja on maksaprobleem või kollatõbi (naha ja silmavalgete kollasus).

- on alla 1-kuune, sest väga väikestel lastel on suurem risk madala vererõhu, neeruprobleemide ja vere suure kaaliumisisalduse probleemide tekkeks;

Arst võib kontrollida regulaarselt teie või teie lapse neerufunktsiooni, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) taset veres.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib ka teie või teie lapse kohta, pidage enne Aqumeldi manustamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil või teie lapsel on kavas teha meditsiiniline protseduur

Teatage arstile, et võtate või teie laps kasutab Aqumeldit, kui teile või teie lapsele kavandatakse järgmisi protseduure:

- mis tahes operatsioon või süstitakse ravimit tuimuse tekitamiseks (anesteesia) (isegi hambaarsti juures).
- desensibiliseerimine allergia raviks, näiteks mesilase või herilase mürgiga (hümenoptera mürk).
- ravi kolesterooli eemaldamiseks verest, mida nimetatakse LDL-afereesiks.

Kui mõni ülalmainitud käib teie kohta, pidage enne protseduuri nõu oma või teie lapse arsti või hambaarstiga.

Muud ravimid ja Aqumeldi

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te või teie laps kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Nende hulka kuuluvad ka taimsed ravimid. Arstil võib olla vaja muuta teie või teie lapse annust ja/või võtta kasutusele muid ettevaatusabinõusid.

Aqumeldi võtmine koos järgmiste ravimitega võib mõjutada Aqumeldi või loetletud ravimite toimet või suurendada kõrvalnähtude riski:

- **antihüpertensiivsed ained**, vererõhu alandamiseks kasutatavad ravimid (erinevad liigid on loetletud allpool):
 - angiotensiini II retseptori blokaatorid, mida mõnikord nimetatakse sartaanideks (nt losartaan, valsartaan);
 - aliskireen;
 - beetablokaatorid (nt atenolool, propranolool);
 - diureetikumid (ravim, mis suurendab uriini teket) (nt furosemiid, klorotiasiid);
 - vasodilaatorid (ravim veresoonte avamiseks (laiendamiseks)) (nt nitroglütseriin, isosorbiidmononitrat);
 - neprilüsiini inhibiitorid (nt sakuubitriil, rasekadotriil).
 Nende ravimite kasutamisel võib suureneda angioödeemi (näo, huulte, keele või kõri turse koos neelamis- või hingamisraskustega) risk (vt lõik 2 „Ärge andke Aqumeldi, kui teie või teie laps”).
- **kaaliumi säilitavad ravimid**, veres kaaliumisisalduse suurendamiseks kasutatavad ravimid võivad põhjustada kaaliumi liiga suure sisalduse (erinevad liigid on loetletud allpool):
 - kaaliumilisandid ja soolaasendajad;
 - kaaliumi säästvad diureetikumid (uriini tootmist suurendavad ravimid) (nt spironolaktoon, amiloriid);
 - antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks (nt trimetoprim ja ko-trimoksasool);
 - vere vedeldamiseks ja trombide ennetamiseks kasutatav hepariin.
- **liitium** (depressiooniravim);
- **tritsüklilised antidepressandid**, mida kasutatakse depressiooni raviks (nt amitriptüliin).
- **antipsühhootikum**, ravim vaimse tervise probleemide raviks.
- **köha- ja külmetusravimid ning kehakaalu vähendavad ravimid** (nt pseudoefedriin, amfetamiin).
- **kullapreparaadid**, kasutatakse valu või artriidi raviks.

- **diabeediravimid, sh insuliin ja vildagliptiin**, mida kasutatakse vere glükoosisalduse vähendamiseks.
- **mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA)**, põletiku vähendamise ja valu leevendamise ravimid (erinevad liigid on loetletud allpool):
 - selektiivsed tsüklooksügenaasi-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid, näiteks ibuprofeen);
 - atsetüülsalitsüülhappe (aspiriin).
- **siirdamise äratõukereaktsiooni ravimid**, mida kasutatakse elundite siirdamise äratõukereaktsiooni ennetamiseks (nt tsüklosporiin, temsiroliimus, siroliimus, everoliimus).

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib ka teie või teie lapse kohta, pidage enne Aqumeldi manustamist nõu arsti või apteekriga.

Aqumeldi koos toidu, joogi ja alkoholiga

Teie ega teie laps ei tohi Aqumeldi tarvitades alkoholi juua. Alkohol võib põhjustada vererõhu liiga suurt langust ning teil või teie lapsel võib tekkida pearinglus, uimasus või minestus.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui arvate, et teie või teie laps on (või võib olla) rase, peate sellest arstile rääkima. Arst soovib tavaliselt lõpetada Aqumeldi võtmise enne rasestumist või kohe, kui on saanud teada rasedusest, ning võtta Aqumeldi asemel muud ravimit.

