

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

AQUMELDI 0,25 mg raspadljive tablete za usta

AQUMELDI 1 mg raspadljive tablete za usta

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

AQUMELDI 0,25 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 0,25 mg enalaprilmaleata.

AQUMELDI 1 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 1 mg enalaprilmaleata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Raspadljiva tableta za usta

AQUMELDI 0,25 mg raspadljive tablete za usta

Bijele, okrugle, bikonveksne raspadljive tablete za usta, promjera 2 mm.

AQUMELDI 1 mg raspadljive tablete za usta

Žućkaste do žute, okrugle, bikonveksne raspadljive tablete za usta, promjera 2 mm.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

AQUMELDI je indiciran za liječenje zatajenja srca u djece od rođenja do manje od 18 godina.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom AQUMELDI treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju pedijatrijskih bolesnika sa zatajenjem srca.

#### Doziranje

##### Početna/testna doza

0,01 do 0,04 mg/kg (najviše 2 mg) kao jedna početna doza.

- Prije davanja testne doze potrebno je provjeriti krvni tlak i funkciju bubrega. U slučaju da je sistolički krvni tlak niži od 5. percentila ili kreatinin iznad normalne granice za dob, enalapril se ne smije davati.
- Testna doza mora biti na donjoj granici raspona za manje stabilne bolesnike i u dojenčadi dobi <30 dana.
- Krvni tlak treba pratiti u razmacima od 1 do 2 sata nakon početne doze. Ako je sistolički krvni tlak niži od 5. percentila, potrebno je prekinuti primjenu enalapрила i pružiti odgovarajuću kliničku skrb.

### Ciljna doza / doza održavanja

0,15 do 0,3 mg/kg (najviše 20 mg) na dan u jednoj dozi ili podijeljeno u dvije doze, 8 sati nakon testne doze.

Dozu treba prilagoditi pojedincu na temelju krvnog tlaka, razine kreatinina i kalija u serumu.

- Ako je sistolički krvni tlak viši ili jednak 5. percentilu, a kreatinin u serumu nije veći od  $1,5 \times$  početne vrijednosti, razmotriti titraciju doze enalapрила naviše.
- Ako je sistolički krvni tlak niži od 5. percentila, a kreatinin u serumu viši od  $2 \times$  početne vrijednosti, primjenu enalapрила treba prekinuti.
- Ako je sistolički krvni tlak niži od 5. percentila, a kreatinin u serumu iznosi između 1,5 i  $2 \times$  početne vrijednosti, potrebno je titrirati dozu enalapрила naniže.
- Ako je sistolički krvni tlak jednak ili viši od 5. percentila, a kreatinin u serumu viši od  $2 \times$  početne vrijednosti, dozu enalapрила treba titrirati naniže.
- Ako je sistolički krvni tlak jednak ili viši od 5. percentila, a kreatinin u serumu između 1,5 do  $2 \times$  početne vrijednosti, potrebno je nastaviti liječenje istom dozom enalapрила.

Ako je kalij u bilo kojoj fazi  $\geq 5,5$  mmol/l, primjenu enalapрила treba privremeno prekinuti. Nakon povlačenja hiperkalijemije, ponovno započeti primjenu enalapрила pri istoj ili nižoj razini doze. Ako se hiperkalijemija ponovno pojavi, treba ponoviti prethodno navedeno i ponovno započeti primjenu na nižoj razini doze. Ako je razina kalija u više navrata iznad 5,5 mmol/l, unatoč višestrukom smanjenju doza, liječenje enalaprilom treba trajno prekinuti.

Ako se propusti doza lijeka AQUMELDI, sljedeću dozu treba primijeniti kao i obično. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega treba slijediti posebne mjere opreza (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4):

- Enalapril je kontraindiciran u pedijatrijskih bolesnika s brzinom glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR)  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vidjeti dio 4.3).
- GFR  $\geq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: Nije potrebna prilagodba doze.
- GFR  $\geq 30$ - $<50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: Započeti s 50 % jednokratne doze i primjenjujte dozu u intervalima od 12 sati.
- Za dijalizu: Započeti s 25 % uobičajene jednokratne doze i primjenjujte dozu u intervalima od 12 sati.

Dozu treba povećavati do najviše moguće podnošljive doze ovisno o učinku. Ovisno o kliničkom stanju bolesnika, koncentraciju kreatinina i kalija treba provjeriti u roku od dva tjedna nakon početka liječenja, a zatim najmanje jednom godišnje.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema dostupnih podataka o liječenju pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Smatra se prilagodba doze nije potrebna, no takvu djecu treba liječiti enalaprilom samo pod strogim nadzorom. Ne preporučuje se liječenje djece mlađe od jednog mjeseca s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

#### *Djeca mlađa od 30 dana*

Liječenje dojenčadi dobi  $< 30$  dana treba provoditi samo uz strogo praćenje, među ostalim, krvnog tlaka, razine kalija u serumu i funkcije bubrega.

## Način primjene

Samo za peroralnu primjenu. Staviti na jezik ili u usnu šupljinu i ostaviti da se rasprši.

AQUMELDI se može uzimati uz obrok ili bez njega.

Za upute o primjeni početnih doza < 0,25 mg i u slučaju primjene putem cjevčice za hranjenje, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili bilo koji drugi inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi).
- Anamneza angioedema povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorom.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena lijeka AQUMELDI s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika s dijabetesom melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Kombinacija sa sakubitriplom/valsartanom (lijekom koji sadrži inhibitor neprilizina) zbog povećanog rizika od angioedema. AQUMELDI se ne smije primjenjivati unutar 36 sati od prelaska na sakubitril/valsartan ili sa njega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Pedijatrijski bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dio 4.2).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Simptomatska hipotenzija

U bolesnika sa zatajenjem srca, s povezanom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje, uočena je simptomatska hipotenzija. Najveća je vjerojatnost da će se pojaviti u bolesnika s težim stupnjevima zatajenja srca, što se odražava u primjeni visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatrijemiji ili funkcionalnom oštećenju funkcije bubrega. U tih bolesnika terapiju treba započeti pod liječničkim nadzorom, a bolesnike treba pažljivo pratiti svaki put kada se doza lijeka AQUMELDI i/ili diuretika prilagođava. Sličan pristup može se primijeniti kod bolesnika s ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih preveliki pad krvnog tlaka može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta.

U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni tlak, može doći do dodatnog sniženja sistemskog krvnog tlaka pri primjeni lijeka AQUMELDI. Ovaj je učinak očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid liječenja diuretikom i/ili lijekom AQUMELDI.

Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, dati mu intravensku infuziju otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za daljnje doze koje se obično mogu davati bez poteškoća nakon što se uslijed povećanja volumena krvni tlak poveća.

#### Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

Kao i svi vazodilatatori, ACE inhibitori trebaju se davati s oprezom u bolesnika s opstrukcijom valvularnog i izlaznog trakta lijevog ventrikula i izbjegavati u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamički značajne opstrukcije.

### Oštećenje funkcije bubrega

Zatajenje bubrega zabilježeno je u vezi s primjenom enalapрила pretežno u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije. Ako se odmah prepozna i na odgovarajući način liječi, zatajenje bubrega povezano s liječenjem enalaprilom obično je reverzibilno (vidjeti dio 4.8).

U nekih hipertenzivnih bolesnika, bez očite postojeće bolesti bubrega, došlo je do povećanja vrijednosti uree i kreatinina u krvi kada se enalapril primjenjivao istodobno s diuretikom. Možda će biti potrebno smanjiti dozu enalapрила i/ili prekinuti primjenu diuretika (vidjeti dio 4.2). U takvim slučajevima treba uzeti u obzir mogućnost postojanja podležće stenozе bubrežne arterije (vidjeti dio o renovaskularnoj hipertenziji u nastavku).

### Renovaskularna hipertenzija

Povećani je rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije u slučaju kada se bolesnici s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe ACE inhibitorima. Može doći do gubitka funkcije bubrega uz tek blage promjene kreatinina u serumu. U tih bolesnika liječenje treba započeti pod strogim liječničkim nadzorom s niskim dozama, uz pažljivu titraciju i praćenje funkcije bubrega.

### Presadivanje bubrega

Ne postoje iskustva s primjenom lijeka AQUMELDI u bolesnika koji su nedavno primili presadak bubrega. Stoga se liječenje lijekom AQUMELDI ne preporučuje.

### Zatajenje jetre

ACE inhibitori rijetko su povezani sa sindromom koji započinje kao kolestatska žutica ili hepatitis i progredira do fulminantne nekroze jetre, (ponekad) sa smrtnim ishodom. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Bolesnici liječeni ACE inhibitorima kod kojih se razvije žutica ili značajno povise vrijednosti jetrenih enzima moraju prestati uzimati ACE inhibitor i potreban im je odgovarajući medicinski nadzor.

### Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija prijavljene su u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih otežavajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Enalapril treba primjenjivati s velikim oprezom u bolesnika s kolagenom vaskularnom bolešću, bolesnika koji primaju terapiju imunosupresivima, liječe se alopurinolom ili prokainamidom ili ako je prisutno više tih otežavajućih čimbenika, osobito ako već postoji oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od tih bolesnika došlo je do ozbiljnih infekcija koje u nekolicini slučajeva nisu odgovarale na intenzivno antibiotsko liječenje. Ako se enalapril primjenjuje u takvih bolesnika, preporučuje se periodičko praćenje broja leukocita i bolesnike treba uputiti da prijave sve znakove infekcije.

