

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AQUMELDI 0,25 mg burnoje disperguojamos tabletės

AQUMELDI 1 mg burnoje disperguojamos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

AQUMELDI 0,25 mg burnoje disperguojamos tabletės

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 0,25 mg enalaprilio maleato.

AQUMELDI 1 mg burnoje disperguojamos tabletės

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 1 mg enalaprilio maleato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Burnoje disperguojama tabletė.

AQUMELDI 0,25 mg burnoje disperguojamos tabletės

Baltos, apvalios, abipus išgaubtos, 2 mm skersmens burnoje disperguojamos tabletės.

AQUMELDI 1 mg burnoje disperguojamos tabletės

Nuo gelsvos iki geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, 2 mm skersmens burnoje disperguojamos tabletės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

AQUMELDI skirtas širdies nepakankamumui gydyti vaikams nuo gimimo iki mažiau nei 18 metų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą AQUMELDI turi pradėti gydytojas, turintis širdies nepakankamumu sergančių vaikų gydymo patirties.

Dozavimas

Pradinė / bandomoji dozė

0,01–0,04 mg/kg (ne daugiau kaip 2 mg) viena pirminė dozė.

- Prieš skiriant bandomąją dozę, reikia patikrinti kraujospūdį ir inkstų veiklą. Jeigu sistolinis kraujospūdis (SKS) nesiekia 5-ojo procentilio arba kreatinino kiekis viršija atitinkamo amžiaus normą, enalaprilio vartoti negalima.
- Nestabilios būklės pacientams ir jaunesniems nei 30 metų kūdikiams skirtina bandomoji dozė turi būti apatinėje intervalo dalyje.
- Po pirminės dozės suvartojimo kraujospūdį reikia tikrinti kas 1–2 valandas. Jeigu SKS nesiekia 5-ojo procentilio, reikia nutraukti gydymą enalaprilium ir taikyti atitinkamas klinikinės priežiūros priemones.

Tikslinė / palaikomoji dozė

0,15–0,3 mg/kg (ne daugiau kaip 20 mg) per parą, paros dozę suvartojant visą iš karto arba ją padalijus į dvi dalis, praėjus 8 valandoms nuo bandomosios dozės suvartojimo.

Vaistinio preparato dozę reikia pritaikyti individualiai, atsižvelgiant į jos poveikį kraujospūdžiui, kreatinino bei kalio kiekiui serume.

- Jeigu sistolinis kraujospūdis siekia arba viršija 5-ąjį procentilį, o kreatinino kiekis serume ne daugiau kaip 1,5 karto viršija pradinį rodiklį, reikia apsvarstyti galimybę enalaprilio dozę didinti.
- Jeigu SKS nesiekia 5-ojo procentilio, o kreatinino kiekis serume daugiau kaip 2 kartus viršija pradinį rodiklį, gydymą enalaprilium reikia nutraukti.
- Jeigu sistolinis kraujospūdis nesiekia 5-ojo procentilio, o kreatinino kiekis serume yra nuo 1,5 iki 2 kartų didesnis už pradinį rodiklį, enalaprilio dozę reikia mažinti.
- Jeigu SKS atitinka arba viršija 5-ąjį procentilį, o kreatinino kiekis serume daugiau kaip 2 kartus viršija pradinį rodiklį, enalaprilio dozę reikia mažinti.
- Jeigu SKS atitinka arba viršija 5-ąjį procentilį, o kreatinino kiekis serume yra nuo 1,5 iki 2 kartų didesnis už pradinį rodiklį, reikia tęsti gydymą tokia pačia enalaprilio doze.

Bet kuriame etape, jeigu kalio kiekis kraujyje yra $\geq 5,5$ mmol/l, reikia laikinai nutraukti gydymą enalaprilium. Kalio kiekiui kraujyje normalizavusis, reikia atnaujinti gydymą tokia pat arba mažesne enalaprilio doze. Pasikartojus hiperkalemijai, pakartokite pirmiau nurodytus žingsnius ir atnaujinkite gydymą mažesne doze. Jeigu, nepaisant vaistinio preparato dozės sumažinimo kelis kartus, kalio kiekis kraujyje vėl padidėja iki daugiau nei 5,5 mmol/l, gydymą enalaprilium nutraukite.

Praleidus AQUMELDI dozę, kita vaistinio preparato dozė turi būti vartojama taip, kaip įprastai. Negalima pacientui duoti dvigubos vaistinio preparato dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų veikla

Gydant pacientus, kurių inkstų veikla sutrikusi, reikia laikytis specialių atsargumo priemonių (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

- Enalaprilio draudžiama skirti vaikams, kurių glomerulų filtracijos greitis (GFG) yra < 30 ml/min/1,73 m² (žr. 4.3 skyrių).
- $GFG \geq 50$ ml/min/1,73 m²: dozės koreguoti nereikia.
- $GFG \geq 30$ – < 50 ml/min/1,73 m²: gydymą reikia pradėti nuo 50 % vienos dozės ir vaistinis preparatas turi būti vartojamas kas 12 valandų.
- Dializės atveju: gydymą reikia pradėti nuo 25 % vienos įprastos dozės ir vaistinis preparatas turi būti vartojamas kas 12 valandų.

Atsižvelgiant į poveikį, vaistinio preparato dozę reikia didinti iki kuo didesnės toleruojamos dozės. Atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, kreatinino ir kalio koncentraciją reikia tikrinti praėjus ne daugiau kaip 2 savaitėms nuo gydymo pradžios, o vėliau – ne rečiau kaip kartą per metus.

Sutrikusi kepenų veikla

Duomenų apie gydymo šiuo vaistiniu preparatu poveikį vaikams, kurių kepenų veikla sutrikusi, nėra. Manoma, kad koreguoti vaistinio preparato dozės nebūtina, tačiau enalaprilu gydant tokius vaikus, būtina atidžiai stebėti jų būklę. Gydyti jaunesnius nei 1 mėnesio amžiaus vaikus, kurių kepenų veikla sutrikusi, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Jaunesni nei 30 parų vaikai

Gydant jaunesnius nei 30 parų vaikus, būtina atidžiai stebėti jų būklę, įskaitant kraujospūdį, kalio kiekį serume ir inkstų veiklą.

Vartojimo metodas

Vartoti tik per burną. Tabletę dedama ant liežuvio arba į žando vidų ir ten paliekama, kol ištirps.

AQUMELDI galima vartoti pavalgius arba nevalgius.

Nurodymai, kaip suduoti vaistą pacientui, kai pradinė dozė mažesnė nei 0,25 mg ir kai vaistinį preparatą reikia suleisti per maitinimo zondą, pateikti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba bet kuriam kitam angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriui.
- Praeityje pacientui buvo pasireiškusi angioneurozinė edema, susijusi su anksčiau taikyta AKF inhibitorių terapija.
- Paveldima arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu arba inkstų nepakankamumu (GFG < 60 ml/min/1,73 m²), draudžiama vartoti AQUMELDI kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Dėl padidėjusios angioneurozinės edemos rizikos šio vaistinio preparato draudžiama vartoti kartu su sakubitrilo ir valsartano deriniu (vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra neprilizino inhibitoriaus). AQUMELDI draudžiama vartoti 36 valandas nuo perėjimo prie gydymo sakubitrilo ir alsartano deriniu arba perėjus nuo gydymo šiuo vaistinių preparatų deriniu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Vaikai, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų veiklos sutrikimas (GFG < 30 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Simptominė hipotenzija

Pacientams, kuriems buvo diagnozuotas širdies nepakankamumas su susijusiu inkstų nepakankamumu arba be jo, nustatyta simptominės hipotenzijos atvejų. Tokia eiga labiau tikėtina tiems pacientams, kuriems diagnozuotas sunkesnis širdies nepakankamumas, kurie dėl to vartoja didesnes kilpinių diuretikų dozes ir kuriems dėl to išsivysto hiponatremija arba funkcinis inkstų nepakankamumas. Tokių pacientų gydymas turi būti pradedamas prižiūrint gydytojui. Kaskart keičiant AQUMELDI ir (arba) diuretikų dozę, reikia atidžiai stebėti paciento būklę. Panašių priemonių reikia imtis gydant pacientus, sergančius išemine širdies ar smegenų kraujagyslių liga, kuriems dėl pernelyg didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali įvykti miokardo arba smegenų infarktas.

Vartojant AQUMELDI, kai kuriems širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, kurių kraujospūdis normalus arba sumažėjęs, sisteminis kraujospūdis gali dar labiau sumažėti. Tai

numatomas poveikis ir paprastai dėl jo nereikia nutraukti gydymo. Pasireiškus simptominei hipotenzijai, gali tekti sumažinti diuretikų ir (arba) AQUMELDI dozę ir (arba) nutraukti jų vartojimą.

Išsivysčius hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir, jei reikia, sulašinti į veną natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Laikinas hipotenzinis atsakas nelaikomas kontraindikacija vartoti tolesnes vaistinio preparato dozes, kurias paprastai galima vartoti be jokių kliūčių, kai, padidinus kraujo tūrį, padidėja kraujospūdis.