Aqumeldi ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi võtta, kui naine on üle 3 kuu rase, sest pärast raseduse kolmandat kuud võib see oluliselt last kahjustada (vt lõik 2 „Ärge andke Aqumeldi, kui teie või teie laps”).

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate ravi ajal ja kuni ühe nädala jooksul pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Teatage oma arstile, kui te imetate või kavatsete hakata imetama, ja arutage, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada ravi Aqumeldiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Aqumeldi võib tekitada teil või teie lapsel unisust või mõjutada kontsentratsiooni ja koordineerimist. See võib mõjutada osavust nõudvate tegevuste sooritamist, nagu autojuhtimine, jalgrattaga sõitmine või masinate kasutamine.

Aqumeldi sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Aqumeldit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie või teie lapse arst või apteeker on teile öelnud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annuse määrab teie või teie lapse arst ning see sõltub teie või teie lapse kehakaalust ja ravivastusest.

- Soovitatav algannus on kuni 2 mg ühekordse annusena.
- Soovitatav säilitusannus on 1 mg kuni 20 mg üks kord ööpäevas.

Teie lapse arst annab teile nõu, millal suurendada annust vastavalt teie lapse vererõhule, kaaliumisisaldusele veres ja neerufunktsioonile.

KASUTUSJUHENDID

Enne suus dispergeeruva(te) tableti/tablettide kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

Aqumeldi tohib võtta ainult suu kaudu. See on suus dispergeeruv tablett, mis tähendab, et see lahustub suus või vees. Tabletti võib võtta koos söögiga või ilma.

1. Tablettide väikese suuruse tõttu kasutage pudelist vajaliku arvu suus dispergeeruvate tablettide kättesaamiseks pakendis olevat lusikat. Nii palju kui võimalik, vältige tablettide puudutamist kätega.
2. Suus dispergeeruv(ad) tablett/tabletid pannakse keelele või igeme ja põse vahele (põseõõs) ja lastakse dispergeeruda.
3. Ärge purustage suus dispergeeruvaid tablette.

Kui arsti määratud annus on alla 0,25 mg, võib selle saavutada järgmiselt:

1. Asetage üks 0,25 mg suus dispergeeruv tablett 10 ml suusüstlasse.
2. Tõmmake süstlasse 10 ml värsket kraanivett (kuni 10 ml gradueeritud märgini). Alla 6 kuu vanustel lastel tuleb kasutada steriilset vett.
3. Rullige süstalt ettevaatlikult 3 minutit, kuni suus dispergeeruv tablett on täielikult dispergeeritud.
4. Selle tulemuseks on enalapriilmaleaadi kontsentratsioon 0,025 mg/ml.
5. 1 ml saadud lahust sisaldab 0,025 mg enalapriili, 4 ml sisaldab 0,1 mg enalapriili.
6. Nõutav dispersioonikogus tuleb seejärel kohe patsiendile manustada; ärge hoiustage dispersiooni suusüstlas.

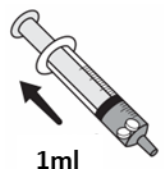
Kui teile või teie lapsele manustatakse ravimit söötmistoru kaudu, tuleb järgida järgmist protseduuri:

1. Eemaldage kolb süstlast, mida kasutate koos toitmissondiga (süstal ei ole kaasas), ja asetage vajalik arv suus dispergeeruvaid tablette süstla korpusesse.

Märkus: 1 ml-s võib korraga dispergeerida kuni neli suus dispergeeruvat tabletti, soovitatava annuse saavutamiseks võib osutada vajalikuks korrata järgmist protseduuri.



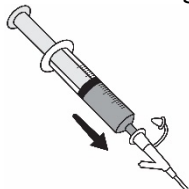
2. Asetage kolb tagasi ja tõmmake sinna sisse 1 ml värsket kraanivett. Alla 6 kuu vanustel lastel tuleb kasutada steriilset vett.



3. Sulgege süstal korgiga ja rullige seda ettevaatlikult või segage 3 minutit, et suus dispergeeruvad tabletid lahustuksid.



4. Eemaldage kork ja andke annus söötmissondi kaudu.



5. Pärast ravimi manustamist loputage toitesondi vähemalt 3 ml veega.

Lahus tuleb teile või teie lapsele kohe manustada. Mitte hoiustada.

Selle ravimiga kasutamiseks on sobivad standardsed toitetorud (polüuretaan, polüvinüülkloriid ja silikoon).