### Preosjetljivost/angioedem

Prijavljen je angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glasnica i/ili larinksa kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući enalapril. On se može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. U takvim slučajevima primjena lijeka AQUMELDI mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće praćenje bolesnika kako bi se osiguralo da su se simptomi u potpunosti povukli prije otpusta iz bolnice. Čak i u slučajevima kad je oticanje ograničeno samo na jezik i nema respiratornog zatajenja, može biti potrebno dulje nadzirati bolesnika jer liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

Vrlo su rijetko zabilježeni smrtni slučajevi kao posljedica angioedema povezanog s edemom larinksa ili edemom jezika. U bolesnika kojima su zahvaćeni jezik, glasnice ili larinks vjerojatno će doći do opstrukcije dišnih putova, osobito ako u anamnezi imaju kirurški zahvat na dišnim putovima. Kada je vjerojatno da će zbog zahvaćenosti jezika, glasnica ili larinksa doći do opstrukcije dišnih putova, bez odlaganja se mora započeti s odgovarajućim liječenjem koje može uključivati supkutanu primjenu otopine epinefrina koncentracije 1:1000 i/ili mjerama osiguravanja prohodnosti dišnih putova.

U bolesnika crne rase prijavljena je veća incidencija angioedema kod primjene ACE inhibitora u usporedbi s bolesnicima drugih rasa.

Kod bolesnika s anamnezom angioedema koji nije bio povezan s primjenom ACE inhibitora može postojati povećani rizik od angioedema tijekom primjene ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Bolesnici koji istodobno primaju ACE inhibitor i terapiju inhibitorom neprilizina (npr. sakubitril, racekadotril) mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena enalapрила sa sakubitrilom/valsartanom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3). Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze enalapрила. Ako je liječenje sakubitrilom/valsartanom prekinuto, terapija enalaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije otrovima opnokrilaca

Po život opasne anafilaktoidne reakcije javile su se rijetko u bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije otrovom opnokrilaca. Te su reakcije izbjegnute privremenim prekidom primjene ACE inhibitora prije svake desenzibilizacije.

#### Anafilaktoidne reakcije tijekom LDL-afereze

Po život opasne anafilaktoidne reakcije javile su se rijetko u bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL) dekstran sulfatom. Te su reakcije izbjegnute privremenim prekidom primjene ACE inhibitora prije svake afereze.

#### Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije prijavljene su u bolesnika dijaliziranih visokopropusnim membranama (npr. AN 69®) i istodobno liječenih ACE inhibitorom. U tih bolesnika treba razmotriti primjenu druge vrste membrana za dijalizu ili druge skupine antihipertenziva.

#### Hipoglikemija

Bolesnike s dijabetesom koji se liječe peroralnim antidijabeticima ili inzulinom i počinju uzimati ACE inhibitor treba upozoriti da pažljivo prate je li došlo do pojave hipoglikemije, posebno tijekom prvog mjeseca kombiniranog liječenja (vidjeti dio 4.5).

#### Kašalj

Kod primjene ACE inhibitora zabilježen je kašalj. Kašalj je karakteristično neproduktivan, uporan i povlači se nakon prekida terapije. Kod diferencijalne dijagnoze kašlja potrebno je uzeti u obzir i kašalj izazvan ACE inhibitorom.

## Operativni zahvati/anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju većim operativnim zahvatima ili anesteziji lijekovima koji izazivaju hipotenziju, enalapril inhibira stvaranje angiotenzina II koje je posljedica kompenzacijskog lučenja renina. Ako nastupi hipotenzija za koju se ocijeni da je posljedica tog mehanizma, ona se može korigirati povećanjem volumena.

## Hiperkalijemija

Povećanja razine kalija u serumu primijećena su u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući enalapril. Čimbenici rizika za razvoj hiperkalijemije u bolesnika uključuju bubrežnu insuficijenciju, pogoršanje funkcije bubrega, stariju dob (> 70 godina), dijabetes melitus, interkurentne događaje, posebice dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istodobnu primjenu diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), nadomjestaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij; ili one bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s povećanjem kalija u serumu (npr. heparin, lijekove koji sadrže trimetoprim, kao što je kotrimoksazol). Novorođenčad je izložena povećanom riziku od razvoja hiperkalijemije. Primjena nadomjestaka kalija, diuretika koji štede kalij, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razinu kalija u serumu, posebno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, može dovesti do značajnog povećanja razine kalija u serumu. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije. Ako se istodobna primjena enalapрила i bilo kojeg od navedenih lijekova smatra primjerenom, treba ih primjenjivati s oprezom i učestalo pratiti razinu kalija u serumu (vidjeti dio 4.5).

## Litij

Kombinacija litija i enalapрила u načelu se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

## Blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega). Blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom liječnika specijalista i uz učestalo pažljivo praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

## Trudnoća

Primjena ACE inhibitora ne smije se započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorom smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na liječenje drugim lijekovima s utvrđenim sigurnosnim profilom za primjenu u trudnoći. Nakon što se dijagnosticira trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti i, ako je to primjenjivo, započeti s primjenom drugog lijeka (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

## Etničke razlike

Kao i drugi ACE inhibitori, čini se da je enalapril manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase u odnosu na bolesnike drugih rasa, možda zbog veće prevalencije niske razine renina u hipertenzivnoj populaciji crne rase.

### Pedijatrijska populacija

AQUMELDI se ne preporučuje za djecu s drugim indikacijama osim zatajenja srca. Preporučuje se oprez kod djece mlađe od mjesec dana jer ona mogu biti vrlo osjetljiva na lijek. Malo je podataka o primjeni lijeka AQUMELDI u djece mlađe od mjesec dana u kliničkim ispitivanjima (n = 4). Potrebno je pomno pratiti sve znakove štetnih događaja i razine elektrolita.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu dostupni podaci o liječenju pedijatrijskih ispitanika s postojećim bolestima jetre. Pedijatrijske ispitanike s postojećim bolestima jetre stoga treba liječiti enalaprilom samo pod strogim nadzorom. Ne preporučuje se liječenje djece mlađe od mjesec dana s oštećenjem jetre.

### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcije s lijekom AQUMELDI u odrasloj ili pedijatrijskoj populaciji. Ispitivanja interakcije s enalaprilom provedena su samo u odraslih osoba.

### Blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

### Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili drugi lijekovi koji mogu povećati razinu kalija u serumu

ACE inhibitori umanjuju gubitak kalija izazvan diuretikom. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija, nadomjesci soli koji sadrže kalij ili drugi lijekovi koji mogu povećati razinu kalija u serumu (npr. heparin, lijekovi koji sadrže trimetoprim, kao što je kotrimoksazol) mogu značajno povišiti razine kalija u serumu. Ako se istodobna primjena enalapрила i bilo kojeg od navedenih lijekova smatra primjerenom, treba ih primjenjivati s oprezom i učestalo pratiti razinu kalija u serumu (vidjeti dio 4.4).

### Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleove petlje)

Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do gubitka volumena i rizika od hipotenzije kod započinjanja liječenja enalaprilom (vidjeti dio 4.4). Hipotenzivno djelovanje može se smanjiti prekidom primjene diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli ili započinjanjem liječenja niskom dozom enalapрила.

### Antihipertenzivi

Istodobna primjena tih lijekova može povećati hipotenzivni učinak enalapрила. Istodobna primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni tlak.

### Litij

Tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora zabilježeno je reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost. Istodobna primjena tiazidnih diuretika može dodatno povećati koncentracije litija i time povećati rizik od toksičnosti litija kod primjene s ACE inhibitorima.



Primjena enalapрила s litijem se ne preporučuje, ali ako je ta kombinacija neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu litija u serumu (vidjeti dio 4.4).

#### Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestestici/narkotici

Istodobna primjena određenih anestestika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može dovesti do snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

#### Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID-ovi), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID-ovi), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitori), mogu umanjiti učinak diuretika i drugih antihipertenziva. NSAID-ovi, uključujući selektivne COX-2 inhibitore, stoga mogu umanjiti antihipertenzivni učinak antagonista angiotenzin II receptora ili ACE inhibitora.

Istodobna primjena NSAID-ova (uključujući COX-2 inhibitora) s antagonistima angiotenzin II receptora ili ACE inhibitorima pokazuje aditivan učinak na porast razine kalija u serumu i može dovesti do slabljenja bubrežne funkcije. Ti su učinci obično reverzibilni. Rijetko može doći do akutnog zatajenja bubrega, posebno u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (kao što su starije osobe ili bolesnici s gubitkom volumena, uključujući one koji se liječe diureticima). Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati oprezno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Potrebno je održavati adekvatnu hidraciju bolesnika i razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon započinjanja istodobne terapije te periodički nakon toga.

#### Zlato

Rijetko su prijavljene nitritoidne reakcije (simptomi uključuju navale crvenila u licu, mučninu, povraćanje i hipotenziju) u bolesnika koji su istodobno primali terapiju injektabilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) i terapiju ACE inhibitorima, uključujući enalapril.

#### Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR)

Bolesnici koji istodobno primaju terapiju mTOR inhibitorom (npr. temsirolimusom, sirolimusom, everolimusom) mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema (vidjeti dio 4.4).

#### Inhibitori neprilizina

Bolesnici koji istodobno primaju ACE inhibitor i terapiju inhibitorom neprilizina (npr. sakubitril, racekadotril) mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena enalapрила sa sakubitrilom/valsartanom kontraindicirana je jer istodobna inhibicija neprilizina i ACE-a može povećati rizik od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze enalapрила. Terapija enalaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

#### Antidijabetici

Epidemiološka ispitivanja upućuju na to da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (inzulina, peroralnih hipoglikemika) može pojačati učinak sniženja razine glukoze u krvi, uz rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima kombiniranog liječenja i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Bolesnici koji uzimaju istodobnu terapiju vildagliptinom mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema (vidjeti dio 4.4).

## Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivni učinak ACE inhibitora.

## Acetilsalicilatna kiselina, trombolitici i beta-blokatori

Enalapril se može sigurno primjenjivati istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i beta-blokatorima.

## Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

## Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Na temelju iskustva primjene u ljudi, ACE inhibitori, uključujući enalapril, uzrokuju kongenitalne malformacije (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramniji, usporavanje osifikacije lubanje, kontraktura udova, kraniofacijalne deformacije te razvoj hipoplastičnih pluća) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) kada se primjenjuju tijekom trudnoće.

Lijek AQUMELDI kontraindiciran je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće i ne preporučuje se u prvom tromjesečju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i do tjedan dana nakon liječenja.

Zabilježena je pojava oligohidramnija u majke, koji vjerojatno predstavlja smanjenu funkciju bubrega u fetusa, a može dovesti do kontraktura udova, kraniofacijalnih deformacija te razvoja hipoplastičnih pluća. Ako je do izloženosti ACE inhibitorima došlo nakon drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučna provjera funkcije bubrega i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo promatrati radi otkrivanja hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Lijek AQUMELDI i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko do te mjere da se ne mogu isključiti učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad (vidjeti dio 5.2).

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije lijekom AQUMELDI, uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za ženu.

### Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima enalapрила na plodnost u ljudi. U štakora liječenje enalaprilom nije imalo učinka na parenje ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

AQUMELDI malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može doći do omaglice ili umora, što može utjecati na koncentraciju i koordinaciju. To može utjecati na obavljanje

poslova koji zahtijevaju određene vještine, kao što su upravljanje vozilima, vožnja bicikla ili rad sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave povezane s lijekom zabilježene u djece bile su kašalj (5,7 %), povraćanje (3,1 %), mikroalbuminurija (3,1 %), hiperkalijemija (2,9 %), hipotenzija (1,4 %) i posturalna omaglica (1,2 %).

##### Tablični popis nuspojava na lijek

###### Djeca

Učestalost nuspojava navedena u Tablici 1. proizlazi iz kliničkih ispitivanja u djece koja su primala lijek AQUMELDI zbog zatajenja srca. Ukupno 86 djece u tim ispitivanjima primalo je enalapril najviše godinu dana. Zbog toga su podaci ograničeni.

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti, pri čemu su najčešće nuspojave navedene prve, sukladno sljedećem: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 1. Popis nuspojava u djece sa zatajenjem srca**

| Nuspojave                                              | Učestalost |
|--------------------------------------------------------|------------|
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                     |            |
| Posturalna omaglica                                    | Često      |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                            |            |
| Hipotenzija                                            | Često      |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> |            |
| Kašalj                                                 | Često      |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                    |            |
| Povraćanje                                             | Često      |
| <b>Pretrage</b>                                        |            |
| Hiperkalijemija                                        | Često      |
| Mikroalbuminurija                                      | Često      |

###### Odrasli

Tablete enalapрила ocijenjene su s obzirom na sigurnost u više od 10 000 odraslih bolesnika i u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je sudjelovalo 2314 hipertenzivnih bolesnika i 363 bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca. Nuspojave i učestalost u odrasloj populaciji navedeni su u Tablici 2.

**Tablica 2. Popis nuspojava u odrasloj populaciji**

| Nuspojave                                | Učestalost  |
|------------------------------------------|-------------|
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> |             |
| Aplastična anemija                       | Manje često |
| Hemolitička anemija                      | Manje često |
| Anemija                                  | Manje često |
| Depresija koštane srži                   | Rijetko     |
| Neutropenija                             | Rijetko     |
| Agranulocitoza                           | Rijetko     |
| Pancitopenija                            | Rijetko     |
| Trombocitopenija                         | Rijetko     |

| <b>Nuspojave</b>                                                   | <b>Učestalost</b> |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Limfadenopatija                                                    | Rijetko           |
| Smanjena vrijednost hemoglobina                                    | Rijetko           |
| Smanjena vrijednost hematokrita                                    | Rijetko           |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>                              |                   |
| Angioedem                                                          | Često             |
| Autoimune bolesti                                                  | Rijetko           |
| <b>Endokrini poremećaji</b>                                        |                   |
| Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) | Nepoznato         |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>                           |                   |
| Hipoglikemija                                                      | Manje često       |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                                   |                   |
| Depresija                                                          | Često             |
| Konfuzija                                                          | Manje često       |
| Nervoza                                                            | Manje često       |
| Nesanica                                                           | Manje često       |
| Neuobičajeni snovi                                                 | Rijetko           |
| Poremećaji spavanja                                                | Rijetko           |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                                 |                   |
| Omaglica                                                           | Vrlo često        |
| Glavobolja                                                         | Često             |
| Sinkopa                                                            | Često             |
| Promijenjen okus                                                   | Često             |
| Parestezija                                                        | Manje često       |
| Somnolencija                                                       | Manje često       |
| Vrtoglavica                                                        | Manje često       |
| <b>Poremećaji oka</b>                                              |                   |
| Zamućen vid                                                        | Vrlo često        |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>                                  |                   |
| Tinitus                                                            | Manje često       |
| <b>Srčani poremećaji</b>                                           |                   |
| Bol u prsnoj koži                                                  | Često             |
| Poremećaji ritma                                                   | Često             |
| Angina pectoris                                                    | Često             |
| Tahikardija                                                        | Često             |
| Infarkt miokarda                                                   | Manje često       |
| Cerebrovaskularni inzult                                           | Manje često       |
| Palpitacije                                                        | Manje često       |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                                        |                   |
| Hipotenzija                                                        | Često             |
| Ortostatska hipotenzija                                            | Manje često       |
| Navale crvenila                                                    | Manje često       |
| Raynaudov fenomen                                                  | Rijetko           |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>             |                   |
| Kašalj                                                             | Vrlo često        |
| Dispneja                                                           | Često             |
| Astma                                                              | Manje često       |
| Bronhospazam                                                       | Manje često       |
| Grlobolja                                                          | Manje često       |
| Curenje nosa                                                       | Manje često       |
| Promuklost                                                         | Manje često       |
| Plućni infiltrati                                                  | Rijetko           |
| Alergijski alveolitis                                              | Rijetko           |
| Eozinofilna upala pluća                                            | Rijetko           |

| <b>Nuspojave</b>                                            | <b>Učestalost</b> |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|
| Rinitis                                                     | Rijetko           |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                         |                   |
| Mučnina                                                     | Vrlo često        |
| Proljev                                                     | Često             |
| Bol u abdomenu                                              | Često             |
| Povraćanje                                                  | Često             |
| Ileus                                                       | Manje često       |
| Pankreatitis                                                | Manje često       |
| Peptički ulkus                                              | Manje često       |
| Konstipacija                                                | Manje često       |
| Anoreksija                                                  | Manje često       |
| Želučana iritacija                                          | Manje često       |
| Dispepsija                                                  | Manje često       |
| Suha usta                                                   | Manje često       |
| Stomatitis                                                  | Rijetko           |
| Aftozna ulceracija                                          | Rijetko           |
| Glositis                                                    | Rijetko           |
| Intestinalni angioedem                                      | Vrlo rijetko      |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                              |                   |
| Zatajenje jetre                                             | Rijetko           |
| Kolestaza                                                   | Rijetko           |
| Hepatitis                                                   | Rijetko           |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    |                   |
| Osip                                                        | Često             |
| Pruritis                                                    | Manje često       |
| Dijaforeza                                                  | Manje često       |
| Alopecija                                                   | Manje često       |
| Multiformni eritem                                          | Rijetko           |
| Stevens-Johnsonov sindrom                                   | Rijetko           |
| Eksfolijativni dermatitis                                   | Rijetko           |
| Toksična epidermalna nekroliza                              | Rijetko           |
| Pemfigus                                                    | Rijetko           |
| Eritrodermija                                               | Rijetko           |
| Teške kožne reakcije*                                       | Nepoznato         |
| Reakcije preosjetljivosti                                   | Nepoznato         |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> |                   |
| Grčevi u mišićima                                           | Manje često       |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>               |                   |
| Zatajenje bubrega                                           | Manje često       |
| Disfunkcija bubrega                                         | Manje često       |
| Proteinurija                                                | Manje često       |
| Oligurija                                                   | Rijetko           |
| <b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>            |                   |
| Impotencija                                                 | Manje često       |
| Ginekomastija                                               | Rijetko           |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>        |                   |
| Astenija                                                    | Vrlo često        |
| Umor                                                        | Često             |
| Vrućica                                                     | Manje često       |
| Malaksalost                                                 | Manje često       |
| <b>Pretrage</b>                                             |                   |
| Hiperkalijemija                                             | Često             |
| Mikroalbuminurija                                           | Često             |
| Povišena razina kreatinina u serumu                         | Često             |

| Nuspojave                            | Učestalost  |
|--------------------------------------|-------------|
| Povišena razina uree u krvi          | Manje često |
| Hiponatrijemija                      | Manje često |
| Povišene vrijednosti jetrenih enzima | Rijetko     |
| Povišena razina bilirubina u serumu  | Rijetko     |

\* Prijavljen je kompleks simptoma koji može uključivati neke ili sve sljedeće simptome: vrućicu, serozitis, vaskulitis, mijalgiju/miozitis, artralgijsku/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela, povećanu brzinu sedimentacije eritrocita, eozinofiliju i leukocitozu. Mogu se pojaviti osip, fotoosjetljivost ili druge dermatološke manifestacije.