Aortos arba dviburio vožtuvo stenozė / hipertrofinė kardiomiopatija

Kaip ir visų kitų vazodilatatorių atveju, AKF inhibitorius reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems diagnozuota kairiojo skilvelio vožtuvo ir išstūmimo trakto obstrukcija, taip pat jų reikia vengti esant kardiogeniniam šokui ir hemodinamiškai reikšmingai obstrukcijai.

Sutrikusi inkstų veikla

Gauta pranešimų apie vartojant enalaprilį nustatytus inkstų nepakankamumo atvejus; daugiausia jis buvo nustatomas pacientams, kuriems buvo diagnozuotas sunkus širdies nepakankamumas arba pagrindinė inkstų liga, įskaitant inkstų arterijos stenozę. Jeigu su enalaprilio terapija susijęs inkstų nepakankamumas nustatomas greitai ir tinkamai gydomas, paprastai jis yra grįžtamas (žr. 4.8 skyrių).

Kai kuriems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo nustatyta akivaizdžios inkstų ligos, enalaprilį vartojant kartu su diuretikais, padidėjo šlapalo ir kreatinino kiekis kraujyje. Tokiu atveju gali prireikti sumažinti enalaprilio dozę ir (arba) nutraukti diuretikų vartojimą (žr. 4.2 skyrių). Dėl to gali padidėti inkstų arterijos stenozės rizika (žr. toliau pateiktą informaciją apie renovaskulinę hipertenziją).

Renovaskulinė hipertenzija

Pacientus, kuriems diagnozuota abiejų inkstų arterijos stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė, gydant AKF inhibitoriais, kyla didesnė hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo rizika. Inkstų veikla gali sutrikti ir nedaug pasikeitus kreatinino kiekiui serume. Tokių pacientų gydymą reikia pradėti atidžiai prižiūrint gydytojui, pradedant nuo mažų dozių, jas atidžiai titruojant ir stebint inkstų veiklą.

Inkstų persodinimas

Patirties, susijusios su AQUMELDI skyrimu pacientams, kuriems neseniai persodintas inkstas, nėra. Todėl gydyti tokius pacientus AQUMELDI nerekomenduojama.

Kepenų nepakankamumas

Nustatyta keletas retų atvejų, kai AKF inhibitoriai buvo susiję su sindromu, kuris prasideda cholestazine gelta arba hepatitu ir išsivysto iki fulminantinės kepenų nekrozės ir (kartais) mirties. Šio sindromo mechanizmas neištirtas. Išsivysčius geltai arba labai padidėjus kepenų fermentų aktyvumui, reikia nutraukti AKF inhibitorius vartojančių pacientų gydymą AKF inhibitoriais ir imtis atitinkamų medicininių tolesnio stebėjimo priemonių.

Neutropenija / agranulocitozė

Gauta pranešimų apie pacientams, vartojantiems AKF inhibitorius, išsivysčiusią neutropeniją ir (arba) agranulocitozę, trombocitopeniją ir anemiją. Pacientams, kurių inkstų veikla nesutrikusi ir kuriems nenustatyta kitų komplikuojančių veiksnių, neutropenija pasireiškia retai. Enalaprilį reikia itin atsargiai skirti pacientams, kurie serga kolageno (kraujagyslių) liga, kuriems taikomas gydymas imunosupresantais, alopurinoliu ar prokainamidu arba nustatytas šių komplikuojančių veiksnių derinys, ypač jei jiems jau diagnozuota inkstų veiklos sutrikimų. Kai kurie iš tokių pacientų susirgo rimtomis infekcijomis, kurios keliais atvejais nereagavo į intensyvią antibiotikų terapiją. Tokius

pacientus gydant enalaprilu, rekomenduojama periodiškai tikrinti baltųjų kraujo ląstelių kiekį. Pacientams reikia pasakyti, kad jie turi pranešti apie bet kokius infekcijos požymius.

Padidėjęs jautrumas / angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie AKF inhibitoriais, įskaitant enalaprilį, gydomiems pacientams pasireiškusią veido, galūnių, lūpų, liežuvio, balsaskylės ir (arba) gerklų angioneurozinę edemą. Tai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo laikotarpio metu. Tokiais atvejais būtina nedelsiant nutraukti AQUMELDI vartojimą ir taikyti atitinkamas stebėjimo priemones, siekiant prieš išleidžiant pacientą įsitikinti, kad tie simptomai visiškai išnyko. Net ir tais atvejais, kai patinsta tik liežuvis, nesant kvėpavimo sutrikimo, pacientą gali tekti stebėti ilgesnį laiką, nes jam gali nepakakti gydymo antihistamininiais vaistinėmis preparatais ir kortikosteroidais.

Labai retai gaunama pranešimų apie mirties nuo angioneurozinės edemos atvejus, susijusius su gerklų arba liežuvio edema. Pacientams, kuriems patinsta liežuvis, balsaskylė ar gerklės, gali pasireikšti kvėpavimo takų obstrukcija, ypač tiems, kuriems praeityje buvo atlikta kvėpavimo takų operacija. Esant liežuvio, balsaskylės ar gerklų patinimui, kuris gali sukelti kvėpavimo takų obstrukciją, reikia nedelsiant pradėti taikyti atitinkamą gydymą, pvz., atlikti 1:1 000 epinefrino tirpalo poodinę injekciją ir (arba) imtis priemonių, kad kvėpavimo takai būtų atviri.

Remiantis pranešimais, juodosios rasės pacientams, vartojantiems AKF inhibitorius, angioneurozinė edema pasireiškia dažniau nei kitų rasių pacientams.

Pacientams, kuriems praeityje pasireiškė su gydymu AKF inhibitoriais nesusijusi angioneurozinė edema, vartojant AKF inhibitorių gali kilti didesnė angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.3 skyrių).

Reikia imtis atsargumo priemonių, pacientams, kurie jau vartoja AKF inhibitorių, pradedant vartoti racekadotrilį, mTOR inhibitorius (pvz., sirolimužą, everolimužą, temsirolimužą) ir vildagliptiną.

Pacientams, kuriems tuo pat metu taikomas gydymas AKF inhibitoriumi ir neprilizino inhibitoriumi (pvz., sakubitrilu, racekadotrilu), gali kilti didesnė angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.5 skyrių). Enalaprilio draudžiama vartoti kartu su sakubitrilo ir valsartano deriniu dėl padidėjusios angioneurozinės edemos rizikos (žr. 4.3 skyrių). Sakubitrilo ir valsartano derinio draudžiama pradėti vartoti 36 valandas po paskutinės enalaprilio dozės suvartojimo. Jei gydymas sakubitrilo ir valsartano deriniu nutraukiamas, gydymo enalaprilu draudžiama pradėti 36 valandas nuo paskutinės sakubitrilo ir valsartano derinio dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Anafilaktoidinės reakcijos taikant desensibilizaciją plėviasparnių vabzdžių nuodais

Retais atvejais pacientams, kurie vartoja AKF inhibitorius, atliekant desensibilizaciją plėviasparnių vabzdžių nuodais, pasireiškia gyvybei pavojingos anafilaktoidinės reakcijos. Šių reakcijų pavyko išvengti laikinai nutraukiant AKF inhibitorių terapiją prieš kiekvieną desensibilizacijos procedūrą.

Anafilaktoidinės reakcijos atliekant MTL-ch aferezę

Retais atvejais pacientams, kurie vartoja AKF inhibitorius, atliekant mažo tankio lipoproteinų (MTL-ch) aferezę dekstrano sulfatu, pasireiškia gyvybei pavojingos anafilaktoidinės reakcijos. Šių reakcijų pavyko išvengti laikinai nutraukiant AKF inhibitorių terapiją prieš kiekvieną aferezę.

Pacientai, kuriems atliekama hemodializė

Gauta pranešimų apie anafilaktoidines reakcijas, pasireiškusias pacientams, kuriems buvo atliekama dializė naudojant didelio pralaidumo membranas (pvz., AN 69®) ir kurie tuo pat metu buvo gydomi AKF inhibitoriumi. Gydant šiuos pacientus, reikia įvertinti galimybę naudoti kitų rūšių dializės membranas arba kitos klasės vaistinius preparatus nuo hipertenzijos.

Hipoglikemija

Diabetu sergantiems pacientams, kurie gydomi geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto arba insulinu ir pradeda vartoti AKF inhibitorių, reikia nurodyti atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia hipoglikemija, ypač pirmąjį mėnesį, kai tie vaistiniai preparatai vartojami kartu (žr. 4.5 skyrių).

Kosulys

Gauta pranešimų apie kosulį, pasireiškusį vartojant AKF inhibitorius. Paprastai kosulys yra sausas, ilgalaikis, bet, nutraukus gydymą, praeina. Atliekant diferencinę kosulio diagnozę, reikia atsižvelgti į AKF inhibitoriaus sukeliama kosulio galimybę.

Chirurginė operacija / anestezija

Kai atliekant didelę operaciją arba anesteziją naudojami vaistiniai preparatai, kurie sukelia hipotenziją, enalaprilis slopina angiotenzino II susidarymą dėl kompensuojamojo renino atpalaidavimo mechanizmo. Jeigu pasireiškia hipotenzija ir manoma, kad ją sukėlė šis mechanizmas, ją galima koreguoti padidinant tūrį.