Kui teie või teie laps võtab rohkem Aqumeldit, kui peaks

Ärge andke ravimit rohkem, kui seda soovib teie või teie lapse arst. Kui teie või teie laps on neelanud rohkem tablette kui arst on määranud, võtke kohe ühendust lähima haigla erakorralise meditsiini osakonna või arstiga. Võtke ravimipakend endaga kaasa.

Üleannustamise kõige sagedamad nähud ja sümptomid on vererõhu langus (nähud võivad olla pearinglus või uimasus) ja peaaegu täielik teadvuse kadu (stuupor). Muud sümptomid võivad olla näiteks jõulised ja kiired südamelöögid, kiire pulss, ärevus, köha, neerupuudulikkus ja kiire hingamine.

Kui teie või teie laps unustab Aqumeldi võtta

Kui teie või teie laps unustab Aqumeldi võtta, jätke vahelejäädud annus võtmata.

Võtke järgmine annus tavapärasel viisil.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teie või teie laps lõpetab Aqumeldi võtmise

Ärge lõpetage Aqumeldi andmist enne, kui teie või teie lapse arst seda soovib.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma või oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Täiskasvanud patsientidel on teatatud järgmistest rasketest kõrvalnähtudest. Kui teil või teie lapsel tekib mõni neist kõrvalnähtudest, lõpetage ravimi kasutamine ja pöörduge erakorralise meditsiini osakonda:

- huulte, silmade, suu või kurgu turse, mis võib põhjustada raskusi hingamisel või neelamisel (angioödeem)
- Verehäired, sealhulgas muutused vereväärtustes, näiteks leukotsüütide (vere valgeliblede) ja erütrotsüütide (vere punaliblede) vähesus, hemoglobiini vähenemine, trombotsüütide (vereliistakute) vähesus – aeg-ajalt
- Südameinfarkt (võib esineda väga madala vererõhu tõttu teatud suure riskiga patsientidel, sealhulgas südame või aju verevarustusprobleemidega patsientidel) – aeg-ajalt
- Insult (võimalik väga madala vererõhu tõttu kõrge riskiga patsientidel) – aeg-ajalt
- Verehäired (luuüdi depressioon), sh muutused verenäitajates, nagu valgete vereliblede arvu vähenemine (neutropeenia), vereliistakute arvu vähenemine (trombotsütopeenia),

hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti vähenemine, pantsütopeenia, agranulotsütoos – harv

- Rasked nahareaktsioonid nahapunetuse ja ketendusega, villide või kipitavate haavanditega (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs) – harv
- Äkiline, ootamatu lööve või põletustunne, naha punetus või koorumine – harva
- Luuüdi lõpetab uute vererakkude tootmise, põhjustades väsimust, nõrgenenud võimet võidelda infektsioonidega ja kontrollimatut verejooksu (aplastiline aneemia) – harv
- Maksapõletik, maksahaigus, maksaensüümide või bilirubiini taseme tõus (analüüsides mõõdetud), kollatõbi (naha ja/või silmade kollasus) – harv

Aqumeldit südamepuudulikkuse tõttu kasutanud lastel täheldatud kõrvalnähud:

Sagedad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- peapööritus, madal vererõhk (asendi peapööritus);
- Köha,
- Halb enesetunne (oksendamine)
- Veres mõõdetud suur kaaliumisisaldus (hüperkaleemia)
- Valgu albumiini vähenemine uriinis (mikroalbuminuuria)

Aqumeldi võtmise alguses võib teil või teie lapsel tekkida pearinglus. Selle põhjuseks on vererõhu langus. Kui see juhtub, aitab pikali heitmine. Pidage nõu oma või oma lapse arstiga.

Teised võimalikud kõrvaltoimed, mida on täheldatud enalapriili võtvatel täiskasvanutel, on:

Väga sage (võib esineda enam kui 1 patsiendil 10st):

- Peapööritus
- Nõrkustunne (asteenia)
- Iiveldus
- Nägemise ähmastumine
- Köha

Sagedad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Kõhulahtisus
- Kõhuvalu
- Oksendamine
- Lööve
- Peavalu
- Minestamine (sünkoop)
- Madal vererõhk
- Südame rütmi muutused
- Kiire pulss
- Stenokardia
- Rindkerevalu
- Väsimus
- Depressioon
- Vere kaaliumisisalduse suurenemine (hüperkaleemia), mõõdetuna vereproovides.
- Vereanalüüsides mõõdetud kreatiini sisalduse suurenemine (seerumi kreatiini sisalduse suurenemine)
- Albumiini ebanormaalne kadu uriiniga (mikroalbuminuuria), mõõdetuna uriiniproovidega
- Maitsetundlikkuse muutused
- Õhupuudus (düspnoe)

