

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AQUMELDI 0,25 mg tabletit, suussa hajoavat

AQUMELDI 1 mg tabletit, suussa hajoavat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

AQUMELDI 0,25 mg tabletit, suussa hajoavat

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 0,25 mg enalapriilimaleaattia.

AQUMELDI 1 mg tabletit, suussa hajoavat

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 1 mg enalapriilimaleaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava

AQUMELDI 0,25 mg tabletit, suussa hajoavat

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskupera suussa hajoavia tabletteja, joiden halkaisija on 2 mm.

AQUMELDI 1 mg tabletit, suussa hajoavat

Kellertäviä tai keltaisia, pyöreitä, kaksoiskupera suussa hajoavia tabletteja, joiden halkaisija on 2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AQUMELDI on tarkoitettu sydämen vajaatoiminnan hoitoon alle 18-vuotiaille lapsille vastasyntyneistä alkaen.

4.2 Annostus ja antotapa

AQUMELDI-hoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta sydämen vajaatoimintaa sairastavien pediatristen potilaiden hoidosta.

Annostus

Aloitus-/testiannos

0,01–0,04 mg/kg (enintään 2 mg) yhtenä aloitusannoksena.

- Ennen testiannoksen antamista on tarkistettava verenpaine ja munuaisten toiminta. Jos systolinen verenpaine on 5. persentiilin alapuolella tai kreatiniini ylittää ikään nähden normaalin raja-arvon, enalapriilia ei tule antaa.
- Vähemmän vakaille potilaille ja alle 30 vuorokauden ikäisille vauvoille annettavan testiannoksen on oltava vaihteluvälin alapäässä.

- Verenpainetta on seurattava säännöllisin väliajoin 1–2 tunnin ajan aloitusannoksen jälkeen. Jos systolinen verenpaine on 5. persentiilin alapuolella, hoito on lopetettava ja on annettava asianmukaista kliinistä hoitoa.

Kohde-/ylläpitoannos

0,15–0,3 mg/kg (enintään 20 mg) vuorokaudessa yhtenä tai kahtena jaettuna annoksena kahdeksan tunnin kuluttua testiannoksesta.

Annos on määritettävä yksilöllisesti verenpaineen, seerumin kreatiniinipitoisuuden ja kaliumvasteen mukaan.

- Jos systolinen verenpaine on suurempi tai sama kuin 5. persentiili ja seerumin kreatiniini on enintään $1,5 \times$ lähtötaso, on harkittava enalapriiliannoksen titrausta ylöspäin.
- Jos systolinen verenpaine on vähemmän kuin 5. persentiili ja seerumin kreatiniini on yli $2 \times$ lähtötason, enalapriilihoito tulee lopettaa.
- Jos systolinen verenpaine on 5. persentiilin alapuolella ja seerumin kreatiniini on $1,5–2 \times$ lähtötaso, enalapriiliannosta on titrattava alaspäin.
- Jos systolinen verenpaine on suurempi tai sama kuin 5. persentiili yläpuolella ja seerumin kreatiniini on yli $2 \times$ lähtötaso, enalapriiliannos on titrattava alaspäin.
- Jos systolinen verenpaine on suurempi tai sama kuin 5. persentiili ja seerumin kreatiniiniarvo on $1,5–2 \times$ lähtötaso, enalapriilihoitoa on jatkettava samalla annoksella.

Jos kaliumpitoisuus on $\geq 5,5$ mmol/l missä vaiheessa tahansa, keskeytä enalapriilihoito. Kun hyperkalemia on korjattu, enalapriilihoito aloitetaan uudelleen samalla tai alhaisemmalla annostasolla. Jos hyperkalemia uusiutuu, toistetaan edellä olevat vaiheet ja aloitetaan uudelleen alhaisemmalla annostasolla. Jos kaliumpitoisuus on toistuvasti yli 5,5 mmol/l huolimatta siitä, että annosta on useita kertoja pienennetty, enalapriilihoito lopetetaan.

Jos AQUMELDI-annos jää väliin, seuraava annos annetaan tavalliseen tapaan. Älä anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityisiä varotoimia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4):

- Enalapriili on vasta-aiheinen pediatriisilla potilailla, joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on <30 ml/min/1,73 m² (ks. kohta 4.3).
- $GFR \geq 50$ ml/min/1,73 m²: Annostusta ei tarvitse muuttaa.
- $GFR \geq 30 - <50$ ml/min/1,73 m²: Aloitusannos on 50 % kerta-annoksesta ja annos annetaan 12 tunnin välein.
- Dialyysihoito: Aloitusannos on 25 % normaalista kerta-annoksesta ja annos annetaan 12 tunnin välein.

Annosta on lisättävä suurimpaan mahdolliseen siedettävään annokseen vaikutuksen mukaan. Potilaan kliinisen tilan mukaan kreatiniinin ja kaliumin pitoisuudet on tarkistettava kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa.

Maksan vajaatoiminta

Saatavilla ei ole tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavien lapsipotilaiden hoidosta. Annosten säätöä ei pidetä tarpeellisenä, mutta tällaisia lapsia olisi hoidettava enalapriililla vain tiukassa seurannassa. Alle 1 kuukauden ikäisten maksan vajaatoimintaa sairastavien lasten hoitoa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Alle 30 vuorokauden ikäiset lapset

Alle 30 vuorokauden ikäisiä vauvoja voidaan hoitaa vain tiukassa seurannassa, ja siihen on sisällyttävä verenpaineen, seerumin kaliumpitoisuuden ja munuaisten toiminnan seuranta.

Antotapa

Vain suun kautta annettuna. Asetetaan kielelle tai suuonteloon ja annetaan hajota.

AQUMELDI voidaan ottaa ilman ruokaa tai ruoan kanssa.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet alle 0,25 mg:n aloitusannosten antamisesta ja syöttöletkun kautta antamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin muulle angiotensiinikonvertaasin estäjälle (ACEi).
- Potilaalla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa ACE:n estäjähoidon yhteydessä.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- AQUMELDI-valmisteen samanaikainen käyttö aliskireenia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Käyttö yhdessä sakubitriilin/valsartaanin (neprilysiinin estäjää sisältävä lääkevalmiste) kanssa lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. AQUMELDI-valmistetta ei saa antaa 36 tunnin kuluessa siitä, kun henkilö on siirtynyt käyttämään sakubitriiliä/valsartaania tai lopettanut sakubitriilin/valsartaanin käytön (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Pediatriset potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireinen hypotensio

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on tai ei ole siihen liittyvää munuaisten vajaatoimintaa, on havaittu oireista hypotensiota. Oireista hypotensiota ilmenee todennäköisemmin potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja suuria loop-diureettiannoksia, hyponatremiaa tai toiminnallista munuaisten vajaatoimintaa. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa, ja potilaiden tilaa tulee seurata tarkasti aina, kun AQUMELDI- ja/tai diureettiannosta säädetään. Samat toimenpiteet ovat mahdollisesti tarpeen, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, jolloin liiallinen verenpaineen aleneminen saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkierron häiriön.

Joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden verenpaine on normaali tai alhainen, AQUMELDI saattaa lisäksi alentaa systeemistä verenpainetta. Tämä vaikutus on odotettavissa, eikä se yleensä ole syy hoidon keskeyttämiseen. Jos matala verenpaine aiheuttaa oireita, voi olla tarpeen pienentää annosta ja/tai keskeyttää diureetin ja/tai AQUMELDI-valmisteen käyttö.

Jos hypotensiota ilmenee, potilas on asetettava selälleen ja tarvittaessa on annettava laskimoinfuusiona 9 mg/ml (0,9 %) fysiologista keittosuolaliuosta. Ohimenevä hypotensiivinen vaste ei ole hoidon jatkamisen vasta-aihe; hoitoa voidaan tavallisesti jatkaa ongelmitta sen jälkeen, kun verenpaine on kohonnut volyymin lisäämisen jälkeen.

Aortta- tai mitraaliläppästennoosi / hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, myös ACE:n estäjiä on annettava varoen potilaille, joilla on vasemman kammion läppä- ja ulosvirtauskanavan ahtauma, ja niiden käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on kardiogeeninen sokki ja hemodynaamisesti merkittävä ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriilin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma. Jos enalapriilihoidon aikana ilmenevä munuaisten vajaatoiminta diagnosoidaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on tavallisesti korjaantuvaa (ks. kohta 4.8).

Joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aiempaa munuaissairautta, enalapriilin ja diureetin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa veren urea- ja kreatiniinipitoisuutta. Enalapriiliannoksen pienentäminen ja/tai diureettihoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Näissä tapauksissa tulee ottaa huomioon taustalla olevan munuaisvaltimon ahtauman mahdollisuus (ks. alla renovaskulaarinen hypertensio).

Renovaskulaarinen hypertensio

Jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma, hänellä on lisääntynyt hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riski ACE:n estäjähoidon aikana. Munuaisten toiminta voi heikentyä, vaikka seerumin kreatiniinipitoisuus muuttuisi vain vähän. Näiden potilaiden hoito tulisi aloittaa tarkassa lääkärin valvonnassa pienillä annoksilla, varovaisella titrauksella ja munuaisten toimintaa seuraamalla.

Munuaisensiirto

AQUMELDI-valmisteen käytöstä sellaisten potilaiden hoitoon, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemuksia. Tämän vuoksi näille potilaille ei suositella AQUMELDI-hoitoa.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa keltaisuudella tai maksatulehduksella ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanisme ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla esiintyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymien nousua, ACE:n estäjähoito tulee keskeyttää ja on aloitettava asianmukainen seuranta.

Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu ilmenneen ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla. Neutropenia on harvinaista, jos potilaan munuaisten toiminta on normaalia eikä hänellä ole erityisiä riskitekijöitä. Enalapriilin käytön yhteydessä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta, jos potilaalla on verisuonten kollageenisairaus, jos potilasta hoidetaan immunosuppressiivisilla lääkkeillä, allopurinolilla, prokaiiniamidilla tai jos potilaalla on useita näistä riskitekijöistä, erityisesti jos munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Joillakin näistä potilaista esiintyi vaikeita infektoita, jotka eivät muutamassa tapauksessa reagoineet intensiiviseen antibioottihoitoon. Jos tällaiset potilaat käyttävät enalapriilia, leukosyyttien säännöllinen seuranta on suositeltavaa, ja potilaita tulisi kehottaa kertomaan kaikista infektioiden merkeistä lääkärilleen.

Yliherkkyys/angioedeema

Angioedeemaa kasvoissa, raajoissa, huulissa, kielessä, äänihuulissa ja/tai kurkunpäässä on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjillä, myös enalapriililla, hoidetuilla potilailla. Sitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisessa tapauksessa AQUMELDI-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tilaa tulee seurata huolellisesti, jotta voidaan varmistaa, että oireet ovat kokonaan poissa ennen kotiuttamista. Niissäkin tapauksissa, joissa vain kieli on turvonnut eikä hengitysvaikeuksia ole ollut, potilaat saattavat tarvita pidempää seurantaa, sillä antihistamiini- ja kortikosteroidihoito ei välttämättä ole riittävä.

Sellaisen angioedeeman, johon on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on hyvin harvoissa tapauksissa raportoitu johtaneen kuolemaan. Potilailla, joilla kieli, äänihuulet tai nielu on turvonnut, hengitystiet todennäköisesti ahtautuvat, etenkin, jos aiemmin on tehty hengitysteihin liittynyt leikkaus. Jos turvotusta esiintyy kielessä, äänihuulissa tai nielussa, jolloin voi aiheutua hengitystietukos, asianmukainen hoito tulee aloittaa viipymättä, esim. adrenaliiniliuoksen antaminen ihon alle laimennussuhteessa 1:1000 ja/tai varmistaa potilaan hengitysteiden auki pysyminen.

Mustaihoisilla potilailla on raportoitu ilmenneen angioedeemaa ACE:n estäjien käytön yhteydessä useammin kuin ei-mustaihoisilla potilailla.

Jos potilaalla on aiemmin ollut angioedeemaa, joka ei ole aiheutunut ACE:n estäjästä, hänellä saattaa olla suurempi riski angioedeeman kehittymiselle, kun häntä hoidetaan ACE:n estäjällä (ks. kohta 4.3).

Jos potilas käyttää jo jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa on noudatettava varovaisuutta.

Potilailla, jotka saavat samanaikaisesti ACE-estäjää ja neprilysiinin estäjää (esim. sakubitriili, rasekadotriili), voi olla lisääntynyt angioedeeman riski (ks. kohta 4.5). Enalapriilin käyttö yhdessä sakubitriilin/valsartaanin kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoitoa sakubitriilillä/valsartaanilla ei saa aloittaa, ennen kuin viimeisen enalapriilannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Jos sakubitriili/valsartaanihoito lopetetaan, enalapriilihoito voidaan aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisestä sakubitriili/valsartaaniannoksesta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Anafylaktoidiset reaktiot hyönteisten myrkyn siedätys hoidon aikana

Henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita on esiintynyt harvoin, kun hyönteisten myrkyn siedätys hoidon aikana on samanaikaisesti käytetty ACE:n estäjää. Nämä reaktiot vältettiin keskeyttämällä ACE:n estäjähoito väliaikaisesti ennen kutakin siedätys hoitokertaa.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Henkeä uhkaavia anafylaktoidireaktioita on esiintynyt potilailla harvoin, kun ACE:n estäjää on käytetty samanaikaisesti dekstraanisulfaattilla toteutetun LDL-afereesin kanssa. Nämä reaktiot vältettiin keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen kutakin afereesia.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu potilailla, joita on dialysoitu korkeavirtauskalvoilla (esim. AN 69®) ja joita on hoidettu samanaikaisesti ACE:n estäjällä. Näissä tapauksissa on suositeltavaa käyttää toisenlaista dialyysikalvoa tai toisentyyppistä verenpainelääkettä.

Hypoglykemia

Veren glukoosipitoisuutta tulee seurata tarkasti etenkin ensimmäisen yhdistelmähoitokuukauden aikana, kun ACE:n estäjähoito aloitetaan diabeetikoilla, joita hoidetaan suun kautta otettavilla diabeteslääkkeillä tai insuliinilla (ks. kohta 4.5).

Yskä

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Yskään ei tavallisesti liity limanmuodostusta, se on sitkeää, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjän aiheuttama yskä tulee myös ottaa huomioon yskän erotusdiagnoosiin yhteydessä.

Leikkaus/anestesia

Jos potilaalle tehdään merkittävä leikkaus tai hänet nukutetaan aineilla, jotka alentavat verenpainetta, enalapriili estää kompensatorisen reniinierityksen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Jos tämän mekanismin seurauksena ilmenee hypotensiota, se voidaan korjata volyymilisällä.

Hyperkalemia

Seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista on havaittu joillakin ACE:n estäjillä, muun muassa enalapriililla, hoidetuilla potilailla. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan huononeminen, ikä (> 70 vuotta), diabetes, samanaikaiset tapahtumat, etenkin nestehukka, akuutti sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi ja valmisteiden samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien kanssa (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet tai potilaat, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, jotka yhdistetään seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen (esim. hepariini, trimetopriimia sisältävät valmisteet, kuten kotrimoksatsoli). Vastasyntyneillä on lisääntynyt hyperkalemian kehittymisen riski. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti lisäävien lääkevalmisteiden käyttö, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden merkittävään kohoamiseen. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos enalapriilin ja jonkin edellä mainitun aineen samanaikaista käyttöä pidetään aiheellisenä, sitä tulee käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.5).

Litium

Litiumin ja enalapriilin yhteiskäyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) esto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö suurentaa hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän estoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoittoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilailla, joilla on diabeettinen nefropatia.

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei tule aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen suunnittelee raskautta, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikaanakin turvallinen lääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava vaihtoehtoinen lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Etniset erot

Kuten muidenkin ACE:n estäjien kohdalla, enalapriilin verenpainetta alentava vaikutus on heikompi mustaihoisilla kuin ei-mustaihoisilla potilailla, mahdollisesti sen vuoksi, että plasman reniinitasot ovat usein alempia mustaihoisilla hypertensiivisillä henkilöillä.

Pediatriset potilaat

AQUMELDI-valmistetta ei suositella lapsille muissa käyttöaiheissa kuin sydämen vajaatoiminnan yhteydessä.

Varovaisuutta on noudatettava alle 1 kuukauden ikäisillä lapsilla, koska he saattavat olla hyvin herkkiä lääkevalmisteelle. Tietoa AQUMELDI-valmisteen käytöstä kliinisissä tutkimuksissa alle 1 kuukauden ikäisillä lapsilla on hyvin vähän (n=4). Kaikkia haittavaikutusten ja elektrolyyttien merkkejä on seurattava tarkoin.

Maksan vajaatoiminta

Saatavilla ei ole tietoja sellaisten pediatristen potilaiden hoidosta, joilla oli ennen hoitoa maksasairauksia. Sen vuoksi pediatria potilaita, joilla on jokin olemassa oleva maksasairaus, saa hoitaa enalapriililla vain tiukan seurannan alaisena. Alle 1 kuukauden ikäisten maksan vajaatoimintaa sairastavien lasten hoitoa ei suositella.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

AQUMELDI-valmisteen suhteen ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia aikuis- tai lapsiväestössä. Yhteisvaikutuksia enalapriilin kanssa on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) esto

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai muut lääkevalmisteet, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta

ACE:n estäjät heikentävät diureetin aiheuttamaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, eplerenonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista tai muista lääkevalmisteista, jotka saattavat lisätä seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini, trimetopriimia sisältävät valmisteet, kuten kotrimoksatsoli), voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Jos enalapriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin (ks. kohta 4.4).

Diureetit (tiatsidit tai silmukadiureetit)

Aiempi suurten diureettiannosten käyttö saattaa aiheuttaa volyymivajeen ja hypotension riskin enalapriilihoitoa aloitettaessa (ks. kohta 4.4). Hypotensiivistä vaikutusta voidaan vähentää lopettamalla diureetin käyttö, korjaamalla volyymivaje tai antamalla suolaa tai aloittamalla enalapriilihoito pienellä annoksella.

Verenpainelääkkeet

Verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä enalapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien aineiden samanaikainen käyttö saattaa alentaa verenpainetta edelleen.

Litium

Seerumin litiumpitoisuuden korjautuvaa suurenemista ja toksisia vaikutuksia on raportoitu, kun litiumia ja ACE:n estäjiä on annettu samanaikaisesti. Tiatsididiureettien ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin litiumpitoisuutta entisestään ja siten suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Enalapriilin samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei sen vuoksi suositella, mutta jos tämän yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, seerumin litiumtasojat tulee seurata tarkasti (ks. kohta 4.4).

Trisykliset masennuslääkkeet / psykoosilääkkeet / anestesia-aineet / narkootiset aineet

Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden ja psykoosilääkkeiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa saattaa alentaa verenpainetta edelleen (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2:n) estäjät

Tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien selektiivisten COX-2:n estäjien käyttö saattaa heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden tehoa. Sen vuoksi tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät, voivat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa tehoa.

Tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien COX 2:n estäjien) samanaikainen anto angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa suurentaa edelleen seerumin kaliumpitoisuutta, mikä saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikentymiseen. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti korjautuvia. Harvoin voi esiintyä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. ikääntyneillä tai potilailla, joilla on vähentynyt veren tilavuus mukaan lukien potilaat, jotka saavat diureettista hoitoa). Tämän vuoksi yhdistelmän käytössä pitää noudattaa varovaisuutta, kun potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden nesteytyksen on oltava riittävää, ja huomiota on kiinnitettävä munuaisten toiminnan seuraamiseen samanaikaisen lääkityksen aloittamisen yhteydessä ja säännöllisesti sen jälkeen.