### Pedijatrijska populacija

#### Krvni tlak i frekvencija srca

Nakon prvog uzimanja lijeka AQUMELDI nisu zabilježene promjene krvnog tlaka ili frekvencije srca u pedijatrijskih bolesnika sa zatajenjem srca koji prethodno nisu bili liječeni ni u onih koji su prethodno primili ACEi tijekom osmosatnog razdoblja promatranja. Tijekom prvih 8 tjedana liječenja, srednje vrijednosti krvnog tlaka nisu se s vremenom mijenjale. Isti trend uočen je i za frekvenciju srca. Srednja vrijednost arterijskog tlaka, na temelju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, povećala se u svakoj dobnoj skupini tijekom razdoblja 10-mjesečnog ispitivanja koje je uslijedilo, osim u djece u dobi od 6 do 12 mjeseci kod koje je došlo do neznatnog smanjenja.

#### Sigurnosni parametri bubrega

Tijekom liječenja u razdoblju ispitivanja od 12 mjeseci, vrijednosti kreatinina u serumu, dušika iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN), GFR-a i razine kalija uglavnom su bile unutar normalnog raspona i konstantne u pedijatrijskih bolesnika sa zatajenjem srca. Jedina razlika zabilježena je u djece u dobi od rođenja do tri mjeseca u koje su razine BUN-a bile znatno više na kraju ispitivanja u usporedbi s početkom ispitivanja, srednja vrijednost ( $\pm$  standardna devijacija (SD)) 4,4 ( $\pm$  1,8) u odnosu na 2,8 ( $\pm$  1,4),  $p = 0,0001$ ). U pedijatrijskih bolesnika sa zatajenjem srca, mikroalbuminurija je dosljedno prijavljivana od prvog posjeta samo u jednog bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom. Budući da je taj bolesnik prijevremeno napustio ispitivanje i praćenje nije nastavljeno, dostupni su samo ograničeni podaci. Mikroalbuminurija je slučajno zabilježena u tri druga slučaja, ali je u drugim posjetima mikroalbumin bio unutar normalnog raspona. Vrijednosti za preostale bolesnike bile su slične u svim dobnim skupinama tijekom čitavog ispitivanja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju enalaprilom u odraslih te nema posebnih podataka za djecu. Najistaknutije karakteristike predoziranja koje su do sada prijavljene jesu izražena hipotenzija (koja započinje oko šest sati nakon uzimanja tableta), istodobno s blokadom sustava renin-angiotenzin, i stupor. Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati cirkulatorni šok, poremećaje ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj. Nakon uzimanja 300 mg odnosno 440 mg enalapрила prijavljene su razine enalaprilata u serumu 100 i 200 puta više od razina koje se obično uočavaju nakon primjene terapijskih doza.

Preporučeno liječenje u slučaju predoziranja je intravenska infuzija otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Ako dođe do hipotenzije, bolesnika treba postaviti u šok položaj. Ako je moguće, može se razmotriti liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenski primijenjenim katekolaminima. Ako su tablete progutane nedavno, treba poduzeti mjere za uklanjanje

enalaprilmaleata (npr. izazvati povraćanje, isprati želudac, dati adsorbens ili natrijev sulfat). Enalapril se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Liječenje elektrostimulatorom srca (engl. *pacemaker*) indicirano je kod bradikardije otporne na liječenje. Treba stalno pratiti vitalne znakove, elektrolite u serumu i koncentracije kreatinina.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori, čisti, ATK oznaka: C09AA02.

Enalaprilmaleat je maleatna sol enalapрила, derivat dviju aminokiselina, L-alanina i L-prolina.

#### Mehanizam djelovanja

##### *Blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Nakon peroralne primjene u odraslih, enalapril se hidrolizira putem jetrenog CES-a 1 do aktivnog metabolita enalaprilata, koji djeluje kao ACE inhibitor. ACE je peptidil dipeptidaza koja katalizira konverziju angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II i stoga inhibicija ACE-a dovodi do smanjenja angiotenzina II u plazmi. To također dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (zbog uklanjanja negativnog povratnog učinka ispuštanja renina) i smanjenog izlučivanja aldosterona. Stoga se mehanizam djelovanja enalapрила prvenstveno pripisuje supresiji sustava RAAS. Međutim, ACE je identičan kininazi II, pa enalapril može djelovati i blokiranjem razgradnje bradikinina, snažnog vazodepresornog peptida. Još nisu razjašnjeni različiti učinci inhibicije ACE-a na os RAA ovisno o predmetnoj pedijatrijskoj dobnoj skupini.

#### Farmakodinamički učinci

Eksploratorna farmakodinamika natriuretskih peptida u mozgu (Nt-proBNP), frakcija skraćenja i RAAS povezani s enalapril raspadljivim tabletama za usta u djece sa zatajenjem srca promatrani su u dvama kliničkim ispitivanjima; 32 djece u dobi od jednog mjeseca do < 12 godina sa zatajenjem srca zbog dilatacijske kardiomiopatije (engl. *dilated cardiomyopathy*, DCM) (WP08) i 70 djece u dobi od rođenja do 6 godina sa zatajenjem srca zbog urođene bolesti srca (engl. *congenital heart disease*, CHD) (WP09). Srednja vrijednost dobi: 555 dana, srednja vrijednost težine 8,92 kg i visine 74,01 cm. 46 % ispitanika bilo je ženskog spola, a 54 % muškog. Podaci su prikazani u nastavku.

U djece s DCM-om medijan (raspon) Nt-proBNP-a nije se promijenio, odnosno iznosio je 32 (5 do 1777) pmol/l na početku i 35 (3 do 1302) pmol/l ( $p=ns$ ) na kraju ispitivanja. Samo 10 % bolesnika u toj kohorti prethodno nije primilo ACEi. U djece s CHD-om razine Nt-proBNP-a bile su niže na kraju ispitivanja u odnosu na početak ispitivanja. Medijan Nt-proBNP-a na početku ispitivanja iznosio je 171 (1 do 2789) pmol/l, a 73 (5 do 2165) pmol/l ( $p=ns$ ) na kraju ispitivanja. U toj kohorti 44 % bolesnika prethodno nije primilo terapiju ACEi.

U bolesnika s DCM-om srednje vrijednosti ( $\pm SD$ ) ehokardiografije (frakcija skraćenja) blago su se, ali značajno, povećale u svih bolesnika s 22,3 % (SD 7,3) na 25,1 % (SD 7,8) ( $p < 0,05$ , t-test), što je odraz poboljšanja srčanih bolesti u bolesnika u svim dobnim skupinama. U bolesnika s CHD-om frakcija skraćenja ostala je gotovo ista tijekom razdoblja ispitivanja. Srednje vrijednosti ( $\pm SD$ ) na probiru i na kraju posjeta iznosile su 38,7 % (SD 8,6) odnosno 38,5 % (SD 6,2).

Svi učinci na RAAS, renin, aktivnost renina u plazmi i angiotenzin I, povećali su se na kraju dvaju ispitivanja u usporedbi s vrijednostima prije doziranja. Koncentracije aldosterona smanjile su se četiri sata nakon primjene enalapril raspadljivih tableta za usta, kao i na kraju ispitivanja. Uočene promjene vjerojatno nisu posljedica prirodnog tijeka bolesti ili promjena sustava RAAS koje ovise o sazrijevanju. Usporediv trend za četiri parametra sustava RAAS primijećen je u kohortama koje

prethodno nisu primile terapiju ACEi i u onima koje su prethodno primile terapiju ACEi, pri čemu je glavna razlika u početnim vrijednostima prije doziranja. Opažene promjene markera RAAS-a tijekom liječenja enalapril raspadljivim tabletama za usta nalaze se unutar očekivanog uzorka inhibicije ACE-a.

Podaci o primjeni lijeka AQUMELDI u djece mlađe od mjesec dana u kliničkim ispitivanjima oskudni su ( $n = 4$ ).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Peroralno primijenjen enalapril brzo se apsorbira, uz vršne koncentracije enalapрила u serumu koje se postižu unutar jednog sata. Na temelju koncentracija u urinu, opseg apsorpcije enalapрила iz peroralno primijenjene tablete enalapрила iznosi oko 60 %. Enalapril se brzo i opsežno hidrolizira u enalaprilat, snažan inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima.

Ne očekuje se da hrana utječe na apsorpciju raspadljivih tableta za usta AQUMELDI.

### Distribucija

Kako je opisano za odraslu populaciju, u rasponu koncentracija koje su terapijski relevantne, vezanje enalaprilata na proteine u ljudskoj plazmi ne prelazi 60 %. U odraslih je prividni volumen distribucije ( $V/F$ ) enalapрила iz lijeka AQUMELDI iznosio 93,15 l (SD 33,23 l).

### Biotransformacija

Osim konverzije u enalaprilat, nema dokaza o značajnom metabolizmu enalapрила.

### Eliminacija

Enalaprilat se izlučuje prvenstveno putem bubrega. U odraslih osoba, nakon peroralne primjene jednokratne doze enalapрила (10 mg), 18 % primijenjene doze pronađeno je u urinu, a 6 % u stolici u obliku nepromijenjenog enalapрила u usporedbi s 43 % enalaprilata u urinu i 27 % u stolici. Kinetika eliminacije enalaprilata je dvofazna, pri čemu početna faza odražava bubrežnu filtraciju (poluvijek eliminacije od 2 sata do 6 sati), a za naknadnu produljenu fazu (terminalni poluvijek eliminacije od 36 sati) pretpostavlja se da predstavlja ekvilibraciju koncentracije lijeka na mjestima vezanja enzima ACE.