Aeg-ajalt esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- Seedehäired

- Kõhukinnisus
- Isutus (anoreksia)
- Toidu aeglane liikumine läbi soolestiku
- Kõhunäärme põletik
- Ärritunud magu
- Suukuivus
- Haavand
- Neerufunktsiooni häired
- Neerupuudulikkus
- Vesine nina
- Kähedus
- Kurguvalu
- Kiired või ebaühtlased südamelöögid (palpitatsioonid)
- Erütrotsüütide ehk vere punaliblede liigne lagunemine, mis põhjustab väsimust ja naha kahvatust (hemolüütiline aneemia);
- Segasus
- Unehäired
- Unisus
- Närvilisus
- Naha torkimistunne või tuimus
- Peapööritus (vertiigo)
- Kõrvade kumisemine (tinnitus)
- Astma
- Astmaga seotud pitsitustunne rindkeres (bronhospasm)
- Suurenenud perspiratsioon
- Sügelus
- Nõgeslööve
- Juuste väljalangemine
- Lihasekrampid
- Õhetus
- Madal vererõhk püsti tõusmisel (posturaalne hüpotensioon)
- Üldine halb enesetunne,
- Palavik
- Ereksioonihäired (impotentsus)
- Kõrge valgusisaldus uriinis (mõõdetakse testiga).
- Veres madal glükoosisisaldus
- Väike naatriumisaldus (hüponatreemia), mõõdetuna veres
- Vere ureasisalduse suurenemine, mõõdetuna veres

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

- Väikesed vedelikuga täidetud punnid nahal (villtõbi)
- Maksapuudulikkus
- Kolestaas (sapivoolu probleemid)
- Maksaensüümide aktiivsuse tõus
- Raynaud' fenomen, mille korral võivad käed ja jalad vähese verevarustuse tõttu muutuda väga külmaks ja kahvatuks
- Autoimmuunhaigused
- Kummalised unenäod
- Unehäired
- Vedeliku või muude ainete kogunemine kopsudesse (nagu on näha röntgenipildil);
- Ninapõletik
- Kopsupõletik, mida põhjustab vererakkude kogunemine, mis põhjustab hingamisraskusi (eosinofiilne kopsupõletik);
- Suupõletik (stomatiit);
- Keele põletik (glossiit)
- Haavandid suus (aftoosne haavand);

- Väike toodetud uriini kogus
- Allergilise reaktsiooni või infektsiooni põhjustatud nahahäire (multiformne erüteem)
- Suurenenud rinnad meestel
- Kaela, kaenla või kubeme lümfisõlmede suurenemine
- Käte, jalalabade või pahklude turse

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st):

- Sooleturse (sooleangioödeem)

Teadmata: sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- antidiureetilise hormooni ületootmine. See on hormoon, mis aitab neerudel reguleerida organismis uriini kaudu tekkiva vee hulka, mis põhjustab vedelikupeetust, mis omakorda põhjustab nõrkust, väsimust või segasust (SIADH).
- Rasked nahareaktsioonid. On teatatud sümptomite kompleksist, mille hulka võivad kuuluda mõned või kõik järgnevad sümptomid: palavik, veresoonte põletik (serosiit/vaskuliit), lihasevalu (müalgia/müosiit), liigesevalu (artralgia/artriit). Võib esineda lööve, tundlikkus päikesevalguse ja UV-kiirguse suhtes või muud nahahäiringud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib kõrvalnähte, pidage nõu oma või oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aqumeldit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte hoida temperatuuril üle 25 °C. Hoida originaalpakendis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aqumeldi sisaldab

- Toimeaine on enalapriilmaleaat.
- Teised abiained on mannitool (E421), krosprovidoon, polüvinüülatsetaat, povidoon, naatriumlaurüülsulfaat (vt lõik 2 „Aqumeldi sisaldab naatriumi“), naatriumstearüülumaraat, kolloidne veevaba ränidioksiid.

Kuidas Aqumeldi välja näeb ja pakendi sisu

Aqumeldi 0,25 mg suus dispergeeruvad tabletid on valged, ümmargused, kaksikkumerad, 2 mm läbimõelduga tabletid.

Ravim on pappkarbis olevas plastpudelis, millel on lastekindel ja rikkumiskindel kork. Igas karbis on üks pudel ja üks sinine mõõtelusikas.

Saadaval on pakendid, mis sisaldavad 50, 100 või 200 suus dispergeeruvat tabletti pudelis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Pudeli esmakordsel avamisel tuleb plomm avada:

- Hoidke pudelit kindlalt ühe käega.
- Teise käega: vajutage kindlalt alla, keerates samal ajal korki vastupäeva.
- Jätkake pööramist, kuni pitsers on purunenud.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Pharbil Waltrop GmbH
IM Wirrigen 25
45731 Waltrop
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