Kulta

Potilaille, joita hoidetaan kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjällä, myös enalapriililla, on raportoitu ilmenneen joskus nitritoidisia reaktioita (oireita ovat mm. kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio).

Nisäkkään rapamysiinin kohteen (mTOR) estäjät

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti mTORin estäjiä (kuten temsirolimuusia, sirolimuusia tai everolimuusia), voi olla lisääntynyt angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

Neprilysiinin estäjät

Potilailla, jotka saavat samanaikaisesti ACE:n estäjä- ja neprilysiinin estäjähoitoa (esim. sakubitriili, rasekadotriili), voi olla lisääntynyt angioedeeman riski (ks. kohta 4.4). Enalapriilin ja sakubitriilin/valsartaanin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen estäminen voi lisätä angioedeeman riskiä. Sakubitriili/valsartaani-hoito voidaan aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisen enalapriiliannoksen ottamisesta. Enalapriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua viimeisestä sakubitriili/valsartaani-annoksesta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Epidemiologisten tutkimusten perusteella ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliini, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet) yhteiskäyttö voi lisätä verensokeria alentavaa vaikutusta, mihin liittyy hypoglykemian riski. Tämä ilmiö näytti esiintyvän todennäköisemmin yhteiskäytön muutaman ensimmäisen viikon aikana ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Samanaikaisesti vildagliptiini-hoitoa saavilla potilailla voi olla lisääntynyt angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Alkoholi voimistaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

Enalapriilia voidaan käyttää ongelmitta samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon (annoksina, jotka sopivat sydän- ja verisuonitautien ehkäisyyn), trombolyyttien ja beetasalpaajien kanssa.

Siklosporiini

Hyperkalemiaa saattaa ilmetä ACE:n estäjien sekä siklosporiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Seerumin kaliumarvojen seuranta on suositeltavaa.

Hepariini

Hyperkalemiaa saattaa ilmetä ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Seerumin kaliumarvojen seuranta on suositeltavaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisillä havaittujen vaikutusten perusteella ACE:n estäjien, kuten enalapriilin, tiedetään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia (munuaisten toiminnan heikkenemistä, lapsiveden määrän pienenemistä, kallon luutumisen hidastumista, raajan jäykistymiä, kallon tai kasvojen epämuodostumia ja keuhkojen vajaakehitystä) sekä neonataalista toksisuutta (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia), kun niitä käytetään raskauden aikana.

AQUMELDI-valmisteen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista, eikä sitä suositella ensimmäisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Äideillä on ilmennyt lapsiveden vähäisyyttä, jonka oletetaan kuvaavan sikiön heikentynyttä munuaisten toimintaa ja joka saattaa aiheuttaa raajojen jäykistymiä, kallon tai kasvojen epämuodostumia ja keuhkojen vajaakehitystä. Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiön munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimusta. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

AQUMELDI-valmistetta ja sen metaboliitteja erittyy ihmisillä äidinmaitoon niin paljon, ettei vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin voida sulkea pois (ks. kohta 5.2).

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö AQUMELDI-hoidosta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Enalapriilin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Rotilla ei havaittu vaikutusta suvunjakamiseen tai hedelmällisyyteen enalapriilihoidon yhteydessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

AQUMELDI-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta tai uupumusta voi esiintyä, ja se voi vaikuttaa keskittymiskykyyn ja koordinaatioon. Tämä voi vaikuttaa kielteisesti kykyyn suorittaa taitoa vaativia tehtäviä, kuten auton tai polkupyörän ajamiseen tai koneiden käyttämiseen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä lapsilla ilmoitettuja lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia olivat yskä (5,7 %), oksentelu (3,1 %), mikroalbuminuria (3,1 %), hyperkalemia (2,9 %), hypotensio (1,4 %) ja asentohuimaus (1,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Lapset

Taulukossa 1 lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on johdettu kliinisistä tutkimuksista, jotka on tehty AQUMELDI-valmistetta sydämen vajaatoiminnan hoitoon saavilla lapsilla. Näissä tutkimuksissa yhteensä 86 lasta sai enalapriilia enintään yhden vuoden ajan, joten tietoja on vähän.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyssuokittelun mukaisesti.

Yleisimmät haittavaikutukset ilmoitetaan ensin seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Luettelo haittavaikutuksista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla.

Haittavaikutukset	Yleisyys
Hermosto	
Asentohuimaus	Yleinen
Verisuonisto	
Hypotensio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	
Oksentelu	Yleinen
Tutkimukset	
Hyperkalemia	Yleinen
Mikroalbuminuria	Yleinen

Aikuiset

Enalapriilitablettien turvallisuutta on arvioitu yli 10 000 aikuispotilaalla ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 2 314 hypertensiivistä potilasta ja 363 kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavaa potilasta. Haittavaikutukset ja niiden esiintyvyys aikuisväestössä on lueteltu taulukossa 2.

Taulukko 2. Luettelo haittavaikutuksista aikuisväestössä

Haittavaikutukset	Yleisyys
Veri ja imukudos	
Aplastinen anemia	Melko harvinainen
Hemolyyttinen anemia	Melko harvinainen
Anemia	Melko harvinainen
Luuydinlama	Harvinainen
Neutropenia	Harvinainen
Agranulosytoosi	Harvinainen
Pansytopenia	Harvinainen
Trombosytopenia	Harvinainen
Lymfadenopatia	Harvinainen
Alentunut hemoglobiini	Harvinainen
Hematokriitin aleneminen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	
Angioedeema	Yleinen
Autoimmuunisairaudet	Harvinainen
Umpieritys	
Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Hypoglykemia	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	
Masennus	Yleinen
Sekavuus	Melko harvinainen
Hermotuneisuus	Melko harvinainen
Unettomuus	Melko harvinainen
Epänormaalit unet	Harvinainen
Unihäiriöt	Harvinainen
Hermosto	
Huimaus	Hyvin yleinen
Päänsärky	Yleinen
Pyörtyminen	Yleinen
Makuaistin muutokset	Yleinen
Tuntoaistimushäiriö	Melko harvinainen
Uneliaisuus	Melko harvinainen
Huimaus	Melko harvinainen
Silmät	
näön sumeneminen	Hyvin yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	
Tinnitus	Melko harvinainen
Sydän	
Rintakipu	Yleinen
Rytmihäiriöt	Yleinen
Angina pectoris	Yleinen
Takykardia	Yleinen
Sydäninfarkti	Melko harvinainen
Aivoverisuonitapahtumat	Melko harvinainen

Haittavaikutukset	Yleisyys
Sydämentykytys	Melko harvinainen
Verisuonisto	
Hypotensio	Yleinen
Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen
Ihon punoitus	Melko harvinainen
Raynaud'n oireyhtymä	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä	Hyvin yleinen
Dyspnea	Yleinen
Astma	Melko harvinainen
Bronkospasmi	Melko harvinainen
Kurkkukipu	Melko harvinainen
Vuotava nenä	Melko harvinainen
Käheys	Melko harvinainen
Keuhkoinfiltraatit	Harvinainen
Allerginen alveoliitti	Harvinainen
Eosinofiilinen pneumonia	Harvinainen
Riniitti	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Pahoinvointi	Hyvin yleinen
Ripuli	Yleinen
Vatsakipu	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Suolitukos	Melko harvinainen
Haimatulehdus	Melko harvinainen
Peptinen haavauma	Melko harvinainen
Ummetus	Melko harvinainen
Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen
Mahalaukun ärsytys	Melko harvinainen
Dyspepsia	Melko harvinainen
Suun kuivuminen	Melko harvinainen
Suutulehdus	Harvinainen
Aftoottinen haavauma	Harvinainen
Glossiitti	Harvinainen
Suoliston angioedeema	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	
Maksan vajaatoiminta	Harvinainen
Kolestaasi	Harvinainen
hepatiitti.	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudokset	
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Melko harvinainen
Diaforeesi	Melko harvinainen
Hiustenlähtö	Melko harvinainen
erythema multiforme	Harvinainen
Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Harvinainen
Kuoriutuva ihottuma	Harvinainen
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Harvinainen
Pemfigus	Harvinainen
Erythroderma	Harvinainen
Vaikeat ihoreaktiot*	Tuntematon
Yliherkkyysoireyhtymä	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihaskouristukset	Melko harvinainen

Haittavaikutukset	Yleisyys
Munuaiset ja virtsatiet	
Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
Munuaisten toimintahäiriö	Melko harvinainen
Valkuaisvirtsaisuus	Melko harvinainen
Vähävirtsaisuus	Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	
Impotenssi	Melko harvinainen
Gynekomastia	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Voimattomuus	Hyvin yleinen
Uupumus	Yleinen
Kuume	Melko harvinainen
Pahoinvointi	Melko harvinainen
Tutkimukset	
Hyperkalemia	Yleinen
Mikroalbuminuria	Yleinen
Seerumin kreatiniinipitoisuuden lisääntyminen	Yleinen
Veren ureapitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen
Hyponatremia	Melko harvinainen
Kohonneet maksaentsyymiarvot	Harvinainen
Suurentunut seerumin bilirubiinipitoisuus	Harvinainen

* On raportoitu oireyhdistelmää, johon voi kuulua joitakin tai kaikki seuraavista oireista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihaskipu/lihastulehdus, nivelkipu/niveltulehdus, positiiviset tumavasta-aineet, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoyliherkkyyttä tai muita iho-oireita saattaa esiintyä.

Pediatriset potilaat

Verenpaine ja syketiheys

Ensimmäisen AQUMELDI-annoksen ottamisen jälkeen verenpaineessa tai sydämen lyöntitiheydessä ei raportoitu muutoksia aiemmin hoitamattomilla tai ACE:n estäjillä hoidetuilla pediatrisilla potilailla 8 tunnin tarkkailujakson aikana. Ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana verenpaineen keskiarvot eivät muuttuneet ajan mittaan. Sama suuntaus havaittiin sykkeen osalta. Systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen perustuva keskimääräinen valtimopaine lisääntyi kaikissa ikäryhmissä seuraavan 10 kuukauden tutkimusjakson aikana, lukuun ottamatta 6–12 kuukauden ikäisiä lapsia, joiden verenpaine laski hieman.