Koncentracije enalaprilata u stanju dinamičke ravnoteže postižu se nakon 3 ili 4 doze enalapрила. Glavne komponente u urinu su enalaprilat, koji iznosi oko 40% doze, i nepromijenjeni enalapril (oko 20%). Poluvijek eliminacije za enalapril iz lijeka AQUMELDI u odraslih iznosio je 0,77 h (SD 0,11 h), a oralni klirens ( $CL/F$ ) 87,54 l/h (SD 33,45 l/h).

### Posebne populacije

#### Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost enalaprilu i enalaprilatu povećana je kod bolesnika s insuficijencijom bubrega. U bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 40-60 ml/min) nakon primjene doze od 5 mg jednom dnevno AUC enalaprilata u stanju dinamičke ravnoteže bio je približno dvostruko veći nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min), AUC je bio povećan oko 8 puta. Efektivni poluvijek enalaprilata nakon primjene višestrukih doza enalaprilmaleata kod te je razine insuficijencije bubrega produljen, a postizanje stanja dinamičke ravnoteže je odgođeno (vidjeti dio 4.2). Enalaprilat se može ukloniti iz opće cirkulacije hemodijalizom. Hemodijalizni klirens je 62 ml/min.



### Dojenje

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 20 mg kod pet žena poslije poroda, prosječna vršna razina enalapрила u mlijeku bila je 1,7 µg/l (u rasponu od 0,54 do 5,9 µg/l) 4 do 6 sati nakon primjene doze. Prosječna vršna razina enalaprilata bila je 1,7 µg/l (u rasponu od 1,2 do 2,3 µg/l); vršne koncentracije pojavile su se u različito vrijeme tijekom razdoblja od 24 sata. Koristeći podatke o vršnim razinama u mlijeku, procijenjeni maksimalni unos isključivo dojenog djeteta bio bi oko 0,16% majčine doze prilagođene tjelesnoj težini.

Žena koja je svaki dan uzimala peroralno enalapril u dozi od 10 mg tijekom 11 mjeseci imala je vršne koncentracije enalapрила u mlijeku od 2 µg/l četiri sata nakon primjene doze i vršne razine enalaprilata od 0,75 µg/l oko devet sati nakon primjene doze. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata izmjerena u mlijeku tijekom razdoblja od 24 sata bila je 1,44 µg/l odnosno 0,63 µg/l mlijeka.

Razine enalaprilata u mlijeku bile su nemjerljive (<0,2 µg/l) četiri sata nakon primjene jednokratne doze enalapрила od 5 mg u jedne majke te 10 mg u dvije majke; razine enalapрила nisu određivane.

### Pedijatrijska populacija

U djece s DCM-om, maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) normalizirane za dozu i tjelesnu težinu iznosile su 203 ng/ml/mg × kg za enalapril i 155 ng/ml/mg × kg za enalaprilat, s visokim koeficijentima varijacije od 73 % za enalapril i 61 % za enalaprilat. Maksimalne koncentracije u plazmi ( $T_{max}$ ) iznosile su 1,7 sati za enalapril i 4,6 sati za enalaprilat nakon primjene enalapril raspadljive tablete za usta. U djece s CHD-om, maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) normalizirane za dozu i tjelesnu težinu iznosile su 274 ng/ml/mg × kg za enalapril i 178 ng/ml/mg × kg za enalaprilat, s visokim koeficijentima varijacije od 58 % za enalapril i 82 % za enalaprilat. Maksimalne koncentracije u plazmi ( $T_{max}$ ) iznosile su 1,8 sati za enalapril i 6,3 sata za enalaprilat nakon primjene enalapril raspadljive tablete za usta.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u djece sa zatajenjem srca koja primaju lijek AQUMELDI omogućuju usporedbu farmakokinetičkih parametara u djece s DCM-om i CHD-om u bolesnika u dobi od mjesec dana do mlađih od šest godina (vidjeti tablicu u nastavku). U toj dobnoj skupini bolesnici s DCM-om pokazali su 50 % nižu izloženost (AUC) enalaprilu, u usporedbi s bolesnicima s CHD-om. Međutim, metabolizam aktivnog metabolita enalaprilata bio je isti za obje skupine. Vrijeme potrebno za postizanje maksimalnih koncentracija  $T_{max}$  enalapрила bilo je slično.

|                                              |          | Enalapril                                       | Enalaprilat          | Enalapril                                    | Enalaprilat        | Enalapril                              | Enalaprilat       |
|----------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|-------------------|
|                                              | <i>n</i> | AUC <sub>tau, ss, norm</sub><br>(ng/ml·h/mg·kg) |                      | C <sub>max</sub> , ss, norm<br>(ng/ml/mg·kg) |                    | t-max ili t <sub>max</sub> , ss<br>(h) |                   |
| DCM<br>od jednog<br>mjeseca do<br>< 6 godina | 20       | 428,3<br>(235,5–<br>1338,2)                     | 1040,1<br>(0-4468,2) | 136,4<br>(44-<br>760,8)                      | 120,4<br>(0-516,3) | 1,99<br>(0,93-<br>4,17)                | 5,37<br>(0-12,02) |
| CHF<br>od jednog<br>mjeseca do<br>< 6 godina | 60       | 785,1                                           | 1166,3               | 261,0                                        | 142,1              | 1,98                                   | 6,0               |
| p DCM u<br>odnosu na<br>CHD                  |          | 0,0025                                          | 0,4517               | 0,051                                        | 0,9543             | 0,7632                                 | 0,0095            |

Poluvijek eliminacije ( $T_{1/2}$ ) za enalapril iz lijeka AQUMELDI u djece iznosio je 1,67 h, a za enalaprilat iznosio je 21,66 h.

Iako nisu dostupni objavljeni rezultati koji opisuju farmakokinetiku enalapрила u djece s oštećenjem funkcije bubrega, s obzirom na to da se lijek i njegov aktivni metabolit izlučuju pretežno putem bubrega, očekuje se da će oštećena funkcija bubrega uzrokovati povišene razine enalapрила i

enalaprilata. Stoga je potrebno na odgovarajući način prilagoditi dozu enalapрила i pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Istraživanja reproduktivne toksičnosti upućuju na to da enalapril ne utječe na plodnost i reproduktivnu sposobnost štakora te da nije teratogen. U ispitivanju u kojem su ženke štakora bile dozirane prije parenja tijekom gestacije, došlo je do povećane incidencije smrti mladunaca štakora tijekom laktacije. Pokazalo se da spoj prolazi kroz placentu i izlučuje se u mlijeku. Pokazalo se da su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao skupina, fetotoksični (uzrokuju ozljedu i/ili smrt fetusa) kada se primjenjuju u drugom ili trećem tromjesečju.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)  
krospovidon  
poli(vinilacetat)  
povidon  
natrijev laurilsulfat  
natrijev stearilfumarat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni - samo tableta od 0,25 mg  
željezov oksid, žuti (E172) - samo tableta od 1 mg

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

AQUMELDI 0,25 mg raspadljive tablete za usta

2 godine.  
Upotrijebiti u roku od 100 dana nakon prvog otvaranja.

AQUMELDI 1 mg raspadljive tablete za usta

2 godine.  
Upotrijebiti u roku od 100 dana nakon prvog otvaranja.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu**

Boca od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem (opremljena sustavom za zatvaranje sigurnim za djecu i s evidencijom otvaranja te umetnutim silikagelom kao sredstvom za sušenje) i jednom dozirnom žličicom za vađenje tableta iz boce.

AQUMELDI 0,25 mg i AQUMELDI 1 mg isporučuju se u bocama s 50, 100 ili 200 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kad se boca prvi put otvara, potrebno je slomiti prsten:

- Bocu čvrsto primiti jednom rukom.
- Drugom rukom: čvrsto potisnuti prema dolje i odvrnuti zatvarač u smjeru suprotnom od smjera kazaljke na satu.
- Nastaviti okretati dok se prsten ne slomi.

Zbog male veličine raspadljivih tableta za usta, upotrijebiti dozirnu žličicu koja se nalazi u pakiranju kako bi se lakše izvadile iz boce. Izbjegavati dodirivanje tableta rukama koliko god je to moguće.

### Primjena doza < 0,25 mg

Ako je početna doza manja od 0,25 mg, niža doza može se postići stavljanjem jedne tablete od 0,25 mg u oralnu štrcaljku od 10 ml, dodavanjem vode iz slavine do oznake od 10 ml, okretanjem štrcaljke tri minute kako bi se tableta u potpunosti raspršila i davanjem potrebnog volumena bolesniku (1 ml sadržavat će 0,025 mg enalapрила, 4 ml sadržavat će 0,1 mg enalapрила). U djece mlađe od šest mjeseci treba upotrebljavati sterilnu vodu. Nakon potpune disperzije raspadljive tablete za usta u oralnoj štrcaljki, potreban volumen treba primijeniti odmah.