Hiperkalemija

Kai kuriems pacientams, kurie buvo gydomi AKF inhibitoriais, įskaitant enalaprilį, nustatytas padidėjęs kalio kiekis serume. Hiperkalemijos rizikos veiksniai yra šie: pacientai, kuriems diagnozuotas inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos susilpnėjimas, amžius (> 70 metų), cukrinis diabetas, įsiterpantieji reiškiniai, ypač dehidratacija, ūminė širdies nepakankamumo dekomensacija, metabolinė acidozė ir kartu vartojami kalį tausojantieji diuretikai (pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas arba amiloridas), kalio papildai arba druskos pakaitalai su kaliu, arba pacientai, vartojantys kitus vaistinius preparatus, susijusius su kalio kiekio serume didėjimu (pvz., hepariną, vaistinius preparatus su trimetoprimu, kaip antai kotrimoksazolą). Naujagimiams kyla didesnė hiperkalemijos rizika. Vartojant kalio papildus, kalį tausojančiuosius diuretikus, druskos pakaitalus su kaliu arba kitus vaistinius preparatus, dėl kurių gali padidėti kalio kiekis serume, kalio kiekis serume gali labai padidėti, ypač pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi. Hiperkalemija gali sukelti sunkią, kartais mirtiną aritmiją. Nusprendus, kad enalaprilį ir kurį nors iš pirmiau minėtų vaistinių preparatų galima vartoti kartu, juos reikia vartoti atsargiai ir reikia dažnai tikrinti kalio kiekį serume (žr. 4.5 skyrių).

Litis

Ličio ir enalaprilio derinys paprastai nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Renino-angiotenzino-aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Esama įrodymų, kad tuo pat metu vartojant AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius arba aliskireną, didėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų veiklos sutrikimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl slopinti RAAS tuo pat metu vartojant AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius arba aliskireną nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Jeigu dviguba slopinimo terapija laikoma absoliučiai būtina, ji turi būti taikoma tik prižiūrint specialistams ir dažnai atidžiai tikrinant inkstų veiklos rodiklius, elektrolitus ir kraujospūdį. Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Nėštumas

AKF inhibitorių negalima pradėti vartoti nėštumo metu. Išskyrus tuos atvejus, kai būtinas tolesnis gydymas AKF inhibitoriais, pastoti planuojančių pacienčių vartojamus AKF inhibitorius reikia pakeisti kitais vaistiniais preparatais, kurių saugumo charakteristikos nėštumo metu yra ištirtos.

Nustačius nėštumą, gydymą AKF inhibitoriais reikia nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, pradėti gydymą kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Etniniai skirtumai

Kaip ir kitų AKF inhibitorių atveju, nustatyta, kad, palyginti su kitų rasių pacientais, enalaprilis ne toks veiksmingas siekiant sumažinti juodosios rasės pacientų kraujospūdį, galbūt dėl to, kad hipertenzija sergančių juodosios rasės pacientų organizme dažniau nustatoma sumažėjusi renino koncentracija.

Vaikų populiacija

AQUMELDI nerekomenduojama skirti vaikams pagal kitas, o ne širdies nepakankamumo indikacijas. Gydant jaunesnius nei 1 mėnesio amžiaus vaikus, patariama imtis atsargumo priemonių, nes jie gali labai jautriai reaguoti į šį vaistinį preparatą. Klinikinių tyrimų duomenų apie AQUMELDI poveikį jaunesniems nei 1 mėnesio vaikams yra labai nedaug (n=4). Reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia kokių nors nepageidaujamų reiškinių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymių.

Sutrikusi kepenų veikla

Duomenų apie gydymo šiuo vaistu poveikį vaikams, kuriems jau diagnozuota kepenų liga, nėra. Todėl vaikus, kuriems jau nustatyta kepenų veiklos sutrikimų, galima gydyti enalaprilu tik atidžiai stebint jų būklę. Gydyti jaunesnius nei 1 mėnesio amžiaus vaikus, kurių kepenų veikla sutrikusi, nerekomenduojama.

Natris

Kiekvienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Suaugusiųjų ir vaikų populiacijose AQUMELDI sąveikos tyrimų neatlikta. Sąveikos su enalaprilu tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais.

Renino-angiotenzino-aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio vaistinio preparato poveikiu, dvigubas renino-angiotenzino-aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas, tuo pat metu vartojant AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius arba aliskireną, susijęs su dažnesniais nepageidaujamais reiškiniais, pvz., hipotenzija, hiperkalemija ir sutrikusia inkstų funkcija (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kalį tausojantieji diuretikai, kalio papildai ar kiti vaistiniai preparatai, dėl kurių poveikio gali padidėti kalio kiekis serume

AKF inhibitoriai slopina diuretikų sukeltą kalio kiekio mažėjimą. Kalį tausojantieji diuretikai (pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas arba amiloridas), kalio papildai, druskos pakaitalai su kaliumi arba kiti vaistiniai preparatai, kuriuos vartojant gali padidėti kalio kiekis serume (pvz., heparinas, vaistiniai preparatai su trimetoprimu, kaip antai kotrimoksazolas), gali labai padidinti kalio kiekį serume. Nusprendus, kad enalaprilį ir kurį nors iš pirmiau minėtų vaistinių preparatų galima vartoti kartu, juos reikia vartoti atsargiai ir reikia dažnai tikrinti kalio kiekį serume (žr. 4.4 skyrių).

Diuretikai (tiazidas arba kilpiniai diuretikai)

Dėl prieš tai taikyto gydymo didelėmis diuretikų dozėmis, pradedant gydymą enalaprilu, gali sumažėti kraujo tūris ir kilti hipotenzijos rizika (žr. 4.4 skyrių). Hipotenzinį poveikį galima sumažinti

nutraukiant diuretikų vartojimą, padidinant kraujo tūrį ar suvartojamą druskos kiekį arba pradėdant gydymą maža enalaprilio doze.

Vaistai nuo hipertenzijos

Kartu vartojant šiuos vaistinius preparatus, gali sustiprėti enalaprilio hipotenzinis poveikis. Enalaprilį vartojant kartu su nitroglicerinu ir kitais nitratais arba kitais vazodilatatoriais, kraujospūdis gali dar labiau sumažėti.

Litis

Kartu su AKF inhibitoriais vartojant litį, nustatyta grįžtamo ličio koncentracijos serume padidėjimo ir toksinio poveikio atvejų. Tuo pat metu vartojami tiazidų grupės diuretikai gali dar labiau padidinti ličio koncentraciją ir padidinti ličio toksinio poveikio vartojant AKF inhibitorius riziką. Enalaprilio nerekomenduojama vartoti kartu su ličiu, bet nusprendus, kad šis derinys būtinas, reikia atidžiai tikrinti ličio koncentraciją serume (žr. 4.4 skyrių).

Tricikliai antidepresantai / antipsichotikai / anestetikai / narkotikai

Tam tikrus anestezinius vaistinius preparatus, triciklius antidepresantus ir antipsichotikus vartojant kartu su AKF inhibitoriais, gali sumažėti kraujospūdis (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės-2 inhibitorius (COX-2 inhibitorius), gali susilpninti diuretikų ir kitų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos poveikį. Todėl angiotenzino II receptorių antagonistų arba AKF inhibitorių antihipertenzinį poveikį gali susilpninti nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, įskaitant selektyviuosius COX-2 inhibitorius.

Tuo pat metu vartojant NVNU (įskaitant COX-2 inhibitorius) ir angiotenzino II receptorių antagonistus arba AKF inhibitorius, kalio kiekis serume dar labiau padidėja ir dėl to gali sutrikti inkstų veikla. Paprastai toks poveikis yra grįžtamas. Retais atvejais gali pasireikšti ūminis inkstų nepakankamumas, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pvz., senyviems pacientams arba pacientams, kurių kraujo tūris sumažėjęs, įskaitant tuos pacientus, kuriems taikoma diuretikų terapija). Todėl šį vaistinių preparatų derinį reikia atsargiai skirti pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi. Pacientai turi gerti pakankamai skysčių, ir reikia apsvarstyti galimybę, pradėjus gydymą šiuo vaistu deriniu, o vėliau – periodiškai, atlikti tyrimus inkstų veiklai patikrinti.

Auksas

Gaunama pranešimų apie retais atvejais pacientams, kuriems taikomas gydymas švirkščiamu auksu (natrio aurotiomaltu) ir tuo pat metu taikomas gydymas AKF inhibitoriais, įskaitant enalaprilį, pasireiškiančias nitritoidines reakcijas (jos pasireiškia veido paraudimu, pykinimu, vėmimu ir hipotenzija).

Žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriai

Pacientams, kuriems tuo pat metu taikoma mTOR inhibitorių (pvz., temsirolimuzo, sirolimuzo, everolimuzo) terapija, gali kilti didesnė angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Neprilizino inhibitoriai

Pacientams, kuriems tuo pat metu taikomas gydymas AKF inhibitoriumi ir neprilizino inhibitoriumi (pvz., sakubitrilu, racekadotriliumi), gali kilti didesnė angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.4 skyrių). Enalaprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilo ir valsartano deriniu, nes tuo pat metu slopinant nepriliziną ir AKF, gali padidėti angioneurozinės edemos rizika. Sakubitrilo ir valsartano derinio

draudžiama pradėti vartoti 36 valandas po paskutinės enalaprilio dozės suvartojimo. Gydomo enalapriiliu draudžiama pradėti 36 valandas nuo paskutinės sakubitrilo ir valsartano derinio dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Simpatomimetikai

Simpatomimetikai gali sumažinti antihipertenzinį AKF inhibitorių poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo diabeto

Epidemiologinių tyrimų duomenimis, tuo pat metu vartojant AKF inhibitorius ir vaistinius preparatus nuo diabeto (insulinus, geriamuosius hipoglikeminius vaistinius preparatus), gali sustiprėti gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis ir kilti hipoglikemijos rizika. Atrodo, kad didesnė šio reiškinio rizika kilo pirmosiomis gydymo šių vaistinių preparatų deriniu savaitėmis ir tiems pacientams, kurių inkstų veikla buvo sutrikusi (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pacientams, kuriems tuo pat metu taikoma vildagliptino terapija, gali kilti didesnė angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Alkoholis

Alkoholis stiprina AKF inhibitorių hipotenzinį poveikį.

Acetilsalicilo rūgštis, trombolitikai ir β blokatoriai

Enalaprilį galima saugiai vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi (pagal kardiologines indikacijas vartojamomis dozėmis), trombolitika ir β blokatoriais.

Ciklosporinas

AKF inhibitorius vartojant kartu su ciklosporinu, gali išsivystyti hiperkalemija. Rekomenduojama stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Heparinas

AKF inhibitorius vartojant kartu su heparinu, gali išsivystyti hiperkalemija. Rekomenduojama stebėti kalio kiekį kraujo serume.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Remiantis su žmonėmis susijusia patirtimi, AKF inhibitoriai, įskaitant enalaprilį, sukelia vaisiaus formavimosi ydas (sutrikusi inkstų veikla, oligohidramnionas, sulėtėjęs kaukolės kaulėjimas, galūnių kontraktūra, kraniofacialinės deformacijos ir hipoplastinis plaučių vystymasis) ir toksinį poveikį naujagimiams (inkstų nepakankamumas, hipotenzija, hiperkalemija), kai vaistinis preparatas vartojamas nėštumo metu.

AQUMELDI draudžiama vartoti antrą ir trečią nėštumo trimestrus ir jo nerekomenduojama vartoti pirmą nėštumo trimestrą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Gydymo laikotarpiu ir iki savaitės po gydymo vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Motinoms išsivysto oligohidramnionas, galimai pasireiškiantis vaisiaus inkstų veiklos sutrikimu, ir jis gali sukelti galūnių kontraktūrą, kraniofacialines deformacijas ir hipoplastinį plaučių vystymąsi. Jeigu antrą nėštumo trimestrą ar vėliau nėščioji vartojo AKF inhibitorių, rekomenduojama atlikti ultragarsinius tyrimus vaisiaus inkstų veiklai patikrinti ir kaukolei apžiūrėti. Reikia atidžiai stebėti, ar kūdikiams, kurių motinos vartojo AKF inhibitorius, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Į motinos pieną išsiskiria toks AQUMELDI ir jos metabolitų kiekis, kad negalima atmesti poveikio žindomiems naujagimiams ir (arba) kūdikiams galimybės (žr. 5.2 skyrių).

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo AQUMELDI.

Vaisingumas

Duomenų apie enalaprilio poveikį žmonių vaisingumui nėra. Gydymo enalaprilium poveikio žiurkių poravimuisi arba vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

AQUMELDI gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gali pasireikšti svaigulys arba nuovargis, o tai gali turėti įtakos gebėjimui sutelkti dėmesį ir koordinacijai. Tai gali turėti poveikį gebėjimui atlikti tam tikrų įgūdžių reikalaujančius darbus, pvz., vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios su vaistiniu preparatu susijusios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaikams, buvo kosulys (5,7 proc.), vėmimas (3,1 proc.), mikroalbuminurija (3,1 proc.), hiperkalemija (2,9 proc.), hipotenzija (1,4 proc.) ir posturalinis svaigulys (1,2 proc.).

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Vaikai

1 lentelėje nurodytas nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas remiantis klinikiniais tyrimais su vaikais, kurie buvo gydomi AQUMELDI nuo širdies nepakankamumo. Šiuose tyrimuose dalyvavo iš viso 86 vaikai, kurie enalaprilium buvo gydomi iki 1 metų, todėl susijusių duomenų nėra daug.

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal OSK (organų sistemų klasę) ir pagal dažnį, pradedant dažniausiomis nepageidaujamomis reakcijomis, laikantis šių gairių: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal rimtumą nuo rimčiausių iki lengviausių.

1 lentelė. Vaikams, sergantiems širdies nepakankamumu, pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Nervų sistemos sutrikimai	
Posturalinis svaigulys	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hipotenzija	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kosulys	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Vėmimas	Dažnas
Tyrimai	

Hiperkalemija	Dažnas
Mikroalbuminurija	Dažnas

Suaugusieji

Enalaprilio tablečių saugumas buvo vertinamas gydant daugiau kaip 10 000 suaugusių pacientų ir atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 314 hipertenzija sergančių pacientų ir 363 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas stazinis širdies nepakankamumas. Nepageidaujamos reakcijos ir jų dažnis suaugusiųjų populiacijoje nurodyti 2 lentelėje.

2 lentelė. Suaugusiųjų populiacijoje pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Aplazinė anemija	Nedažnas
Hemolizinė anemija	Nedažnas
Anemija	Nedažnas
Sumažėjęs kaulų čiulpų aktyvumas	Retas
Neutropenija	Retas
Agranulocitozė	Retas
Pancitopenija	Retas
Trombocitopenija	Retas
Limfadenopatija	Retas
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	Retas
Sumažėjęs hematokrito kiekis	Retas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Angioneurozinė edema	Dažnas
Autoimuninės ligos	Retas
Endokrininiai sutrikimai	
Sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas (SAHSS)	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Hipoglikemija	Nedažnas
Psichikos sutrikimai	
Depresija	Dažnas
Sumišimas	Nedažnas
Nervingumas	Nedažnas
Nemiga	Nedažnas
Neįprasti sapnai	Retas
Miego sutrikimai	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	
Svaigulys	Labai dažnas
Galvos skausmas	Dažnas
Sinkopė	Dažnas
Skonio pojūčio pokyčiai	Dažnas
Parestezija	Nedažnas
Mieguistumas	Nedažnas
Svaigimas (<i>vertigo</i>)	Nedažnas
Akių sutrikimai	
Miglotas matymas	Labai dažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Ūžesys (<i>tinnitus</i>)	Nedažnas
Širdies sutrikimai	
Skausmas krūtinės srityje	Dažnas
Širdies ritmo sutrikimai	Dažnas
Krūtinės angina	Dažnas

Tachikardija	Dažnas
Miokardo infarktas	Nedažnas
Smegenų infarktas	Nedažnas
Palpitacijos	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hipotenzija	Dažnas
Ortostatinė hipotenzija	Nedažnas
Raudonis	Nedažnas
Reino (<i>Raynaud</i>) fenomenas	Retas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kosulys	Labai dažnas
Dispėja	Dažnas
Astma	Nedažnas
Bronchų spazmai	Nedažnas
Gerklės skausmas	Nedažnas
Rinorėja	Nedažnas
Užkimimas	Nedažnas
Infiltratai plaučiuose	Retas
Alerginis alveolitas	Retas
Eozinofilinė pneumonija	Retas
Rinitas	Retas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Pykinimas	Labai dažnas
Viduriavimas	Dažnas
Pilvo skausmas	Dažnas
Vėmimas	Dažnas
Žarnų nepraeinamumas	Nedažnas
Pankreatitas	Nedažnas
Peptinė opa	Nedažnas
Vidurių užkietėjimas	Nedažnas
Anoreksija	Nedažnas
Skrandžio sudirginimas	Nedažnas
Dispepsija	Nedažnas
Džiūstanti burna	Nedažnas
Stomatitas	Retas
Aftinis išopėjimas	Retas
Glositas	Retas
Žarnyno angioneurozinė edema	Labai retas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Kepenų nepakankamumas	Retas
Cholestazė	Retas
Hepatitis	Retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Išbėrimas	Dažnas
Niežėjimas	Nedažnas
Diaforezė	Nedažnas
Alopecija	Nedažnas
Daugiaformė eritema	Retas
Stivenso-Džonsono sindromas	Retas
Eksfoliacinis dermatitas	Retas
Toksinė epidermio nekrolizė	Retas
Pemfigoidas	Retas
Eritrodermija	Retas
Sunkios odos reakcijos*	Dažnis nežinomas

Padidėjusio jautrumo reakcijos	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio pažeidimai	
Mėšlungis	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Inkstų nepakankamumas	Nedažnas
Inkstų veiklos sutrikimas	Nedažnas
Proteinurija	Nedažnas
Oligurija	Retas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Impotencija	Nedažnas
Ginekomastija	Retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Astenija	Labai dažnas
Nuovargis	Dažnas
Karščiavimas	Nedažnas
Negalavimas	Nedažnas
Tyrimai	
Hiperkalemija	Dažnas
Mikroalbuminurija	Dažnas
Padidėjęs kreatinino kiekis serume	Dažnas
Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje	Nedažnas
Hiponatremija	Nedažnas
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Retas
Padidėjęs bilirubino kiekis serume	Retas

* Gauta pranešimų apie simptomų kompleksą, kuris gali apimti kai kuriuos arba visus šiuos simptomus: karščiavimą, serozitą, vaskulitą, mialgiją / miozitą, artralgią / artritą, teigiamus antibranduolinių antikūnų tyrimo rezultatus, padidėjusį eritrocitų nusėdimo greitį, eozinofiliją ir leukocitozę. Gali pasireikšti išbėrimas, jautrumas šviesai ar kiti dermatologiniai požymiai.