Munuaisia koskevat turvallisuusparametrit

12 kuukauden tutkimusjakson aikana seerumin kreatiniinipitoisuus, veren ureatyyppi (BUN), glomerulusten suodatusnopeus ja kaliumtaso olivat yleensä normaalin vaihteluvälin rajoissa ja vakaita sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Ainoa ero oli vastasyntyneistä kolmen kuukauden ikäisiin lapsiin, joilla BUN-arvot olivat tutkimuksen lopussa merkittävästi korkeammat kuin tutkimuksen alussa, keskiarvo ($\pm$ keskihajonta (SD)) 4,4 ($\pm$ 1,8) vs. 2,8 ($\pm$ 1,4), $p=0,0001$). Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla lapsipotilailla mikroalbuminuriaa raportoitiin johdonmukaisesti vain yhdellä potilaalla, jolla oli laajentunut kardiomyopatia ensimmäisestä tutkimuskäynnistä lähtien. Koska tämä potilas lähti tutkimuksesta ennen aikaisesti eikä osallistunut seurantaan, saatavilla on vain vähän tietoja. Mikroalbuminuriasta ilmoitettiin satunnaisesti kolmessa muussa tapauksessa, mutta muilla käynneillä mikroalbumiini oli normaalin vaihteluvälin sisällä. Muiden potilaiden arvot olivat samat kaikissa ikäryhmissä koko tutkimuksen ajan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Aikuisten enalapriilin yliannostuksesta on saatavilla vain vähän tietoja, eikä lapsia koskevia erityisiä tietoja ole. Merkittävimmät tähän mennessä ilmoitetut yliannostuksen piirteet ovat voimakas hypotensio, joka alkaa noin kuusi tuntia tablettien ottamisen jälkeen samanaikaisesti reniini-angiotensiinijärjestelmän eston kanssa sekä tokkuraisuus. ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla verenkiertosokki, elektrolyytitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, sydämen tiheälyöntisyys, sydämentykytys, sydämen harvalyöntisyys, huimaus, levottomuus ja yskä. Suun kautta otetun 300 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen 200-kertainen seerumin enalapriilaattipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuoksen antoa laskimoon. Mikäli potilaan verenpaine laskee, on hänet asetettava sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos niitä on saatavilla. Jos nieleminen on tapahtunut äskettäin, ryhdy toimenpiteisiin, joilla pyritään poistamaan enalapriilimaleaatti (esim. oksennuttaminen, vatsahuuhtelu, imeytysaineiden ja natriumsulfaatin antaminen). Enalapriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinitasoa on seurattava jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet, ACE:n estäjät, yksinkertaiset valmisteet, ATC-koodi: C09AA02.

Enalapriilimaleaatti on enalapriilin maleaattisuola, joka on kahden aminohapon, L-alaniinin ja L-proliinin, johdos.

Vaikutusmekanismi

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) esto

Kun enalapriilia on annettu suun kautta aikuisille, se hydrolysoituu maksan CES 1:n välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi enalapriilaatiksi, joka estää angiotensiinikonvertaasia. ACE on peptidyyli dipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n konversiota vasopressori angiotensiini II:ksi, ja siten ACE:n esto vähentää plasman angiotensiini II:a. Tämä johtaa myös plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymiseen (reniinin eritykseen kohdistuvan negatiivisen palautteen poistumisen vuoksi) ja aldosteronin erityksen vähenemiseen. Näin ollen enalapriilin vaikutusmekanismi perustuu lähinnä RAAS-entsyymien suppressioon. ACE on kuitenkin sama kuin kininaasi II, joten enalapriili voi estää myös bradykiniinin, voimakkaan vasodepressoripeptidin, hajoamista. ACE:n eston differentiaalisia vaikutuksia RAA-akselilla pediatriksen ikäryhmän mukaan ei kuitenkaan vielä täysin ymmärretä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kokeilevaa farmakodynamiikkaa aivojen natriureettisilla peptideillä (Nt-proBNP), lyhennysfraktiolla ja RAA-järjestelmällä, jotka liittyvät suussa hajoaviin enalapriilitabletteihin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla, tutkittiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa; 32 lasta, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta <12 vuoteen, joilla oli laajentuneesta kardiomyopatiasta johtuva sydämen vajaatoiminta (DCM) (WP08), ja 70 lasta, joiden ikä vaihteli vastasyntyneistä 6 vuoteen ja joilla oli synnynnäisestä sydänsairaudesta johtuva sydämen vajaatoiminta (CHD) (WP09). Keskimääräinen ikä 555 päivää,

keskipaino 8,92 kg ja pituus 74,01 cm, 46 % oli naispuolisia ja 54 % miespuolisia. Tiedot esitetään jäljempänä.

Laajentunutta kardiomyopatiaa sairastavilla lapsilla Nt-proBNP:n mediaaniarvot (vaihteluväli) eivät muuttuneet tutkimuksen alun arvosta 32 (5–1 777) pmol/l arvoon 35 (3–1 302) pmol/l ($p=ns$) tutkimuksen lopussa. Vain 10 prosenttia tämän kohortin potilaista oli ACE:n estäjillä hoitamattomia. Synnynnäisestä sydänsairaudesta kärsivillä lapsilla Nt-proBNP-pitoisuus oli tutkimuksen lopussa alhaisempi kuin tutkimuksen alussa. Nt-proBNP:n mediaaniarvo oli tutkimuksen alussa 171 (1–2 789) pmol/l ja lopussa 73 (5–2 165) pmol/l ($p = ns$). Tässä kohortissa 44 % potilaista ei ollut hoidettu ACE:n estäjillä.

Laajentunutta kardiomyopatiaa sairastavilla potilailla sydämen kaikukuvauksen (fraktionaalinen lyheneminen) keskimääräiset arvot ($\pm$ keskihajonta) kohosivat hieman mutta kuitenkin merkittävästi kaikilla potilailla 22,3 %:sta (keskihajonta 7,3) 25,1 %:iin (keskihajonta 7,8) ($p < 0,05$, t-testi). Tämä kuvastaa sydänsairauksien paranemista potilailla kaikissa ikäryhmissä. Synnynnäisestä sydänsairaudesta kärsivillä potilailla fraktionaalinen lyheneminen pysyi lähes samana tutkimusjakson aikana. Keskiarvot ($\pm$ keskihajonta) seulonnassa ja tutkimuskäyntien lopussa olivat 38,7 prosenttia (keskihajonta 8,6) ja 38,5 prosenttia (keskihajonta 6,2).

Kaikki RAA-järjestelmään, reniiniin, plasman reniiniaktiivisuuteen ja angiotensiini I:een kohdistuvat vaikutukset kasvoivat näiden kahden tutkimuksen lopussa annosta edeltäviin arvoihin verrattuna. Aldosteronipitoisuudet olivat laskeneet 4 tunnin kuluttua suussa hajoavien enalapriilitablettien antamisesta sekä tutkimuksen lopussa. Havaitut muutokset eivät todennäköisesti olleet seurausta sairauden luonnollisesta kulusta tai RAA-järjestelmän maturaatiosta riippuvia muutoksia. RAA-järjestelmän neljän parametrin osalta vastaava suuntaus havaittiin ACE:n estäjillä hoitamattomissa ja ACE:n estäjillä esihoitoa saaneissa kohorteissa, ja suurin ero oli perustason arvoissa ennen annoksen ottamista. RAAS-markkereissa suussa hajoavien enalapriilitablettien käytön aikana havaitut muutokset ovat ACE:n eston odotettavissa olevan mekanismin rajoissa.

Tietoa AQUMELDI-valmisteen käytöstä kliinisissä tutkimuksissa alle 1 kuukauden ikäisillä lapsilla on hyvin vähän ($n=4$).

5.2 Farmakokinetiikka

Absorptio

Suun kautta otettu enalapriili imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan tunnin sisällä. Virtsasta mitattujen pitoisuuksien perusteella suun kautta enalapriilimaleaatin muodossa otettu enalapriili imeytyy noin 60-prosenttisesti. Enalapriili hydrolysoituu nopeasti ja laajamittaisesti enalapriiliksi, joka on voimakas angiotensiinikonvertaasin estäjä.

Ruoan ei odoteta vaikuttavan suussa hajoavien AQUMELDI-tablettien imeytymiseen.

Jakautuminen

Kuten aikuisväestön kohdalla on kuvattu, terapeuttisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla enalapriili sitoutuu plasman proteiineihin korkeintaan 60-prosenttisesti. Aikuisilla AQUMELDI-valmisteen enalapriilin näennäinen jakautumistilavuus (V/F) oli 93,15 l (keskihajonta 33,23 l).

Biotransformaatio

Enalapriilaatiksi muuttumisen lisäksi enalapriililla ei ole havaittu muuta merkittävää metaboliaa.

Eliminaatio

Enalapriilaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Aikuisilla, joille annettiin kerta-annos enalapriilia (10 mg) suun kautta, 18 prosenttia annetusta annoksesta havaittiin virtsassa ja 6 prosenttia

ulosteessa muuttumattomana enalapriilina, kun enalapriilaatin vastaava osuus virtsassa oli 43 prosenttia ja ulosteessa 27 prosenttia. Enalapriilaatin eliminaatiokinetiikka on kaksivaiheinen. Aloitusvaihe vastaa munuaissuodatus (eliminaation puoliintumisaika 2–6 tuntia) ja sen jälkeen alkaa pitkittynyt vaihe (terminaalisen eliminaation puoliintumisaika 36 tuntia), jonka oletetaan merkitsevän lääkkeen tasaantumista ACE-entsyymien sitoutumispaikoista.