### Primjena putem cjevčice za hranjenje enteralnim putem

Nekim bolesnicima može biti potrebna primjena putem cjevčice za hranjenje enteralnim putem. AQUMELDI se brzo raspršuje u vodi iz slavine i može se primijeniti nakon raspršivanja. U djece mlađe od šest mjeseci treba upotrebljavati sterilnu vodu. AQUMELDI treba raspršiti u vodi samo okretanjem ili miješanjem u štrcaljki tijekom 3 minute. Najviše četiri raspadljive tablete za usta mogu se raspršiti u 1 ml u bilo kojem trenutku. Ako se lijek daje djetetu putem cjevčice za hranjenje, isprati cjevčicu s najmanje 3 ml vode nakon davanja lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

### AQUMELDI 0,25 mg raspadljive tablete za usta

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

### AQUMELDI 1 mg raspadljive tablete za usta

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. studenog 2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pharbil Waltrop GmbH  
Im Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Aqumeldi 0,25 mg raspadljive tablete za usta  
enalaprilmaleat  
Za djecu od rođenja do manje od 18 godina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 0,25 mg enalaprilmaleata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljive tablete za usta

Jedna boca koja sadrži 50 raspadljivih tableta za usta  
Jedna boca koja sadrži 100 raspadljivih tableta za usta  
Jedna boca koja sadrži 200 raspadljivih tableta za usta  
Jedna dozirna žličica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Upotrijebiti u roku od 100 dana nakon prvog otvaranja.  
Datum otvaranja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AQUMELDI 0,25 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****BOCA****1. NAZIV LIJEKA**

Aqumeldi 0,25 mg raspadljive tablete za usta  
enalaprilmaleat  
Za djecu od rođenja do manje od 18 godina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 0,25 mg enalaprilmaleata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljive tablete za usta

50 raspadljivih tableta za usta  
100 raspadljivih tableta za usta  
200 raspadljivih tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Kroz usta.

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Upotrijebiti u roku od 100 dana nakon prvog otvaranja.  
Datum otvaranja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Aqumeldi 1 mg raspadljive tablete za usta  
enalaprilmaleat  
Za djecu od rođenja do manje od 18 godina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 1 mg enalaprilmaleata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljive tablete za usta

Jedna boca koja sadrži 50 raspadljivih tableta za usta  
Jedna boca koja sadrži 100 raspadljivih tableta za usta  
Jedna boca koja sadrži 200 raspadljivih tableta za usta  
Jedna dozirna žličica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Upotrijebiti u roku od 100 dana nakon prvog otvaranja.  
Datum otvaranja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AQUMELDI 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****BOCA****1. NAZIV LIJEKA**

Aqumeldi 1 mg raspadljive tablete za usta  
enalaprilmaleat  
Za djecu od rođenja do manje od 18 godina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 1 mg enalaprilmaleata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljive tablete za usta

50 raspadljivih tableta za usta  
100 raspadljivih tableta za usta  
200 raspadljivih tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Upotrijebiti u roku od 100 dana nakon prvog otvaranja.  
Datum otvaranja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

**Aqumeldi 0,25 mg raspadljive tablete za usta**

**Aqumeldi 1 mg raspadljive tablete za usta**

enalaprilmaleat

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom ili djetetovom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili Vašeg djeteta.
- Ako kod sebe ili djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Aqumeldi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Aqumeldi
3. Kako uzimati Aqumeldi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aqumeldi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Aqumeldi i za što se koristi**

Aqumeldi sadrži djelatnu tvar enalaprilmaleat.

Primjenjuje se u djece i adolescenata od rođenja do 17 godina starosti za liječenje zatajenja srca (nemogućnosti srca da istiskuje dovoljnu količinu krvi kroz tijelo).

Enalaprilmaleat pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitorima), što znači da on blokira enzim (protein) u tijelu u stvaranju hormona angiotenzina II. Sužavanjem krvnih žila, angiotenzin II može uzrokovati visoki krvni tlak koji tjera srce da se više napreže kako bi istiskivalo krv kroz tijelo. Angiotenzin II također oslobađa hormone, kao što je aldosteron, koji povisuje krvni tlak tako što uzrokuje zadržavanje tekućine.

Blokiranjem stvaranja angiotenzina II Aqumeldi mijenja hormonski sustav koji utječe na krvni tlak i ravnotežu tekućina u tijelu. To pomaže pri snižavanju krvnog tlaka i povećava dotok krvi i kisika u srce. Lijek obično počinje djelovati u roku od sat vremena, no može biti potrebno nekoliko tjedana liječenja prije nego što se stanje poboljša.

#### **2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Aqumeldi**

##### **Nemojte uzimati lijek Aqumeldi ako Vi ili Vaše dijete**

- alergični ste na enalaprilmaleat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili druge ACE inhibitore (kao što su kaptopril, lizinopril ili ramipril). ACE inhibitori upotrebljavaju se za liječenje visokog krvnog tlaka ili zatajenja srca.
- ste ikada imali reakciju koja se naziva angioedem (naglo oticanje pod kožom u područjima kao što su lice, grlo, ruke i noge, koje može biti opasno po život ako oticanje grla blokira dišni put) pri uzimanju drugog ACE inhibitora ili ako uzrok angioedema nije bio poznat ili je naslijeđen.
- trudni ste dulje od 3 mjeseca. Bolje je i u ranoj trudnoći izbjegavati Aqumeldi – (pogledajte dio 2. „Trudnoća, dojenje i plodnost”).

- imate dijabetes ili smanjenu funkciju bubrega te se liječite lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren (pogledajte dio 2. „Drugi lijekovi i Aqumeldi”).
- uzimali ste ili trenutačno uzimate sakubitril/valsartan, lijek koji se koristi za liječenje vrste dugotrajnog (kroničnog) zatajenja srca, s obzirom na povećani rizik od angioedema. Prije uzimanja lijeka Aqumeldi pričekajte da prođe najmanje 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana.
- imate tešku bolest bubrega.

Ako niste sigurni, prije uzimanja lijeka Aqumeldi razgovarajte sa svojim liječnikom ili liječnikom svojeg djeteta ili ljekarnikom.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se liječniku prije uzimanja lijeka Aqumeldi ako Vi ili Vaše dijete:

- imate srčani problem koji se naziva opstrukcijom valvularnog ili izlaznog trakta lijevog ventrikula ili kardiogeni šok.
- imate stanje koje zahvaća krvne žile u mozgu (npr. stenozu, trombozu, embolizam, krvarenje).
- imate kolagensku vaskularnu bolest (stanja koja uzrokuju dugotrajnu upalu u vezivnim tkivima, odnosno tkivima koja povezuju Vaše kosti, mišiće i ligamente).
- primite terapiju imunosupresivima (za smanjivanje imunosnog odgovora organizma), terapiju alopurinolom (za snižavanje razina mokraćne kiseline) ili prokainamidom (za liječenje poremećaja srčanog ritma). U tim slučajevima enalapril može povećati rizik od niskih razina neutrofila (neutropenije), vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije, vrlo niskih razina vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju granulociti (agranulocitoza) i važne su za borbu protiv infekcije, niskih razina trombocita u krvi (trombocitopenija), što može dovesti do krvarenja i modrica te niskih razina crvenih krvnih stanica (anemija), što može uzrokovati umor i blijedu kožu (pogledajte dio 2. „Drugi lijekovi i Aqumeldi”).
- ste ikada imali alergijsku reakciju na ACE inhibitore, uz oticanje lica, usana, jezika ili grla s poteškoćama pri gutanju ili disanju (angioedem). Angioedem može nastati u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lijekom Aqumeldi. U slučaju pojave simptoma terapiju lijekom Aqumeldi treba prekinuti i odmah potražiti pomoć liječnika. Imajte na umu da su bolesnici crne rase izloženi povećanom riziku od tih vrsta reakcija na ACE inhibitore (lijekovi koji djeluju kao Aqumeldi). Rizik od angioedema može biti povećan u bolesnika koji uzimaju druge lijekove (pogledajte dio 2. „Drugi lijekovi i Aqumeldi”).
- imate problema s bubrezima (uključujući presađivanje bubrega), šećernu bolest, dehidraciju, iznenadno pogoršanje zatajenja srca, nakupljanje kiseline u organizmu ili upotrebljavate diuretike („tablete za izbacivanje vode”) koji održavaju količinu kalija u krvi (kao što su spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid) ili nadomjeske koji sadrže kalij ili lijekove za koje je poznato da povećavaju razinu kalija u krvi (kao što su heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol). Te situacije mogu dovesti do visokih razina kalija u krvi (hiperkalijemije) koja može uzrokovati umor, slabost mišića, mučninu i poremećaje srčanog ritma. Vaš ili djetetov liječnik možda će morati prilagoditi dozu lijeka Aqumeldi ili redovito provjeravati količinu kalija u krvi (pogledajte dio 2. „Drugi lijekovi i Aqumeldi”).
- imate problema s arterijama bubrega, jer to može povećati rizik od niskog krvnog tlaka ili neispravnog funkcioniranja bubrega.
- nedavno ste obilno povraćali ili ste imali jak proljev.
- imate šećernu bolest. Potrebno je provjeravati je li razina glukoze u krvi niska, posebno tijekom prvog mjeseca liječenja. Razina kalija u krvi također može biti povećana.
- idete na dijalizu, jer će možda trebati promijeniti dozu lijeka Aqumeldi.
- imate nizak krvni tlak (može se manifestirati kao nesvjestica ili omaglica, osobito kada stojite).
- uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka: blokator angiotenzin II receptora (ARB) (poznati i kao sartani, primjerice valsartan, telmisartan, irbesartan) jer oni mogu povećati rizik od niskog krvnog tlaka, visoke razine kalija u krvi i problema s bubrezima (pogledajte dio 2. „Drugi lijekovi i Aqumeldi”).
- mlađe je od mjesec dana i ima problema s jetrom ili žuticu (žutilo kože i bjeloočnice).
- mlađe je od mjesec dana, jer su vrlo mala djeca izložena većem riziku od problema s niskim krvnim tlakom, problema s bubrezima i visokom razinom kalija u krvi.