Vaikų populiacija

Kraujospūdis ir širdies ritmas

Pirmą kartą nurijus AQUMELDI, per 8 val. stebėjimo laikotarpį nenustatyta jokių kraujospūdžio ar širdies ritmo pokyčių nei AKF inhibitoriais niekada negydytiems, nei AKF inhibitoriais anksčiau gydytiems vaikams, sergantiems širdies nepakankamumu. Per pirmąsias 8 gydymo savaites vidutiniai kraujospūdžio rodikliai laikui bėgant nepakito. Tokia pati tendencija stebėta vertinant ir poveikį širdies ritmui. Per visą paskesnę 10 mėnesių laikotarpį vidutinis arterinis kraujospūdis, pagrįstas sistoliniu ir diastoliniu kraujospūdžiu, didėjo kiekvienoje amžiaus grupėje, išskyrus 6–12 mėnesių vaikus, kuriems nustatytas nedidelis kraujospūdžio sumažėjimas.

Su poveikiu inkstams susiję saugumo parametrai

Per 12 mėnesių trukmės tyrimo laikotarpį kreatinino kiekis serume, šlapalo azoto kiekis kraujyje (BUN), GFG ir kalio kiekis iš esmės buvo normalūs ir pastovūs širdies nepakankamumu sergančių vaikų populiacijoje. Vienintelis skirtumas susijęs su vaikų nuo gimimo iki 3 mėnesių grupe, kurioje BUN tyrimo pabaigoje buvo gerokai didesnis nei tyrimo pradžioje, vidurkis ($\pm$ standartinis nuokrypis [SN]) 4,4 ($\pm$ 1,8) palyginti su 2,8 ($\pm$ 1,4), $p=0,0001$). Širdies nepakankamumu sergančių vaikų populiacijoje mikroalbuminurija buvo nuolat nustatoma tik vienam pacientui, kuriam pirmo vizito metu buvo diagnozuota dilatacinė kardiomiopatija. Kadangi šis pacientas anksčiau laiko pasitraukė iš tyrimo ir nebuvo vykdoma jo tolesnė kontrolė, turimų duomenų nėra daug. Mikroalbuminurija buvo nustatyta dar trimis atvejais, bet per kitus vizitus tų tiriamųjų mikroalbumino kiekis atitiko normos ribas. Likusių pacientų rodikliai viso tyrimo metu buvo panašūs visose amžiaus grupėse.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie suaugusiųjų perdozavimą enalaprilu nėra daug; konkrečių duomenų, susijusių su vaikų perdozavimu šiuo vaistiniu preparatu, nėra. Ryškiausi perdozavimo požymiai, apie kuriuos lig šiol pranešta, yra stipri hipotenzija, pasireiškianti praėjus maždaug šešioms valandoms nuo tablečių nurijimo, kartu su renino-angiotenzino sistemos slopinimui ir stuporu. Perdozavus AKF inhibitorių, gali pasireikšti šie simptomai: kardiogeninis šokas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, inkstų nepakankamumas, hiperventiliacija, tachikardija, palpitacijos, bradikardija, svaigulys, nerimas ir kosulys. Išgėrus 300 mg ir 440 mg enalaprilio, enalaprilato koncentracija serume buvo atitinkamai 100 ir 200 kartų didesnė už susidarantią išgėrus gydymą šio vaistinio preparato dozę.

Rekomenduojamas perdozavimo gydymas – intraveninė natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekcinio tirpalo infuzija. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti pakėlus kojas. Esant galimybei, taip pat galima apsvarstyti galimybę taikyti gydymą angiotenzino II infuzija ir (arba) intraveniniais katecholaminais. Jeigu pacientas nurijo vaistinio preparato neseniai, pasitarkite priemonės enalaprilio maleatui pašalinti iš organizmo (pvz., emezę, skrandžio plovimą, absorbentų vartojimą ir natrio sulfatą). Enalaprilį galima pašalinti iš bendrosios kraujotakos hemodializės būdu (žr. 4.4 skyrių). Gydymui atsparios bradikardijos atveju skiriamas gydymas širdies stimulatoriumi. Reikia nuolat tikrinti gyvybinius rodiklius, taip pat elektrolitų pusiausvyrą ir kreatinino koncentraciją kraujyje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino-angiotenzino sistemą veikiantys vaistai, AKF inhibitoriai, paprasti, ATC kodas – C09AA02.

Enalaprilio maleatas yra enalaprilio – dviejų aminorūgščių L-alanino ir L-prolino darinio – maleato druska.

Veikimo mechanizmas

Renino-angiotenzino-aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Suaugusiesiems pavartojus šio vaistinio preparato, enalaprilis, hidrolizuojamas kepenų fermento CES 1, virsta į aktyvų metabolitą enalaprilatą, kuris veikia kaip AKF inhibitorius. AKF yra dipeptidilpeptidazė, kuri katalizuoja angiotenzino I virsmą į vazokonstriktorių angiotenziną II, todėl slopinant AKF, mažėja angiotenzino II koncentracija plazmoje. Dėl to taip pat padidėja renino aktyvumas plazmoje (nes slopinama neigiama renino atpalaidavimą slopinanti reakcija) ir sumažėja aldosterono sekrecija. Todėl enalaprilio veikimo mechanizmas visų pirma pagrįstas RAAS slopinimu. Tačiau AKF yra tapatus kininazei II, todėl enalaprilis taip pat gali veikti slopindamas bradikinino – peptido, kuris yra stiprus vazopresorius, – skilimą. Vis dar lieka neatsakytų klausimų dėl skirtingo AKF slopinimo poveikio RAA ašiai, priklausomai nuo atitinkamos vaikų amžiaus grupės.

Farmakodinaminis poveikis

Su galvos smegenų natriuretiniais peptidais (Nt-proBNP), frakciniu sutrumpėjimu ir RAAS susijusi farmakodinamika burnoje disperguojamomis enalaprilio tabletėmis gydant širdies nepakankamumą sergančius vaikus, buvo tiriama atliekant du klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 32 vaikai nuo

1 mėnesio iki < 12 metų amžiaus, kuriems buvo diagnozuotas širdies nepakankamumas dėl dilatacinės kardiomiopatijos (DKM) (WP08), ir 70 vaikų nuo gimimo iki 6 metų, kuriems buvo diagnozuotas įgimtos širdies ligos (IŠL) sukeltas širdies nepakankamumas (WP09). Vidutinis amžius – 555 dienos, vidutinis svoris – 8,92 kg, ūgis – 74,01 cm. 46 proc. buvo mergaitės, 54 proc. – berniukai. Toliau pateikiami šių tyrimų duomenys.

DKM sergančių vaikų Nt-proBNP verčių medianos (intervalas) nepakito nuo 32 (5–1 777) pmol/l tyrimo pradžioje iki 35 (3–1 302) pmol/l ($p=ns$) tyrimo pabaigoje. Tik 10 proc. šios kohortos pacientų niekada nebuvo gydyti AKF inhibitoriais. IŠL sergančių vaikų grupėje Nt-proBNP koncentracija tyrimo pabaigoje buvo mažesnė nei pradžioje. Tyrimo pradžioje Nt-proBNP vertės mediana buvo 171 (1–2 789) pmol/l, o tyrimo pabaigoje – 73 (5–2 165) pmol/l ($p=ns$). Gydytas AKF inhibitoriais niekada nebuvo taikytas 44 proc. šios kohortos pacientų.

DKM sergančių pacientų grupėje echokardiografijos (frakcinio sutrumpėjimo) vidutinės vertės ($\pm SN$) nedaug, bet reikšmingai padidėjo visų pacientų atveju – nuo 22,3 proc. ($SN 7,3$) iki 25,1 proc. ($SN 7,8$) ($p < 0,05$, t kriterijus), o tai rodo pagerėjusią visų amžiaus grupių pacientų širdies būklę. Tyrimo laikotarpiu pacientų, kuriems buvo diagnozuota IŠL, frakcinis sutrumpėjimas beveik nepakito. Vidutinės vertės ($\pm SN$) atrakinės patikros ir tyrimo vizitų pabaigoje buvo atitinkamai 38,7 proc. ($SN 8,6$) ir 38,5 proc. ($SN 6,2$).