Enalapriilaatin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan kolmen tai neljän enalapriiliannoksen jälkeen. Pääasialliset aineosat virtsassa ovat enalapriilaatti, jota on noin 40 % annoksesta, ja muuttumaton enalapriili (noin 20 %). AQUMELDI-valmisteen enalapriilin eliminaation puoliintumisaika aikuisilla oli 0,77 h (keskihajonta 0,11 h) ja oraalinen puhdistuma (CL/F) 87,54 l/h (keskihajonta 33,45 l/h).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriili- ja enalapriilaattialtistus on suurentunut munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos potilaalla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 40–60 ml/min), enalapriilaatin vakaan tilan AUC oli noin kaksi kertaa suurempi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia, kun heille oli annettu 5 mg kerran vuorokaudessa. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) yhteydessä AUC suureni noin 8-kertaiseksi. Toistuvien enalapriilimaleaattiannosten ottamisen jälkeen enalapriilaatin tehokas puoliintumisaika pitenee tämänasteisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika pitenee (ks. kohta 4.2) Enalapriilaatti voidaan poistaa yleisestä verenkierrosta hemodialyysillä. Dialyysin puhdistuma on 62 ml/min.

Imetys

Kun viidelle synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg kerta-annos suun kautta, keskimääräinen enalapriilin huippupitoisuus rintamaidossa oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 0,54–5,9 mikrog/l) 4–6 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen enalapriilaatin huippupitoisuus oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 1,2–2,3 mikrog/l) ja se ilmeni eri aikoina 24 tunnin aikana. Enalapriilin huippupitoisuuksien mukaan arvioitu rintamaidossa oleva maksimimäärä, jonka pelkästään rintamaitoa ravinnoksi saava lapsi saa, on noin 0,16 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta.

Enalapriilia 10 mg vuorokaudessa suun kautta 11 kuukauden ajan käyttäneen naisen enalapriilin huippupitoisuus rintamaidossa oli 2 mikrog/l 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja enalapriilaatin huippupitoisuus oli 0,75 mikrog/l noin 9 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Enalapriilin kokonaismäärä mitattuna rintamaidosta 24 tunnin kuluessa oli 1,44 mikrog/l ja enalapriilaatin 0,63 mikrog/l.

Enalapriilaatin pitoisuudet rintamaidossa olivat mittaamattomissa ($< 0,2$ mikrog/l) 4 tunnin kuluttua 5 mg kerta-annoksen ottamisen jälkeen yhdellä naisella ja 10 mg kerta-annoksen ottamisen jälkeen kahdella naisella; enalapriilipitoisuuksia ei määritetty.

Pediatriset potilaat

Laajentavaa kardiomyopatiaa sairastavilla lapsilla annoksen ja painon suhteen normalisoidut plasman enimmäispitoisuudet ($C_{\max}$) olivat enalapriilin osalta 203 ng/ml/mg $\times$ kg ja enalapriilaatin osalta 155 ng/ml/mg $\times$ kg. Enalapriilin osalta korkeat variaatiokertoimet olivat 73 prosenttia ja enalapriilaatin osalta 61 prosenttia. Plasman enimmäispitoisuudet ($T_{\max}$) olivat 1,7 tuntia enalapriilin osalta ja 4,6 tuntia enalapriilaatin osalta suussa hajoavan enalapriilitabletin antamisen jälkeen. Synnynnäisestä sydänsairaudesta kärsivillä lapsilla annoksen ja painon suhteen normalisoidut plasman enimmäispitoisuudet ($C_{\max}$) olivat enalapriilin osalta 274 ng/ml/mg $\times$ kg ja enalapriilaatin osalta 178 ng/ml/mg $\times$ kg. Enalapriilin osalta korkeat variaatiokertoimet olivat 58 prosenttia ja enalapriilaatin osalta 82 prosenttia. Plasman enimmäispitoisuudet ($T_{\max}$) ilmenivät 1,8 tuntia enalapriilin osalta ja 6,3 tuntia enalapriilaatin osalta suussa hajoavan enalapriilitabletin antamisen jälkeen.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla AQUMELDI-hoitoa saaneilla lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella voidaan verrata laajentunutta kardiomyopatiaa sairastavien ja synnynnäisestä sydänsairaudesta kärsivien lasten farmakokineettisiä parametreja potilailla, joiden ikä vaihtelee yhdestä kuukaudesta alle kuuteen vuoteen (ks. alla oleva taulukko). Tässä ikäryhmässä laajentavaa kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden altistuminen enalapriilille (AUC) oli 50 prosenttia alhaisempi kuin synnynnäisestä sydänsairaudesta kärsivillä potilailla. Aktiivisen metaboliitin, enalapriilaatin, aineenvaihdunta oli kuitenkin sama molemmissa ryhmissä. Enalapriilin enimmäispitoisuuksien saavuttamiseen kulunut aika T_{max} oli samankaltainen.

		Enalapriili	Enalapriilaatti	Enalapriili	Enalapriilaatti	Enalapriili	Enalapriilaatti
	<i>n</i>	AUC _{tau} , ss, norm (ng/ml·h/mg·kg)		Cmax, ss, norm (NG/ml/mg·kg)		t-max tai tmax, ss (h)	
Laajentava kardiomyopatia 1 kuukausi – <6 vuotta	20	428,3 (235,5–1 338,2)	1 040,1 (0–4 468,2)	136,4 (44– 760,8)	120,4 (0–516,3)	1,99 (0,93– 4,17)	5,37 (0–12,02)
CHF 1 kuukausi – <6 vuotta	60	785,1	1 166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p laajentava kardiomyopatia vs. synnynnäinen sydänsairaus		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

AQUMELDI-valmiste enalapriilin eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2}$) oli lapsilla 1,67 tuntia ja enalapriilaatin osalta 21,66 tuntia.

Vaikka saatavilla ei ole julkaistuja tuloksia, jotka kuvaavat enalapriilin farmakokinetiikkaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla, koska lääkevalmiste ja sen aktiivinen metaboliitti erittyvät pääasiassa munuaisten kautta, munuaisten vajaatoiminnan odotetaan johtavan kohonneisiin enalapriili- ja enalapriilaattipitoisuuksiin. Näin ollen enalapriiliannosta on mukautettava vastaavasti ja munuaisten toimintaa on seurattava (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriililla ei ole vaikutusta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn rotilla, eikä aine ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille annettiin lääkettä ennen parittelua ja koko tiineyden ajan, poikaskuolleisuuden havaittiin lisääntyneen imetyksen aikana. Valmiste läpäisee istukan, ja lääkettä erittyy maitoon. ACE:n estäjien on lääkeyhymän osoitettu olevan sikiötoksisia (aiheuttavan sikiöön kohdistuvia haittoja ja/tai kuoleman) toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Krospovidoni
Poly(vinyyliasetaatti)
Povidoni
Natriumlauryylisulfaatti
Natriumstearyylifumaraatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi – vain 0,25 mg tabletti
Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 1 mg tabletti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

AQUMELDI 0,25 mg tabletit, suussa hajoavat

2 vuotta.

Käytettävä ensimmäisen avaamisen jälkeen 100 päivän sisällä.

AQUMELDI 1 mg tabletit, suussa hajoavat

2 vuotta.

Käytettävä ensimmäisen avaamisen jälkeen 100 päivän sisällä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä varten

Suuritiheyspolyeteenipullo, jossa on polypropeenikorkki (joka on varustettu lapsiturvallisella suljinjärjestelmällä ja integroidulla silikonikuivausaineella) ja yksi lusikka tablettien ottamiseksi pullosta.

AQUMELDI 0,25 mg ja AQUMELDI 1 mg toimitetaan 50, 100 tai 200 tabletin pulloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kun pullo avataan ensimmäisen kerran, sinetti on murettava:

- Pitele pulloa tukevasti yhdellä kädellä.
- Paina toisella kädellä voimakkaasti alaspäin ja kierrä samalla korkkia vastapäivään.
- Jatka kiertämistä, kunnes sinetti murtuu.

Koska suussa hajoavat tabletit ovat pieniä, käytä pakkauksessa olevaa lusikkaa helpottamaan niiden ottamista pullosta. Vältä mahdollisuuksien mukaan koskettamasta tabletteja käsillä.

Annosten antaminen < 0,25 mg

Jos aloitusannos on alle 0,25 mg, pienempi annos voidaan saada aikaan laittamalla yksi 0,25 mg:n tabletti 10 ml:n oraaliruiskuun, lisäämällä vesijohtovettä 10 ml:n merkkiin saakka, pyörittämällä ruiskua kolme minuuttia, jotta tabletti liukenee täysin, ja antamalla potilaalle vaadittu määrä (1 ml sisältää 0,025 mg enalapriilia, 4 ml sisältää 0,1 mg enalapriilia). Alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla on käytettävä steriiliä vettä. Kun suussa hajoava tabletti on hajonnut täysin oraaliruiskussa, tarvittava määrä on käytettävä välittömästi.