Vaš liječnik može redovito provjeravati Vašu ili djetetovu funkciju bubrega, Vaš ili djetetov krvni tlak i Vašu ili djetetovu razinu elektrolita (npr. kalija) u krvi.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od navedenoga na Vas ili Vaše dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije primjene lijeka Aquameldi.

#### **Ako se Vi ili Vaše dijete uskoro trebate podvrgnuti medicinskom postupku**

Obavijestite liječnika da Vi ili Vaše dijete uzimate lijek Aquameldi u slučaju da ćete Vi ili Vaše dijete uskoro biti izloženi bilo kojem od sljedećih postupaka:

- bilo kojem kirurškom zahvatu ili lijeku za umrtvljivanje osjeta (anestetiku) (čak i kod stomatologa).
- desenzibilizaciji kao terapiji za alergiju, na primjer pčelinjim ili osinjim otrovom (otrovom opnokrila).
- liječenju za uklanjanje kolesterola iz krvi pod nazivom LDL-afereza.

Ako se bilo što od navedenog primjenjuje na Vas ili Vaše dijete, prije postupka razgovarajte sa svojim ili djetetovim liječnikom ili stomatologom.

#### **Drugi lijekovi i Aquameldi**

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koji se dobivaju bez recepta. To uključuje biljne lijekove. Liječnik će možda morati promijeniti Vašu dozu ili dozu Vašeg djeteta i/ili poduzeti druge mjere opreza.

Uzimanje lijeka Aquameldi zajedno sa sljedećim lijekovima može utjecati na način djelovanja lijeka Aquameldi ili navedenih lijekova ili može povećati rizik od nuspojava:

- **antihipertenzivima**, lijekovima za snižavanje krvnog tlaka (različite vrste navedene su u nastavku):
  - blokatori angiotenzin II receptora (ARB), koji se ponekad nazivaju sartanima (npr. losartan, valsartan)
  - aliskiren
  - beta-blokatori (npr. atenolol, propranolol)
  - diuretici (lijekovi koji povećavaju stvaranje mokraće) (npr. furosemid, klorotiazid)
  - vazodilatatori (lijekovi za otvaranje (širenje) krvnih žila) (npr. nitroglicerina, izosorbidmononitrat)
  - inhibitori neprilizina (npr. sakubitril, racekadotril).Rizik od angioedema (oticanje lica, usana, jezika ili grla s poteškoćama pri gutanju ili disanju) može se povećati pri primjeni tih lijekova (pogledajte u dijelu 2. „Nemojte uzimati lijek Aquameldi ako Vi ili Vaše dijete”).
- **lijekovima koji čuvaju kalij**, lijekovima za povećanje razine kalija u krvi koji mogu uzrokovati previsoku razinu kalija (različite vrste navedene su u nastavku):
  - nadomjesci kalija i nadomjesci soli
  - diuretici koji štede kalij (lijekovi koji povećavaju stvaranje mokraće) (npr. spironolakton, amilorid)
  - antibiotici koji se upotrebljavaju za liječenje bakterijskih infekcija (npr. trimetoprim i kotrimoksazol)
  - heparin koji se koristi za razrjeđivanje krvi i sprječavanje ugrušaka.
- **litijem**, lijekom za liječenje depresije.
- **tricikličkim antidepressivima** koji se koriste za liječenje depresije (npr. amitriptilin).
- **antipsihoticima**, lijekovima za liječenje problema s mentalnim zdravljem.
- **lijekovima protiv kašlja i prehlade te lijekovima za smanjenje tjelesne težine** (npr. pseudoefedrin, amfetamin).
- **zlatom**, koje se koristi za liječenje boli ili artritisa.
- **antidiabetičkim lijekovima, uključujući inzulin i vildagliptin**, koji se koriste za smanjenje šećera u krvi.

- **nesteroidnim protuupalnim lijekovima** (NSAID-ovima), lijekovima za smanjenje upale i ublažavanje boli (različite vrste navedene su u nastavku):
  - selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitori, primjerice ibuprofen)
  - acetilsalicilatna kiselina (aspirin).
- **lijekovima protiv odbacivanja presađaka** koji se primjenjuju za sprječavanje odbacivanja presađenih organa (npr. ciklosporin, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od navedenoga na Vas ili Vaše dijete, prije primjene lijeka Aqumeldi obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **Aqumeldi s hranom, pićem i alkoholom**

Vi ili Vaše dijete ne smijete piti alkohol tijekom uzimanja lijeka Aqumeldi. Alkohol može uzrokovati prevelik pad krvnog tlaka, a Vi ili Vaše dijete možete osjetiti omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu.

#### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Morate obavijestiti svojeg liječnika ako mislite da ste Vi ili Vaše dijete trudni (ili biste mogli zatrudnjeti). Vaš će liječnik obično savjetovati prestanak uzimanja lijeka Aqumeldi prije trudnoće ili čim sazna za trudnoću te će savjetovati uzimanje drugog lijeka umjesto lijeka Aqumeldi.

Aqumeldi se ne preporučuje u ranoj trudnoći i ne smije se uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca jer može prouzročiti ozbiljnu štetu djetetu ako se koristi nakon trećeg mjeseca trudnoće (pogledajte u dijelu 2. „Nemojte uzimati lijek Aqumeldi ako Vi ili Vaše dijete”).

Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, morate upotrebljavati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i do tjedan dana nakon liječenja.

#### Dojenje

Obavijestite svojeg liječnika ako dojite ili planirate započeti dojenje i razgovarajte o tome trebate li prekinuti dojenje ili uzimanje lijeka Aqumeldi.

#### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Zbog uzimanja lijeka Aqumeldi možete se Vi ili Vaše dijete osjećati pospano ili to može utjecati na koncentraciju i koordinaciju. To može utjecati na obavljanje poslova koji zahtijevaju određene vještine, kao što su upravljanje vozilima, vožnja bicikla ili rad sa strojevima.

#### **Aqumeldi sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako uzimati Aqumeldi**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš ili djetetov liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Dozu će preporučiti Vaš ili djetetov liječnik, a ona će ovisiti o Vašoj ili tjelesnoj težini Vašeg djeteta te o tome kako Vaše dijete odgovara na liječenje.

- Preporučena početna doza iznosi do 2 mg kao jedna doza.
- Preporučena doza održavanja iznosi od 1 mg do 20 mg jednom na dan.

Liječnik Vašeg djeteta savjetovat će Vam kada treba povećati dozu na temelju krvnog tlaka, razine kalija u krvi i funkcije bubrega Vašeg djeteta.

## UPUTE ZA UPORABU

### **Pažljivo pročitajte prije uporabe raspadljive(ih) tablete(a) za usta.**

Aqumeldi treba uzimati samo kroz usta. To je raspadljiva tableta za usta, što znači da se otapa u ustima ili u vodi. Tableta se može uzimati uz obrok ili bez njega.

1. Zbog male veličine tableta, upotrijebite dozirnu žličicu koja se nalazi u pakiranju kako biste iz boce izvadili potreban broj raspadljivih tableta za usta. Izbjegavajte dodirivanje tableta rukama koliko god je to moguće.
2. Raspadljivu(e) tabletu(e) za usta stavite na jezik ili u prostor između desni i obraza (usna šupljina) i ostavite da se rasprši.
3. Raspadljive tablete za usta nemojte drobiti.

Ako je doza koju je propisao liječnik manja od 0,25 mg, ona se može se postići na sljedeći način:

1. Jednu raspadljivu tabletu za usta u dozi od 0,25 mg stavite u oralnu štrcaljku od 10 ml kako bi se raspršila.
2. Izvucite 10 ml svježe vode iz slavine u štrcaljku (do oznake od 10 ml). U djece mlađe od šest mjeseci treba upotrebljavati sterilnu vodu.
3. Pažljivo okrećite štrcaljku 3 minute sve dok se raspadljiva tableta za usta cijela ne rasprši.
4. Nastat će koncentracija od 0,025 mg/ml enalaprilmaleata.
5. 1 ml dobivene otopine sadržavat će 0,025 mg enalapрила, a 4 ml sadržavat će 0,1 mg enalapрила.
6. Zatim potreban volumen disperzije odmah treba dati bolesniku. Nemojte čuvati disperziju u oralnoj štrcaljki.

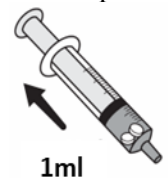
Ako Vi ili Vaše dijete primete lijek putem cjevčice za hranjenje, potrebno je slijediti sljedeći postupak:

1. Uklonite klip iz štrcaljke koju koristite s cjevčicom za hranjenje (štrcaljka nije priložena) i stavite potreban broj raspadljivih tableta za usta u spremnik štrcaljke.

Napomena: u 1 ml moguće je u svakom trenutku raspršiti najviše četiri raspadljive tablete za usta; možda će biti potrebno ponoviti taj postupak kako bi se postigla preporučena doza.



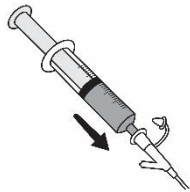
2. Vratite klip i izvucite 1 ml svježe vode iz slavine. U djece mlađe od šest mjeseci treba upotrebljavati sterilnu vodu.



3. Stavite kapicu na štrcaljku i pažljivo je okrećite ili miješajte 3 minute kako bi se raspadljive tablete za usta raspršile.