Kalbant apie poveikį RAAS, reninui, renino aktyvumui plazmoje ir angiotenzinui I, abiejų tyrimų pabaigoje visos vertės buvo padidėjusios, palyginti su vertėmis iki pavartojant vaistinio preparato. Aldosterono koncentracija sumažėjo praėjus 4 valandoms po enalaprilio burnoje disperguojamų tablečių suvartojimo ir tyrimo pabaigoje. Mažai tikėtina, kad nustatyti pokyčiai yra natūralios ligos eigos arba nuo brendimo priklausančių RAAS pokyčių padariniai. Panaši tendencija, susijusi su keturiais RAAS sistemos parametrais, stebėta ir AKF inhibitoriais niekada negydytų, ir AKF inhibitoriais anksčiau gydytų pacientų kohortose, o pagrindinis skirtumas buvo pradinės vertės, nustatytos prieš vartojant vaistinį preparatą. Nustatyti RAAS žymenų pokyčiai gydymo burnoje disperguojamomis enalaprilio tabletėmis laikotarpiu atitinka numatytą AKF slopinimo modelį.

Klinikinių tyrimų duomenų apie AQUMELDI poveikį jaunesniems nei 1 mėnesio vaikams yra labai nedaug ($n=4$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną vartojamas enalaprilis absorbuojamas greitai, aukščiausia enalaprilio koncentracija kraujo serume susidaro per vieną valandą. Atsižvelgiant į su šlapimu iš organizmo pašalinamą vaistinio preparato kiekį, enalaprilio absorbcija per burną suvartojus enalaprilio tabletę yra maždaug 60 proc. Enalaprilis greitai ir ekstensyviai hidrolizuojamas į enalaprilatą, kuris yra stiprus angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius.

Manoma, kad maistas neturėtų turėti įtakos AQUMELDI burnoje disperguojamų tablečių absorbcijai.

Pasiskirstymas

Kaip aprašyta suaugusiųjų populiacijoje, esant skirtingai terapiniu požiūriu reikšmingai koncentracijai, prie žmogaus plazmos baltymų jungiasi ne daugiau kaip 60 proc. enalaprilato. Tariamasis su AQUMELDI į organizmą patekusio enalaprilio pasiskirstymo tūris (V/F) suaugusiųjų organizme buvo 93,15 l ($SN 33,23$ l).

Biotransformacija

Išskyrus virsmą į enalaprilatą, nėra įrodymų, kad enalaprilis būtų reikšmingai metabolizuojamas.

Eliminacija

Daugiausia enalaprilato pašalinama per inkstus. Suaugusiesiems per burną suvartojus vieną enalaprilio dozę (10 mg), šlapime rasta 18 proc. suvartotos dozės, išmatose – 6 proc. nepakitusio enalaprilio, palyginti su 43 proc. enalaprilato šlapime ir 27 proc. išmatose. Enalaprilato eliminacijos kinetika yra dvifazė: pradinėje fazėje vyksta filtravimas per inkstus (pusinės eliminacijos laikas – 2–6 valandos) ir vėlesnėje ilgesnėje fazėje (galutinis pusinės eliminacijos laikas – 36 valandos), kurioje, kaip manoma, pasiekama vaistinio preparato pusiausvyra iš AKF fermentų jungimosi vietų.

Pusiausvyrinė enalaprilato koncentracija pasiekama suvartojus 3 arba 4 enalaprilio dozes. Pagrindinės šlapimo sudedamosios dalys yra enalaprilatas, kuris sudaro maždaug 40 proc. vaistinio preparato dozės, ir nepakitęs enalaprilis (maždaug 20 proc.). Į suaugusiųjų organizmą su AQUMELDI patekusio enalaprilio pusinės eliminacijos laikas buvo 0,77 val. (SN 0,11 h), o klirensas per virškinamąjį traktą (CL/F) – 87,54 l/h (SN 33,45 l/h).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų veikla

Enalaprilio ir enalaprilato ekspozicija yra padidėjusi inkstų nepakankamumu sergančių pacientų organizme. Pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas 40–60 ml/min), enalaprilato pusiausvyrinės koncentracijos AUC buvo maždaug du kartus didesnis nei pacientų, kurių inkstų veikla nebuvo sutrikusi, kai jie vartojo šį vaistinį preparatą po 5 mg vaistinio preparato kartą per parą. Esant sunkiam inkstų veiklos sutrikimui (kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min.), AUC buvo maždaug 8 kartus didesnis. Esant tokiam inkstų nepakankamumui, enalaprilato efektyviosios pusinės eliminacijos laikas po kelių enalaprilio maleato dozių yra ilgesnis ir pusiausvyrinė koncentracija pasiekama vėliau (žr. 4.2 skyrių). Enalaprilatą galima pašalinti iš bendrosios kraujotakos hemodializės būdu. Klirensas atliekant dializę yra 62 ml/min.

Žindymas

Penkioms moterims po gimdymo per burną suvartojus vieną 20 mg dozę, vidutinė aukščiausia enalaprilio koncentracija piene buvo 1,7 $\mu\text{g/l}$ (nuo 0,54 iki 5,9 $\mu\text{g/l}$) ir ji susidarė praėjus 4–6 valandoms nuo vaisto dozės suvartojimo. Vidutinė aukščiausia enalaprilato koncentracija buvo 1,7 $\mu\text{g/l}$ (1,2–2,3 $\mu\text{g/l}$); ji susidarė įvairiais momentais per 24 val. laikotarpį. Remiantis aukščiausios koncentracijos piene duomenimis, apskaičiuota, kad didžiausias kiekis, kuris patektų į tik krūtimi maitinamo kūdikio organizmą, būtų maždaug 0,16 proc. pagal motinos svorį pakoreguotos dozės.

Moters, kuri 11 mėnesių per burną vartojo po 10 mg enalaprilio per parą, piene aukščiausia enalaprilio koncentracija buvo 2 $\mu\text{g/l}$ ir ji susidarė praėjus 4 val. po vaistinio preparato dozės suvartojimo, o aukščiausia enalaprilato koncentracija buvo 0,75 $\mu\text{g/l}$ ir ji susidarė praėjus maždaug 9 valandoms nuo vaistinio preparato dozės suvartojimo. Bendras per 24 valandų laikotarpį matuotas enalaprilio ir enalaprilato kiekis piene siekė atitinkamai 1,44 $\mu\text{g/l}$ ir 0,63 $\mu\text{g/l}$.

Praėjus 4 valandoms nuo vienkartinės enalaprilio 5 mg dozės suvartojimo, enalaprilato koncentracija vienos motinos piene buvo nenustatoma ($<0,2$ $\mu\text{g/l}$), o dviejų motinų piene siekė 10 mg; enalaprilio koncentracija nenustatyta.

Vaikų populiacija

DKM sergančių vaikų grupėje pagal dozę ir svorį normalizuota didžiausia enalaprilio koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo 203 ng/ml/mg $\times$ kg, enalaprilato – 155 ng/ml/mg $\times$ kg, esant dideliems variacijos koeficientams – 73 proc. enalaprilio ir 61 proc. enalaprilato atveju. Suvartojus enalaprilio burnoje disperguojamą tabletę (BDT), didžiausia enalaprilio koncentracija plazmoje (T_{max}) susidarė po 1,7 val., o enalaprilato – po 4,6 val. ĮŠL sergančių vaikų grupėje pagal dozę ir svorį normalizuota didžiausia enalaprilio koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo 274 ng/ml/mg $\times$ kg, enalaprilato –

178 ng/ml/mg × kg, esant dideliems variacijos koeficientams 58 proc. enalaprilio ir 82 proc. enalaprilato atveju. Suvartojus enalaprilio BDT, didžiausia enalaprilio koncentracija plazmoje (T_{max}) susidarė po 1,8 val., o enalaprilato – po 6,3 val.

Klinikinių tyrimų su širdies nepakankamumu sergančiais vaikais, kuriems buvo skiriamas AQUMELDI, duomenys suteikia galimybę palyginti DKM ir ĮŠL sergančių vaikų nuo 1 mėnesio iki 6 metų farmakokinetinius parametrus (žr. toliau pateiktą lentelę). Šioje amžiaus grupėje enalaprilio ekspozicija (AUC) DKM sergančių pacientų organizme buvo 50 proc. mažesnė nei ĮŠL sergančių pacientų. Vis dėlto, aktyviojo metabolito enalaprilato metabolizmas buvo toks pat abiejose grupėse. Laikas, per kurį susidarė didžiausia enalaprilio koncentracija T_{max} , buvo panašus.

		Enalaprilis	Enalaprilatas	Enalaprilis	Enalaprilatas	Enalaprilis	Enalaprilatas
	<i>n</i>	AUC _{tau} , ss, norm (ng/ml·h/mg·kg)		C _{max} , ss, norm (ng/ml/mg·kg)		t-max arba t _{max} , ss (h)	
DKM Nuo 1 mėnesio iki < 6 metų	20	428,3 (235,5– 1338,2)	1040,1 (0–4468,2)	136,4 (44– 760,8)	120,4 (0–516,3)	1,99 (0,93– 4,17)	5,37 (0–12,02)
ĮŠL Nuo 1 mėnesio iki < 6 metų	60	785,1	1166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DKM płg. su ĮŠL		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

Su AQUMELDI į organizmo patekusio enalaprilio pusinės eliminacijos laikas ($T_{1/2}$) vaikų populiacijoje buvo 1,67 val., o enalaprilato – 21,66 val.