Lääkkeen antaminen suoliletkun kautta

Lääke on ehkä annettava joillekin potilaille syöttöletkun kautta. AQUMELDI hajoaa nopeasti vesijohtovedessä ja se voidaan annostella sekoitettuna. Alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla on käytettävä steriiliä vettä. AQUMELDI-valmisteen saa sekoittaa veteen vain pyörittämällä tai sekoittamalla sitä 3 minuutin ajan ruiskussa. Enintään neljä suussa hajoavaa tablettia voidaan hajottaa

kerralla 1 ml:aan vettä. Jos lääkettä annetaan lapselle syöttöletkun kautta, huuhtelee letku vähintään 3 ml:lla vettä lääkkeen antamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

AQUMELDI 0,25 mg tabletit, suussa hajoavat

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg tabletit, suussa hajoavat

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. marraskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aqumeldi 0,25 mg tabletit, suussa hajoavat
enalapriilimaleaatti
Lapsille ja nuorille vastasyntyneistä enintään 18-vuotiaisiin

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 0,25 mg enalapriilimaleaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoavat tabletit

Yksi pullo, joka sisältää 50 suussa hajoavaa tablettia
Yksi pullo, joka sisältää 100 suussa hajoavaa tablettia
Yksi pullo sisältää 200 suussa hajoavaa tablettia
Yksi lusikka

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käytettävä ensimmäisen avaamisen jälkeen 100 päivän sisällä.
Avaamispäivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AQUMELDI 0,25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aqumeldi 0,25 mg tabletit, suussa hajoavat
enalapriilimaleaatti
Lapsille ja nuorille vastasyntyneistä enintään 18-vuotiaisiin

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 0,25 mg enalapriilimaleaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Suussa hajoavat tabletit

50 suussa hajoavaa tablettia
100 suussa hajoavaa tablettia
200 suussa hajoavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käytettävä ensimmäisen avaamisen jälkeen 100 päivän sisällä.
Avaamispäivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aqumeldi 1 mg tabletit, suussa hajoavat
enalapriilimaleaatti
Lapsille ja nuorille vastasyntyneistä enintään 18-vuotiaisiin

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 1 mg enalapriilimaleaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Suussa hajoavat tabletit

Yksi pullo, joka sisältää 50 suussa hajoavaa tablettia
Yksi pullo, joka sisältää 100 suussa hajoavaa tablettia
Yksi pullo sisältää 200 suussa hajoavaa tablettia
Yksi lusikka

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käytettävä ensimmäisen avaamisen jälkeen 100 päivän sisällä.
Avaamispäivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1717/004
EU/1/23/1717/005
EU/1/23/1717/006

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AQUMELDI 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aqumeldi 1 mg tabletit, suussa hajoavat
enalapriilimaleaatti
Lapsille ja nuorille vastasyntyneistä enintään 18-vuotiaisiin

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 1 mg enalapriilimaleaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Suussa hajoavat tabletit

50 suussa hajoavaa tablettia
100 suussa hajoavaa tablettia
200 suussa hajoavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käytettävä ensimmäisen avaamisen jälkeen 100 päivän sisällä.
Avaamispäivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1717/004
EU/1/23/1717/005
EU/1/23/1717/006

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Aqumeldi 0,25 mg tabletit, suussa hajoavat
Aqumeldi 1 mg tabletit, suussa hajoavat
enalapriilimaleaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny oman tai lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi. eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla tai lapsellasi.
- Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aqumeldi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Aqumeldia
3. Miten Aqumeldia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aqumeldin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aqumeldi on ja mihin sitä käytetään

Aqumeldi sisältää vaikuttavana aineena enalapriilimaleaattia.

Sitä annetaan lapsille ja nuorille syntymästä 17 ikävuoteen saakka sydämen vajaatoiminnan (sydämen kyvyttömyys pumpata riittävästi verta kehon eri osiin) hoitoon.

Enalapriilimaleaatti kuuluu angiotensiinikonvertaasin estäjiksi (ACE:n estäjiksi) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Se siis estää erästä elimistön entsyymiä (valkuaisainetta) muodostamasta angiotensiini II -hormonia. Kaventamalla verisuonia angiotensiini II voi aiheuttaa korkeaa verenpainetta, jolloin sydämen on työskenneltävä ankarammin pumpatakseen verta kehon eri osiin. Angiotensiini II vapauttaa myös hormoneja, kuten aldosteronia, jotka kohottavat verenpainetta aiheuttamalla nesteen kertymistä.

Estämällä angiotensiini II:n muodostumisen Aqumeldi muuttaa hormonijärjestelmää, joka vaikuttaa verenpaineeseen ja elimistön nestetasapainoon. Tämä auttaa alentamaan verenpainetta ja lisää sydämen veren ja hapen saantia. Lääke alkaa yleensä vaikuttaa tunnin kuluessa, mutta ennen tilan paranemista saatetaan tarvita useiden viikkojen hoitoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Aqumeldia

Älä ota tai anna Aqumeldia, jos sinä tai lapsesi

- on allerginen enalapriilimaleaatille, tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai muille ACE:n estäjille (kuten kaptopriilille, lisinopriilille tai ramipriilille). (ACE:n estäjiä käytetään korkean verenpaineen tai sydämen vajaatoiminnan hoitoon).
- on joskus saanut angioedeemaksi kutsutun reaktion (ihon alla esiintyvä nopea turvotus kasvoissa, kurkussa, käsivarsissa ja sääriässä, joka voi olla hengenvaarallista, jos kurkun turpoaminen tukkii

hengitystiet), kun on otettu toista ACE:n estäjää tai kun angioedeeman syytä ei tunneta tai se on perinnöllinen.

- on yli kolmatta kuukautta raskaana. On myös parempi välttää Aqumeldia raskauden alkuvaiheessa – (ks. kohta 2 ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”).
- sairastaa diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa ja saa hoitoa aliskireenia sisältävällä verenpainetta alentavalla lääkkeellä (ks. kohta 2 ”Muut lääkevalmisteet ja Aqumeldi”).
- on käyttänyt tai käyttää tällä hetkellä sakubitriiliä/valsartaania, jota käytetään tiettyntyyppisen pitkäaikaisen (kroonisen) sydämen vajaatoiminnan hoitoon, koska angioedeeman riski on lisääntynyt. Odota vähintään 36 tuntia viimeisen sakubitriili/valsartaaniannoksen jälkeen ennen Aqumeldin ottamista.
- sairastaa vakavaa munuaissairautta

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Aqumeldin antamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen Aqumeldin antamista, jos:

- sinulla tai lapsellasi on sydänongelma nimeltä vasemman kammion läpän obstruktio, ulosvirtauskanavan ahtauma tai kardiogeeninen sokki.
- sinulla tai lapsellasi on aivojen verisuoniin vaikuttava sairaus (esim. ahtauma, tromboosi, embolia, verenvuoto).
- sinulla tai lapsellasi on verisuonten kollageenisairaus (sairaus, joka aiheuttaa pitkäaikaista tulehdusta sidekudoksissa, jotka pitävät luita, lihaksia ja ligamenteja yhdessä).
- sinä tai lapsesi saa immunosuppressiivista hoitoa (käytetään elimistön immuunivasteen alentamiseen), allopurinolihoitoa (käytetään virtsahappopitoisuuden vähentämiseen) tai prokaiiniamidia (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon). Tällaisissa tapauksissa enalapriili voi lisätä tulehdusta torjuvien neutrofiileiksi kutsuttujen valkosolujen alhaisen tason, granulosityteiksi kutsuttujen tulehduksen torjunnassa keskeisten valkoisten verisolujen erittäin alhaisen tason (agranulosytoosi) sekä verenvuotoon ja mustelmiin mahdollisesti johtavan verihiutaleiden alhaisen tason (trombosytopenia) riskiä, ja väsymystä ja kalpeutta mahdollisesti aiheuttavan punasolujen alhaisen tason riskiä (anemia) (ks. kohta 2 ”Muut lääkevalmisteet ja Aqumeldi”).
- sinä tai lapsesi on joskus saanut allergisen reaktion ACE:n estäjistä, johon liittyy kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotusta sekä nielemis- tai hengitysvaikeuksia (angioedeema). Angioedeemaa voi ilmetä milloin tahansa Aqumeldi-hoidon aikana. Jos oireita ilmenee, Aqumeldin käyttö on lopetettava ja on hakeuduttava välittömästi hoitoon. On syytä muistaa, että mustaihaisilla potilailla on lisääntynyt riski saada tämäntyyppisiä reaktioita ACE:n estäjiin (vaikutusmekanismiltaan Aqumeldin kaltaiset lääkkeet). Angioedeeman riski voi lisääntyä potilailla, jotka käyttävät muita lääkkeitä (ks. kohta 2 ”Muut lääkevalmisteet ja Aqumeldi”).
- sinulla tai lapsellasi on munuaissairaus (munuaisensiirto mukaan lukien), diabetes, nestehukka, sydämen vajaatoiminta, joka pahenee äkillisesti, elimistöön kertyy happoa tai käytetään diureetteja (vesitabletteja), jotka ylläpitävät veren kaliumpitoisuutta (kuten spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), tai korvikkeita, jotka sisältävät kaliumia tai lääkkeitä, joiden tiedetään lisäävän veren kaliumpitoisuutta (kuten hepariini, trimetopriimi tai kotrimoksatsoli). Nämä tilanteet voivat johtaa veren kohonneeseen kaliumpitoisuuteen (hyperkalemia), joka voi aiheuttaa väsymystä, lihasheikkoutta, pahoinvointia ja sydämen rytmihäiriöitä. Sinun tai lapsesi lääkärin on ehkä säädettävä Aqumeldi-annosta tai tarkistettava säännöllisesti veren kaliumpitoisuus (ks. kohta 2 ”Muut lääkevalmisteet ja Aqumeldi”).
- sinulla tai lapsellasi on munuaisvaltimoihin liittyvä ongelma, sillä se voi lisätä matalan verenpaineen tai munuaisten toimintahäiriön riskiä.
- sinä tai lapsesi on ollut hyvin sairas (liiallinen oksentelu) tai sinulla tai lapsellasi on ollut äskettäin paha ripuli.
- sinä tai lapsesi sairastaa diabetesta. Veren alhainen glukoosipitoisuus on tarkistettava erityisesti ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Myös veressä olevan kaliumin määrä voi olla suurempi.
- sinä tai lapsesi saa dialyysihoitoa, koska Aqumeldi-annosta on ehkä muutettava.

- sinulla tai lapsellasi on alhainen verenpaine (saattaa esiintyä pyörtymisenä tai huimauksena etenkin seistessä).
- sinä tai lapsesi käyttää mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytettävistä lääkkeistä: angiotensiini II -reseptorin salpaaja (ARB) (tunnetaan myös nimellä sartaani, esimerkiksi valsartaani, telmisartaani, irbesartaani), koska ne voivat lisätä alhaisen verenpaineen, veren korkean kaliumpitoisuuden ja munuaisongelmien riskiä (ks. kohta 2 ”Muut lääkkeet ja Aqumeldi”).
- lapsesi on alle kuukauden ikäinen ja hänellä on maksan toimintahäiriö tai keltatauti (ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus).
- lapsesi on alle yhden kuukauden ikäinen, sillä pienillä lapsilla on muita suurempi alhaisen verenpaineen, munuaisten toimintahäiriöiden ja veren korkean kaliumpitoisuuden riski.