4. Uklonite kapicu i dozu primijenite kroz cjevčicu za hranjenje.



5. Nakon primjene lijeka cjevčicu za hranjenje isperite s barem 3 ml vode.

Odmah dajte otopinu sebi ili svom djetetu. Otopinu nemojte čuvati.

Utvrđeno je da su standardne cjevčice za hranjenje (od poliuretana, polivinilklorida i silikona) prikladne za primjenu s ovim lijekom.

#### **Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka Aqumeldi nego što ste trebali**

Nemojte davati više lijeka nego što Vam to kaže Vaš ili djetetov liječnik. Ako ste Vi ili Vaše dijete progutali više tableta nego što je propisao liječnik, odmah se obratite najbližem bolničkom odjelu za hitne slučajeve ili liječniku. Sa sobom ponesite pakiranje lijeka.

Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su pad krvnog tlaka (znakovi mogu uključivati omaglicu ili ošamućenost) i stanje gotovo potpunog odsustva svijesti (stupor). Drugi simptomi mogu uključivati snažne i brze otkucaje srca, ubrzan puls, tjeskobu, kašalj, zatajenje bubrega i brzo disanje.

#### **Ako ste Vi ili Vaše dijete zaboravili uzeti Aqumeldi**

Ako ste Vi ili Vaše dijete zaboravili uzeti Aqumeldi, preskočite propuštenu dozu.

Uzmite iduću dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati Aqumeldi**

Nemojte prestati davati lijek Aqumeldi osim ako Vam to kaže Vaš liječnik ili liječnik Vašeg djeteta.

U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se Vašem ili djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**U odraslih bolesnika prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave. Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju od tih nuspojava, prestanite uzimati lijek i potražite hitnu medicinsku pomoć:**

- Oticanje usana, očiju, usne šupljine ili grla koje može izazvati poteškoće pri disanju ili gutanju (angioedem) – često
- Poremećaji krvi, uključujući promjene u vrijednostima krvi kao što su manji broj bijelih i crvenih krvnih stanica, niža razina hemoglobina, manji broj trombocita u krvi – manje često
- Srčani udar (do njega može doći zbog vrlo niskog krvnog tlaka u određenih visokorizičnih bolesnika, uključujući one koji imaju problema s protokom krvi u srcu ili mozgu) – manje često
- Moždani udar (do njega može doći zbog vrlo niskog krvnog tlaka u visokorizičnih bolesnika) – manje često
- Poremećaji krvi (depresija koštane srži), uključujući promjene u vrijednostima krvi, kao što su manji broj bijelih krvnih stanica (neutropenija), manji broj trombocita u krvi (trombocitopenija), niže razine hemoglobina, niže razine hematokrita, pancitopenija, agranulocitoza – rijetko

- Teške kožne reakcije s crvenilom i ljuškanjem kože, mjehurićima ili otvorenim ranama (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) – rijetko
- Iznenadni, neočekivani osip ili peckanje, crvenilo ili ljuštenje kože – rijetko
- Koštana srž prestaje proizvoditi nove krvne stanice, što uzrokuje umor, smanjenu sposobnost borbe protiv infekcije i nekontrolirano krvarenje (aplastična anemija) – rijetko
- Upala jetre, bolest jetre, povišene vrijednosti jetrenih enzima ili bilirubina (utvrđeno pretragama), žutica (žutilo kože i/ili očiju) – rijetko

#### **Nuspojave zabilježene kod djece koja uzimaju lijek Aquameldi zbog zatajenja srca:**

##### ***Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)***

- osjećaj omaglice, nizak krvni tlak (posturalna omaglica)
- kašalj
- povraćanje
- visoke razine kalija (hiperkalijemija), izmjerene u krvi
- blago povećanje proteina albumina u mokraći (mikroalbuminurija)

Kada Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Aquameldi, možda ćete osjetiti omaglicu. To se događa zbog pada krvnog tlaka. Ako se to dogodi, pomoći će ako legnete. Obratite se svojem ili djetetovom liječniku.

#### **Ostale moguće nuspojave uočene u odraslih osoba koje uzimaju enalapril uključuju:**

##### ***Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)***

- osjećaj omaglice
- osjećaj slabosti (astenija)
- mučnina
- zamućen vid
- kašalj

##### ***Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)***

- proljev
- bol u trbuhu
- povraćanje
- osip
- glavobolja
- nesvjestica (sinkopa)
- nizak krvni tlak
- promjene srčanog ritma
- ubrzani otkucaji srca
- angina
- bol u prsnoj koži
- umor (iscrpljenost)
- depresija
- povećana razina kalija (hiperkalijemija), utvrđeno krvnim pretragama
- povećane razine kreatinina (povećanje kreatinina u serumu), utvrđeno krvnim pretragama
- neuobičajeni gubitak albumina u mokraći (mikroalbuminurija), utvrđeno analizom mokraće
- promjena osjeta okusa
- nedostatak zraka (zaduha)

##### ***Manje često (mogu se javiti u do 1 od 100 osoba)***

- probavne smetnje
- zatvor
- gubitak teka (anoreksija)
- spori prolazak hrane kroz crijeva
- upala gušterače
- nadraženi želudac (želučana iritacija)



- suha usta
- čir
- oštećena funkcija bubrega
- zatajenje bubrega
- curenje nosa
- promuklost
- grlobolja
- brzi ili neujednačeni otkucaji srca (osjećaj lupanja srca)
- prekomjerna razgradnja crvenih krvnih stanica koja uzrokuje umor i blijedu kožu (hemolitička anemija)
- smetenost
- nesanica
- pospanost
- nervoza
- osjećaj bockanja kože ili obamrlost
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- zvonjava u ušima (tinitus)
- astma
- stezanje u prsnoj koži povezano s astmom (bronhospazam)
- pojačano znojenje
- svrbež
- koprivnjača
- gubitak kose
- grčevi u mišićima
- navala crvenila
- nizak krvni tlak pri ustajanju (posturalna hipotenzija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- vrućica
- erektilna disfunkcija (impotencija)
- visoka razina proteina u mokraći (utvrđeno pretragama)
- niska razina šećera u krvi
- niska razina natrija (hiponatrijemija), izmjerena u krvi
- visoka razina ureje izmjerena u krvi

***Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)***

- kvržice na koži ispunjene tekućinom (pemfigus)
- zatajenje (otkazivanje) jetre
- kolestaza (problemi s protokom žuči)
- povećane vrijednosti jetrenih enzima
- Raynaudov fenomen, kada šake i stopala mogu postati vrlo hladni i blijedi zbog slabog protoka krvi
- autoimune bolesti
- čudni snovi
- problemi sa spavanjem
- nakupljanje tekućine ili drugih tvari u plućima (vidljivo na rendgenskim snimkama)
- upala nosa
- upala pluća uzrokovana nakupljanjem krvnih stanica što dovodi do poteškoća pri disanju (eozinofilna upala pluća)
- upala usne šupljine (stomatitis)
- upala jezika (glositis)
- rane u usnoj šupljini (aftozna ulceracija)
- smanjeno stvaranje mokraće
- poremećaj kože uzrokovan alergijskom reakcijom ili infekcijom (multiformni eritem)
- povećane dojke kod muškaraca
- otečene žlijezde u vratu, pazusima ili preponama
- oticanje šaka, stopala ili gležnjeva

***Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)***

- Oticanje u crijevu (crijevni angioedem)

***Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)***

- Prekomjerna proizvodnja antidiuretskog hormona, hormona koji pomaže bubrezima kontrolirati količinu vode koju tijelo gubi mokraćom, što uzrokuje zadržavanje tekućine koje dovodi do slabosti, umora ili smetenosti (SIADH).
- Teške kožne reakcije. Prijavljen je kompleks simptoma koji može uključivati neke ili sve sljedeće simptome: vrućicu, upalu krvnih žila (serozitis/vaskulitis), bol u mišićima (mijalgiju/miozitis), bol u zglobovima (artralgiju/artritis). Mogu se javiti osip, osjetljivost na sunčevu svjetlost i UV zračenje ili druge kožne manifestacije.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti Vašeg ili djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Aqumeldi**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Aqumeldi sadrži**

- Djelatna tvar je enalaprilmaleat.
- Ostale pomoćne tvari su: manitol (E421), kros повідон, poli(vinilacetat), повідон, natrijev laurilsulfat (pogledajte dio 2. „Aqumeldi sadrži natrij”), natrijev stearilfumarat, silicijev dioksid, koloidni, bezvodni – (samo 0,25 mg raspadljiva tableta za usta), žuti željezov oksid (E172) – (samo 1 mg raspadljiva tableta za usta).

### **Kako Aqumeldi izgleda i sadržaj pakiranja**

Aqumeldi 0,25 mg raspadljive tablete za usta su bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera 2 mm. Aqumeldi 1 mg raspadljive tablete za usta žućkaste su do žute, okrugle, bikonveksne tablete promjera 2 mm.

Obje jačine isporučuju se u plastičnoj boci s plastičnim zatvaračem sigurnim za djecu i s evidencijom otvaranja u kartonskoj kutiji. Svaka kutija sadrži jednu bocu i jednu plavu dozirnu žličicu.

Dostupna pakiranja od 0,25 mg i 1 mg sadrže 50, 100 ili 200 raspadljivih tableta za usta po boci. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kad se boca prvi put otvara, potrebno je slomiti prsten:

- Bocu čvrsto primite jednom rukom.
- Drugom rukom: čvrsto potisnuti prema dolje i odvrnuti zatvarač u smjeru suprotnom od smjera kazaljke na satu.
- Nastavite okretati dok se prsten ne slomi.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Pharbil Waltrop GmbH  
Im Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Njemačka

**Ova je uputa zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

---