Nors paskelbtų tyrimų rezultatų, kuriuose būtų aprašyta enalaprilio farmakokinetika gydant vaikus, kurių inkstų veikla sutrikusi, nėra, kadangi šis vaistinis preparatas ir jo aktyvusis metabolitas pašalinami iš organizmo daugiausia per inkstus, manoma, kad dėl sutrikusios inkstų veiklos enalaprilio ir enalaprilato koncentracija turėtų padidėti. Todėl reikia atitinkamai pakoreguoti enalaprilio dozę ir stebėti inkstų veiklą (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai leidžia manyti, kad enalaprilis neturi poveikio žiurkių vaisingumui ir reprodukcinei funkcijai ir nėra teratogeniškas. Atliekant tyrimą, kurio metu žiurkių patelėms buvo duodama vaistinio preparato visą laikotarpį nuo susiporavimo iki gestacijos pabaigos, laktacijos laikotarpiu nustatyta daugiau žiurkių jauniklių žūties atvejų. Nustatyta, kad šis junginys prasiskverbia pro placentą ir išsiskiria į pieną. Nustatyta, kad antrą arba trečią nėštumo trimestrą vartojami angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių klasės vaistai yra toksiški vaisiui (sukelia vaisiaus pažeidimus ir [arba] žūtį).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Krospovidonas
Polivinilacetatas
Povidonas
Natrio laurilsulfatas
Natrio stearilfumaratas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas –tik 0,25 mg tabletėje
Geltonasis geležies oksidas (E172) –tik 1 mg tabletėje

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

AQUMELDI 0,25 mg burnoje disperguojamos tabletės

2 metai.
Pirmą kartą atidarius, reikia suvartoti per 100 dienų.

AQUMELDI 1 mg burnoje disperguojamos tabletės

18 mėnesių.
Pirmą kartą atidarius, reikia suvartoti per 100 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo įranga

Didelio tankio polietileno buteliukas su polipropileno dangteliu (su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu su nuplėšiama plomba ir integruotu silicio dioksido sausikliu) ir vienas kaušelis, kuriuo tabletes galima paimti iš buteliuko.

AQUMELDI 0,25 mg ir AQUMELDI 1 mg tiekiami buteliukuose po 50, 100 arba 200 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pirmą kartą atidarant buteliuką, reikia perlaužti apsauginę plombą:

- viena ranka tvirtai laikykite buteliuką;
- kita ranka, stipriai spausdami dangtelį žemyn, sukite jį prieš laikrodžio rodyklę;
- sukite, kol plomba perlūš.

Dėl mažo burnoje disperguojamų tablečių dydžio, kad būtų lengviau jas ištraukti iš buteliuko, naudokite pakuotėje esantį kaušelį. Stenkitės kuo mažiau rankomis liesti tabletes.

Mažesnių nei 0,25 mg dozių vartojimas

Jeigu pradinė dozė yra mažesnė nei 0,25 mg, mažesnę vaistinio preparato dozę galima paruošti vieną 0,25 mg tabletę įdėjus į 10 ml geriamąjį švirkštą, pritraukus vandentiekio vandens iki 10 ml padalos, 3 minutes jį pasukiojant rankose, kad tabletė visiškai ištirptų, ir suleidžiant reikiamą tirpalo kiekį pacientui (1 ml tirpalo bus 0,025 mg enalaprilio, 4 ml tirpalo – 0,1 mg enalaprilio). Vaikams iki 6 mėnesių amžiaus reikia naudoti sterilų vandenį. Burnoje disperguojamai tabletei visiškai ištirpus geriamajame švirkšte, reikiamą dispersijos kiekį reikia nedelsiant suvartoti.

Suleidimas per enterinio maitinimo zondą

Kai kuriems pacientams vaistą gali tekti suleisti per enterinio maitinimo zondą. AQUMELDI greitai ištirpsta vandentiekio vandenyje ir, tabletei ištirpus, jį galima greitai suleisti pacientui per zondą. Vaikams iki 6 mėnesių amžiaus reikia naudoti sterilų vandenį. AQUMELDI galima ištirpinti tik vandenyje, 3 minutes sukiojant arba maišant tabletę švirkšte. Viename mililitre vienu metu galima ištirpinti ne daugiau kaip keturias burnoje disperguojamas tabletes. Jeigu vaistinis preparatas girdomas vaikui per maitinimo zondą, suleidus vaistinį preparatą per zondą, jį reikia praplauti bent 3 ml vandens.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietos reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

AQUMELDI 0,25 mg burnoje disperguojamos tabletės

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg burnoje disperguojamos tabletės

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. lapkričio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aqumeldi 0,25 mg burnoje disperguojamos tabletės
enalaprilio maleatas
Vaikams nuo gimimo iki mažiau nei 18 metų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 0,25 mg enalaprilio maleato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamos tabletės

Vienas buteliukas, kuriame yra 50 burnoje disperguojamų tablečių.
Vienas buteliukas, kuriame yra 100 burnoje disperguojamų tablečių.
Vienas buteliukas, kuriame yra 200 burnoje disperguojamų tablečių.
Vienas kaušelis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmą kartą atidarius, reikia suvartoti per 100 dienų.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

AQUMELDI 0,25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aqumeldi 0,25 mg burnoje disperguojamos tabletės
enalaprilio maleatas
Vaikams nuo gimimo iki mažiau nei 18 metų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 0,25 mg enalaprilio maleato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamos tabletės

50 burnoje disperguojamų tablečių.
100 burnoje disperguojamų tablečių.
200 burnoje disperguojamų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmą kartą atidarius, reikia suvartoti per 100 dienų.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aqumeldi 1 mg burnoje disperguojamos tabletės
enalaprilio maleatas
Vaikams nuo gimimo iki mažiau nei 18 metų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 1 mg enalaprilio maleato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamos tabletės

Vienas buteliukas, kuriame yra 50 burnoje disperguojamų tablečių.
Vienas buteliukas, kuriame yra 100 burnoje disperguojamų tablečių.
Vienas buteliukas, kuriame yra 200 burnoje disperguojamų tablečių.
Vienas kaušelis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmą kartą atidarius, reikia suvartoti per 100 dienų.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

AQUMELDI 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aqumeldi 1 mg burnoje disperguojamos tabletės
enalaprilio maleatas
Vaikams nuo gimimo iki mažiau nei 18 metų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 1 mg enalaprilio maleato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamos tabletės

50 burnoje disperguojamų tablečių.
100 burnoje disperguojamų tablečių.
200 burnoje disperguojamų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmą kartą atidarius, reikia suvartoti per 100 dienų.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Aqumeldi 0,25 mg burnoje disperguojamos tabletės

Aqumeldi 1 mg burnoje disperguojamos tabletės

enalaprilio maleatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš jums arba jūsų vaikui pradedant vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo arba vaiko gydytoją ar vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik jums arba jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip pasireiškiantys jums ar jūsų vaikui).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Aqumeldi ir kam jis vartojamas
2. Ką reikia žinoti prieš jums arba jūsų vaikui vartojant Aqumeldi
3. Kaip vartoti Aqumeldi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Aqumeldi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Aqumeldi ir kam jis vartojamas

Aqumeldi sudėtyje yra veikliosios medžiagos enalaprilio maleato.

Jis skiriamas vaikams ir paaugliams nuo gimimo iki 18 metų gydant širdies nepakankamumą (kai širdis nepajėgia išvarinėti pakankamai kraujo po visą organizmą).

Enalaprilio maleatas priskiriamas prie vaistų, vadinamų angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais, o tai reiškia, kad jis neleidžia žmogaus organizme esančiam fermentui (baltymui) suformuoti hormono angiotenzino II. Susiaurindamas kraujagysles, angiotenzinas II gali sukelti kraujospūdžio padidėjimą, dėl kurio širdžiai tampa sunkiau išvarinėti kraują po visą organizmą. Angiotenzinas II taip pat atpalaiduoja hormonus, kaip antai aldosteroną, dėl kurių poveikio, lemiančio skysčių kaupimąsi organizme, padidėja kraujospūdis.

Slopindamas angiotenzino II susidarymą, Aqumeldi pakeičia hormonų sistemą, o tai daro įtaką kraujospūdžiui ir skysčių pusiausvyrai organizme. Tai padeda sumažinti kraujospūdį ir pagerinti širdies aprūpinimą krauju ir deguonimi. Paprastai vaistas pradeda veikti per valandą, bet, kad paciento būklė pagerėtų, gydymą gali tekti tęsti kelias savaites.