Lääkäri saattaa säännöllisesti tarkistaa sinun tai lapsesi munuaisten toiminnan, verenpaineen ja elektrolyyttien (esim. kaliumin) tason veressä.

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua vai lastasi, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Aqumeldin antamista.

Jos sinulle tai lapsellesi suoritetaan lähiaikoina lääkinnällinen toimenpide

Kerro lääkärille, että sinä tai lapsesi käyttää Aqumeldia, jos sinulle tai lapsellasi aiotaan suorittaa lähiaikoina jokin seuraavista toimenpiteistä:

- kaikenlaiset leikkaukset tai lääkinnälliset toimenpiteet puudutuksessa (anestesia) (myös hammaslääkärillä).
- siedätys allergiahoitona, esimerkiksi mehiläisten tai ampiaisten (pistiäisten) myrkyllä avulla.
- LDL-afereesihoito, jolla poistetaan kolesterolia verestä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai lastasi, keskustele lääkärin tai hammaslääkärin kanssa ennen toimenpidettä.

Muut lääkevalmisteet ja Aqumeldi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai lapsesi käyttää, olet käyttänyt tai lapsesi on käyttänyt askettäin tai saatat käyttää tai lapsesi saattaa käyttää muita lääkkeitä, myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä. Tähän sisältyvät kasvirohdosvalmisteet. Lääkäri saattaa muuttaa sinun tai lapsesi annosta ja/tai ryhtyä muihin varotoimenpiteisiin.

Seuraavien lääkkeiden yhteiskäyttö Aqumeldin kanssa voi vaikuttaa siihen, miten Aqumeldi vaikuttaa tai miten luetellut lääkkeet toimivat, tai yhteiskäyttö niiden kanssa voi lisätä haittavaikutusten riskiä:

- **verenpainelääkkeet**, verenpainetta alentavat lääkkeet (alla luetellaan eri tyyppejä):
 - angiotensiini II -reseptorisalpaajat (ARB), joita joskus kutsutaan sartaaneiksi (esim. losartaani, valsartaani)
 - aliskireeni
 - beetasalpaajat (esim. atenololi, propranololi)
 - diureetit (virtsan tuotantoa lisäävä lääke) (esim. furosemiidi, klooritiatsidi)
 - vasodilataattorit (verisuonten laajentamiseen käytettävä lääke) (esim. nitroglyseriini, isosorbidimononitraatti)
 - neprilysiinin estäjät (esim. sakubitriili, rasekadotrioli).
 Angioedeeman (kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen, johon liittyy nielemis- tai hengitysvaikeuksia) riski voi lisääntyä näitä lääkkeitä käytettäessä (ks. kohta 2 ”Älä ota Aqumeldia, jos sinä tai lapsesi”).
- **kaliumtasoa ylläpitävät lääkkeet**, veren kaliumpitoisuuden lisäämiseen käytettävät lääkkeet voivat johtaa liian korkeaan kaliumpitoisuuteen (alla luetellaan eri tyyppejä):
 - kaliumlisät ja suolan korvikkeet
 - kaliumia säästävät diureetit (lääkevalmiste, joka lisää virtsan tuotantoa) (esim. spironolaktoni, amiloridi)

- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit (esim. trimetopriimi ja kotrimoksatsoli)
- hepariini, jota käytetään veren ohentamiseen ja verihyytymien ehkäisemiseen.
- **litium**, masennuksen hoitoon tarkoitettu lääke.
- **trisykliset masennuslääkkeet**, joita käytetään masennuksen hoitoon (esim. amitriptyliini)
- **psykoosilääkkeet**, mielenterveysongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet
- **yskä- ja influenssalääkkeet ja painoa alentavat lääkkeet** (esim. pseudoefedriini, amfetamiini).
- **kulta**, jota käytetään kivun tai niveltulehduksen hoitoon.
- **diabeteslääkkeet, mukaan lukien insuliini ja vildagliptiini**, joita käytetään verensokerin alentamiseen.
- **steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet** ovat lääkkeitä, joilla vähennetään tulehdusta ja lievitetään kipua (eri tyypit on lueteltu alla):
 - selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät (COX-2:n estäjät, esim. ibuprofeeni)
 - asetyylisalisyylihappo (aspiriini)
- **elinsiirtolääkkeet**, joita käytetään elinsiirroissa hylkimisreaktion estämiseen (esim. siklosporiini, temsirolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi).

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua tai lastasi, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Aqumeldin antamista.

Aqumeldi ruoan, juoman ja alkoholin kanssa

Sinä tai lapsesi ei saa juoda alkoholia Aqumeldin käytön aikana. Alkoholi saattaa alentaa verenpainetta liikaa ja sinulla tai lapsellasi voi esiintyä huimausta, pyörrytystä tai heikotusta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Sinun on ilmoitettava lääkärille, jos uskot, että olet tai että lapsesi on raskaana (tai saattaa tulla raskaaksi). Lääkäri neuvoo yleensä lopettamaan Aqumeldin käytön ennen raskauden alkamista tai heti, kun potilas on tietoinen raskaudesta, ja neuvoo ottamaan toista lääkettä Aqumeldin sijasta.

Aqumeldia ei suositella varhaisen raskauden aikana, eikä sitä saa ottaa, kun raskaus on kestänyt yli kolme kuukautta, koska se voi aiheuttaa lapselle vakavaa haittaa, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen (ks. kohta 2 ”Älä ota Aqumeldia, jos sinä tai lapsesi”).

Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aloitat imetyksen, keskustele siitä, keskeytetäänkö imetys vai lopetetaanko Aqumeldi-hoidon käyttö.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Aqumeldi voi tehdä sinut tai lapsesi uneliaaksi tai vaikuttaa keskittymiskykyyn ja koordinaatioon. Tämä voi vaikuttaa kykyyn suorittaa taitoa vaativia tehtäviä, kuten ajaa autoa tai polkupyörää tai käyttää koneita.

Aqumeldi sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten Aqumeldia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkärisi tai lapsesi lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annoksen ilmoittaa lääkärisi tai lapsesi lääkäri, ja se riippuu potilaan tai lapsen painosta ja siitä, miten potilas reagoi hoitoon.

- Suositeltu aloitusannos on enintään 2 mg kerta-annoksena.
- Suositeltu ylläpitoannos on 1–20 mg kerran vuorokaudessa.

Lapsesi lääkäri kertoo sinulle, milloin annosta suurennetaan lapsesi verenpaineen, veren kaliumpitoisuuden ja munuaisten toiminnan perusteella.

KÄYTTÖOHJEET

Lue huolellisesti, ennen kuin käytät suussa hajoavia tabletteja.

Aqumeldia saa ottaa vain suun kautta. Se on suussa hajoava tabletti, mikä tarkoittaa sitä, että se liukenee suussa tai vedessä. Tabletti voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai muulloin.

1. Koska tabletit ovat pienikokoisia, käytä pakkauksessa olevaa lusikkaa, jotta pullosta voidaan ottaa vaadittu määrä suussa hajoavia tabletteja. Vältä mahdollisuuksien mukaan koskettamasta tabletteja käsillä.
2. Aseta suussa hajoavat tabletit kielen päälle tai ikenen ja posken väliin (suuonteloon) ja anna niiden hajota.
3. Suussa hajoavia tabletteja ei saa murskata.

Jos lääkärin määräämä annos on alle 0,25 mg, se voidaan saada aikaan seuraavasti:

1. Yksi 0,25 mg:n suussa hajoava tabletti sijoitetaan 10 ml:n oraali-ruiskuun.
2. Vedä ruiskuun 10 ml raikasta vesijohtovettä (10 ml:n asteikkomerkkiin saakka). Alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla on käytettävä steriiliä vettä.
3. Pyörittele ruiskua varovasti kolme minuuttia, kunnes suussa hajoava tabletti on täysin liuennut.
4. Tällöin enalapriilimaleaatin pitoisuus on 0,025 mg/ml.
5. 1 ml näin saatua liuosta sisältää 0,025 mg enalapriilia, 4 ml sisältää 0,1 mg enalapriilia.
6. Tarvittava määrä seosta on annettava heti potilaalle; älä säilytä seosta oraali-ruiskussa.

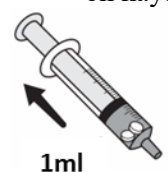
Jos sinulle tai lapsellesi annetaan lääkettä syöttöletkun kautta, on noudatettava seuraavaa menettelyä:

1. Irrota mäntä ruiskusta, jota käytät syöttöletkun kanssa (ruiskua ei ole mukana), ja laita tarvittava määrä suussa hajoavia tabletteja ruiskun säiliöön.

Huomautus: enintään neljä suussa hajoavaa tablettia voidaan sekoittaa 1 ml:aan yhdellä kerralla, ja seuraava menettely on ehkä toistettava suositellun annoksen aikaansaamiseksi.



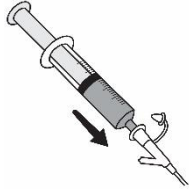
2. Vaihda mäntä ja vedä ruiskuun 1 ml raikasta vesijohtovettä. Alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla on käytettävä steriiliä vettä.



3. Sulje ruisku varovasti ja pyöritä tai sekoita 3 minuuttia, jotta suussa hajoavat tabletit liukenevat.



4. Poista korkki ja anna annos syöttöletkun kautta.



5. Huuhtele syöttöletku vähintään 3 ml:lla vettä lääkkeen antamisen jälkeen.

Liuos on annettava välittömästi sinulle tai lapsellesi. Ei saa säilyttää.

Tavanomaisten syöttöletkujen (polyuretaani, polyvinyylikloridi ja silikon) on todettu soveltuvan käytettäväksi tämän lääkkeen kanssa.

Jos sinä tai lapsesi otatte enemmän Aqumeldia kuin pitäisi

Älä anna enempää lääkettä kuin lääkärisi tai lapsesi lääkäri on määrännyt. Jos olet niellyt tai lapsesi on niellyt enemmän tabletteja kuin lääkäri on määrännyt, ota heti yhteyttä lähimmän sairaalan päivystysosastoon tai lääkäriin. Ota lääkepakkaus mukaan.

Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat verenpaineen lasku (merkkejä voivat olla muun muassa huimaus tai pyörrytys) ja lähes täydellinen tajuttomuus. Muita oireita voivat olla voimakas ja nopea syke, nopea pulssi, ahdistuneisuus, yskä, munuaisten vajaatoiminta ja nopea hengitys.

Jos unohdat tai lapsesi unohtaa ottaa Aqumeldia

Jos unohdat tai lapsesi unohtaa ottaa Aqumeldia, jätä unohtunut annos väliin.

Ota seuraava annos tavalliseen tapaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat tai lapsesi lopettaa Aqumeldin käytön

Älä lopeta Aqumeldin antamista ilman lääkärisi tai lapsesi lääkärin kehotusta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi, lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Aikuispotilailla on ilmoitettu seuraavista vakavista haittavaikutuksista. Jos sinulla tai lapsellasi ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista, lopeta lääkkeen käyttö ja kysy kiireesti lääkärin neuvoa:

- Huulten, silmien, suun tai kurkun turpoaminen, joka voi vaikeuttaa hengittämistä tai nielemistä (angioedeema).
- Verisairaudet, mukaan lukien muutokset veriarvoissa, kuten valko – ja punasolujen määrän väheneminen, alhainen hemoglobiiniarvo, verihiutaleiden määrän väheneminen – melko harvinaiset.

- Sydänkohtaus (mahdollisesti hyvin alhaisen verenpaineen vuoksi tietyillä suuririskisillä potilailla, myös niillä, joilla on verenkierto-ongelmia sydämessä tai aivoissa) – melko harvinainen.
- Aivohalvaus (mahdollisesti erittäin alhaisen verenpaineen vuoksi suuririskisillä potilailla) – melko harvinainen.
- Verisairaudet (luuydinloma), mukaan lukien veri- ja haiman muutokset, kuten valkosolujen määrän väheneminen (neutropenia), verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia), hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, hematokriitin aleneminen, pansytopenia, agranulosytoosi – harvinainen.
- Vakavat ihoreaktiot, joihin liittyy ihon punoitusta ja hilseilyä, rakkulat tai verestävät haavaumat (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi) – harvinainen.
- Äkillinen, odottamaton ihottuma tai polttelu, punoittava tai hilseilevä iho – harvinainen.
- Luuydin pysäyttää uusien verisolujen tuotannon, mikä aiheuttaa väsymystä, infektiolta suojaavan vastustuskyvyn heikkenemistä ja hallitsematonta verenvuotoa (aplastinen anemia) – harvinainen.
- Maksatulehdus, maksasairaus, maksaentsyymien tai bilirubiinin lisääntyminen (kokeissa mitattuna), keltainen (ihon ja/tai silmien keltaisuus) – harvinainen.

Sydämen vajaatoiminnan hoitoon Aqumeldia käyttävillä lapsilla havaitut haittavaikutukset:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Huimaus, alhainen verenpaine (asentohuimaus)
- Yskä
- Pahoinvointi (oksentelu)
- Korkeat kaliumpitoisuudet (hyperkalemia) verestä mitattuna
- Virtsan proteiinin (albumiinin) (mikroalbuminurian) lievä lisääntyminen

Sinulla tai lapsellasi saattaa esiintyä huimausta Aqumeldin käytön alussa. Tämä johtuu verenpaineen alenemisesta. Jos näin tapahtuu, makuuasentoon siirtyminen auttaa. Keskustele asiasta lääkärisi tai lapsesi lääkärin kanssa.

Muita mahdollisia sivuvaikutuksia, joita on havaittu enalapriilia käyttävillä aikuisilla, ovat seuraavat:

Hyvin yleiset (saattaa aiheutua useammalle kuin yhdelle henkilölle kymmenestä)

- Huimaus
- Heikotuksen tunne (voimattomuus)
- Pahoinvointi
- Näön sumeneminen
- Yskä

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Ripuli
- Vatsakipu
- Oksentelu
- Ihottuma
- Päänsärky
- Pyörtyminen (synkopee)
- Matala verenpaine
- Sydämen rytmin muutokset
- Sydämen nopealyöntisyys
- Angina pectoris
- Rintakipu
- Väsymys (uupumus)
- Masennus
- Lisääntynyt kaliumpitoisuus (hyperkalemia) verikokeissa mitattuna
- Kohonneet kreatiniiniarvot (seerumin kreatiinipitoisuuden suureneminen) verikokeissa mitattuna
- Epänormaali albumiinin pääsy virtsaan (mikroalbuminuria) mitattuna virtsakokeissa

- Makuaistin muuttuminen
- Hengenahdistus (dyspnea)

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- ruoansulatushäiriöt
- Ummetus
- Ruokahalun menetys (anoreksia)
- Ruoan hidas liikkuminen suoliston läpi
- Haimatulehdus
- Ärtynyt maha (mahalaukun ärsytys)
- Suun kuivuminen
- Mahahaava
- Heikentynyt munuaisten toiminta
- Munuaisten vajaatoiminta
- Vuotava nenä
- Käheys
- Kurkkukipu
- Nopea tai epätasainen syke (sydämentykytys)
- Veren punasolujen liiallinen hajoaminen, joka aiheuttaa väsymystä ja kalpeutta (hemolyyttinen anemia)
- Sekavuus
- Nukkumisvaikeudet
- Uneliaisuus
- Hermostuneisuus
- Ihon pistelyn tai tunnottomuus
- Pyörrytys
- Korvien soiminen (tinnitus)
- Astma
- Astmaan liittyvä puristava tunne rinnassa (bronkospasmi)
- Lisääntynyt hikoilu
- Kutina
- Nokkosihottuma
- Hiustenlähtö
- Lihaskouristukset
- Ihon punoitus
- Matala verenpaine seisomaan noustessa (posturaalinen hypotensio)
- Yleinen huonovointisuus
- Kuume
- Erektiohäiriö (impotenssi)
- Korkea proteiinipitoisuus virtsassa (mitattuna testissä)
- Alhainen verensokeripitoisuus
- Alhainen natriumpitoisuus (hyponatremia) mitattuna verestä
- Korkea veren ureapitoisuus verestä mitattuna

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- Pieniä nestetäyteisiä kyhmyjä iholla (pemfigus)
- Maksan vajaatoiminta
- Kolestaasi (sappinesteen virtaukseen liittyvät ongelmat)
- Kohonneet maksaentsyymiarvot
- Raynaud'n ilmiö, jossa kädet ja jalat voivat muuttua hyvin kylmiksi ja kalpeiksi veren vähäisen virtauksen vuoksi.
- Autoimmuunisairaudet
- Omituiset unet
- Uniongelmat
- Nesteen tai muiden aineiden kertyminen keuhkoihin (röntgenkuvien perusteella)
- Nenän tulehdus

- Verisolujen kertymisestä johtuva keuhkotulehdus, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia (eosinofiilinen keuhkokuume)
- Suun tulehdus (stomatiitti)
- Kielen tulehdus (glossiitti)
- Suun haavaumat (aftoottiset haavaumat)
- Pienemmän virtsamäärän tuottaminen
- Allergisesta reaktiosta tai infektiosta johtuva ihosairaus (erythema multiforme)
- Suurentuneet rinnat miehillä
- Kaulassa, kainalossa tai nivusissa olevat turvonneet rauhaset
- Käsien, jalkojen tai nilkkojen turvotus

Hyvin harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)

- Turvotus suolistossa (suolikanavan angioedeemaa)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Antidiureettihormonin liikatuotanto. Antidiureettinen hormoni auttaa munuaisia säätelemään sitä veden määrää, jota keho menettää virtsan kautta ja joka aiheuttaa nesteen kertymistä, mikä aiheuttaa heikkoutta, väsymystä tai sekavuutta (SIADH).
- Vaikeat ihoreaktiot On ilmoitettu oireyhtymästä, johon voi sisältyä joitakin tai kaikki seuraavista: kuume, verisuonten tulehdus (serosiitti/vaskuliitti), lihaskipu (myalgia/myosiitti), nivelkipu (artralgia/artriitti). Voi esiintyä ihottumaa, herkkyyttä auringonvalolle ja UV-säteilylle tai muita iho-oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset tai lapsesi havaitsee sivuvaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aqumeldin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aqumeldi sisältää

- Vaikuttava aine on enalapriilimaleaatti.
- Muut apuaineet ovat mannitoli (E421), krospovidoni, poly(vinyylasettaatti), povidoni, natriumlauryylisulfaatti (ks. kohta 2 ”Aqumeldi sisältää natriumia”), natriumstearyylifumaraatti, kolloidinen vedetön piidioksidi – (vain 0,25 mg tabletti), keltainen rautaoksidi (E172) – (vain 1 mg tabletti)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Aqumeldi 0,25 mg suussa hajoavat tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 2 mm.

Aqumeldi 1 mg suussa hajoavat tabletit ovat kellertäviä tai keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia suussa hajoavia tabletteja, joiden halkaisija on 2 mm.

Molemmat toimitetaan muovipullossa, jossa on lapsiturvallinen, avaamattomuuden osoittava korkki pahvipakkauksen sisällä. Jokaiseen pakkaukseen sisältyy yksi pullo ja yksi sininen lusikka.

Saatavana 0,25 mg:n tai 1 mg:n pakkauksissa, jotka sisältävät 50, 100 tai 200 suussa hajoavaa tablettia purkkia kohden.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Kun pullo avataan ensimmäisen kerran, sinetti on murettava:

- Pitele pulloa tukevasti yhdellä kädellä.
- Paina toisella kädellä voimakkaasti alaspäin ja kierrä samalla korkkia vastapäivään.
- Jatka kiertämistä, kunnes sinetti murtuu.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu>.