2. Ką reikia žinoti prieš jums arba jūsų vaikui vartojant Aqumeldi

Aqumeldi vartoti draudžiama, jeigu jūs arba jūsų vaikas:

- esate alergiški enalaprilio maleatui, bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba kitiems AKF inhibitoriams (pvz., kaptopriliui, lizinopriliui arba ramipriliui). AKF inhibitoriais gydomas padidėjęs kraujospūdis arba širdies nepakankamumas;
- jums kada nors pasireiškė reakcija, vadinama angioneurozinė edema (staigus poodinis patinimas veido, gerklės, rankų ir kojų srityse, kuris gali būti pavojingas gyvybei, jei gerklės patinimas

užspausių kvėpavimo takus), vartojant kitą AKF inhibitorių arba kai angioneurozinės edemos priežastis nebuvo nustatyta arba angioneurozinė edema yra paveldėta;

- jūs esate arba jūsų dukra yra daugiau kaip 3 mėnesius nėščia. Aqumeldi geriau nevartoti ir ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu (žr. 2 skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“);
- sergate diabetu arba sutrikusi jūsų inkstų veikla ir jums taikomas gydymas kraujospūdį mažinančiu vaistu, kurio sudėtyje yra aliskireno (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Aqumeldi“);
- jūs vartojote arba šiuo metu vartojate sakubitrilo ir valsartano derinį, vaistą, kuriuo gydomas ilgalaikis (lėtinis) širdies nepakankamumas, – nes kyla didesnė angioneurozinės edemos rizika. Prieš vartojant Aqumeldi, reikia palaukti ne mažiau kaip 36 valandas po paskutinės sakubitrilo ir valsartano derinio dozės suvartojimo;
- jūs sergate sunkia inkstų liga.

Jei nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Aqumeldi, pasitarkite su savo arba savo vaiko gydytoju ar vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Aqumeldi, jeigu jums arba jūsų vaikui:

- diagnozuotas širdies veiklos sutrikimas, vadinamas kairiojo skilvelio vožtuvo ar išstūmimo trakto obstrukcija, arba kardiogeninis šokas;
- diagnozuotas sveikatos sutrikimas, susijęs su galvos smegenų kraujagyslėmis (pvz., stenozė, trombozė, embolija, hemoragija);
- diagnozuota kolageno (kraujagyslių) liga (sutrikimai, kurie sukelia ilgalaikį jungiamojo audinio, t. y. audinių, kurie jungia jūsų kaulus, raumenis ir raiščius, uždegimą);
- taikomas gydymas imunosupresantais (siekiama sumažinti organizmo imuninę reakciją), gydymas alopurinoliu (vartojamas siekiant sumažinti šlapimo rūgšties koncentraciją) arba prokainamidu (vartojamas širdies ritmo sutrikimams gydyti). Tokiais atvejais dėl enalaprilio poveikio gali padidėti su infekcijomis kovojančių baltųjų kraujo ląstelių neutrofilų kiekio kraujyje sumažėjimo (neutropenijos), labai didelio baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų granulocitais, kurie yra svarbūs kovojant su infekcijomis, kiekio sumažėjimo (agranulocitozės), trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimo (trombocitopenijos), dėl kurio gali prasidėti kraujavimas ir formuotis kraujosrūvos, taip pat raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo (anemijos), dėl kurios gali pasireikšti nuovargis ir išblykšti oda, rizika (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Aqumeldi“);
- kada nors pasireiškė alerginė reakcija į AKF inhibitorius, dėl kurios patino veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė ir dėl to buvo sunku nuryti arba kvėpuoti (angioneurozinė edema). Angioneurozinė edema gali pasireikšti bet kuriuo gydymo Aqumeldi laikotarpio momentu. Pasireiškus simptomams, reikia nutraukti Aqumeldi vartojimą ir nedelsiant kreiptis pagalbos į gydytoją. Turėtumėte žinoti, kad juodosios rasės pacientams kyla didesnė tokių reakcijų į AKF inhibitorius (vaistus, kurie veikia kaip Aqumeldi) rizika. Pacientams, vartojantiems kitus vaistus, gali kilti didesnė angioneurozinės edemos rizika (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Aqumeldi“);
- nustatytas inkstų veiklos sutrikimas (įskaitant ir persodintą inkstą), diabetas, dehidratacija (organizmo skysčių netekimas), staigus širdies nepakankamumo pablogėjimas, rūgšties kaupimasis organizme arba diuretikų, kurie palaiko reikiamą kalio kiekį kraujyje (pvz., spironolaktono, eplerenono, triamtereno ar amilorido) arba pakaitalų, kurių sudėtyje yra kalio, arba vaistų, dėl kurių poveikio padidėja kalio kiekis kraujyje (pvz., heparino, trimetoprimo ar kotrimoksazolo) vartojimas. Tokiais atvejais gali padidėti kalio kiekis kraujyje (hiperkalemija), o tai gali sukelti nuovargį, raumenų silpnumą, pykinimą ir širdies ritmo sutrikimus. Jūsų arba jūsų vaiko gydytojui gali tekti pakoreguoti jums paskirtą Aqumeldi dozę arba reguliariai tikrinti kalio kiekį kraujyje (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Aqumeldi“);
- nustatytas inkstų arterijos veiklos sutrikimas – kadangi dėl to gali padidėti sumažėjusio kraujospūdžio arba inkstų veiklos sutrikimo rizika;
- jūs arba jūsų vaikas neseniai labai vėmėte arba stipriai viduriavote;
- sergate diabetu. Reikia tikrinti, ar nesumažėjęs gliukozės kiekis kraujyje, ypač pirmą gydymo mėnesį. Kalio kiekis kraujyje taip pat gali būti padidėjęs;
- jums arba jūsų vaikui šiuo metu atliekama dializė – kadangi gali tekti pakeisti Aqumeldi dozę;
- nustatytas sumažėjęs kraujospūdis (gali būti pasireikšti alpuliu arba svaiguliu, ypač stovint);

- vartojate bent vieną iš toliau nurodytų vaistų, kuriais gydomas padidėjęs kraujospūdis: angiotenzino II receptorių blokatoriai (dar vadinamus sartanais, pvz., valsartaną, telmisartaną, irbesartaną), kadangi juos vartojant gali padidėti sumažėjusio kraujospūdžio, padidėjusio kalio kiekio kraujyje ir inkstų veiklos sutrikimų rizika (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Aqumeldi“);
- jūsų vaikas yra jaunesnis nei 1 mėnesio amžiaus ir jam diagnozuotas kepenų veiklos sutrikimas arba gelta (pageltusi oda ir akių baltymai);
- jūsų vaikas yra jaunesnis nei 1 mėnesio amžiaus – kadangi labai mažiems vaikams yra didesnė sumažėjusio kraujospūdžio, inkstų veiklos sutrikimų ir padidėjusio kalio kiekio kraujyje rizika.

Jūsų gydytojas gali reguliariai atlikti tyrimus jūsų arba jūsų vaiko inkstų veiklai patikrinti, taip pat tikrinti jūsų kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) pusiausvyrą kraujyje.

Jeigu jūs nesate tikri, ar kuris nors iš pirmiau minėtų teiginių taikytinas jums ar jūsų vaikui, prieš duodami Aqumeldi vaikui, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jei jums arba jūsų vaikui netrukus bus atliekama medicininė procedūra

Pasakykite gydytojui, kad jūs arba jūsų vaikas vartojate Aqumeldi, jeigu jums arba jūsų vaikui numatoma atlikti kurią nors iš šių procedūrų:

- atlikti bet kokią chirurginę operaciją arba suleisti vaisto, kuriuo siekiama nuskausminti (sukelti anesteziją) (net pas odontologą);
- atlikti desensibilizaciją, gydant alergiją, pvz., bičių arba širšių (plėviasparnių) nuodais;
- taikyti gydymą, kuriuo siekiama pašalinti cholesterolį iš kraujo, vadinamą MTL-ch afereze.

Jei kuris nors iš pirmiau minėtų teiginių taikytinas jums arba jūsų vaikui, prieš pradėdant procedūrą, pasitarkite su savo arba savo vaiko gydytoju ar odontologu.

Kiti vaistai ir Aqumeldi

Jeigu jūs arba jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistus, įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Tai taikytina ir augaliniams vaistams. Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti jums arba jūsų vaikui paskirtą vaisto dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių.

Aqumeldi vartojant kartu su toliau nurodytais vaistais, gali pasikeisti Aqumeldi arba išvardytų vaistų veikimas arba gali padidėti šalutinio poveikio rizika:

- **vaistai nuo hipertenzijos** – vaistai, kuriais mažinamas kraujospūdis (toliau išvardyti skirtingų rūšių tokie vaistai):
 - angiotenzino II receptorių blokatoriai, kartais vadinami sartanais (pvz., losartanas, valsartanas);
 - aliskirenas;
 - beta blokatoriai (pvz., atenololis, propranololis);
 - diuretikai (vaistai, kuriais skatinama šlapimo gamyba) (pvz., furozemidas, chlortiazidas);
 - vazodilatatoriai (vaistai kraujagyslėms išplėsti) (pvz., nitroglicerinas, izosorbido mononitratas);
 - neprilizino inhibitoriai (pvz., sakubitrilas, racekadotrilis).
 Vartojant šiuos vaistus, gali padidėti angioneurozinės edemos (veido, lūpų, liežuvio arba gerklės patinimo, dėl kurio sunku nuryti ar kvėpuoti) rizika (žr. 2 skyrių „Aqumeldi vartoti draudžiama, jeigu jūs arba jūsų vaikas“);
- **kalį išlaikantys vaistai** – dėl vaistų kalio kiekiui kraujyje padidinti poveikio kraujyje gali susidaryti pernelyg didelė kalio koncentracija (toliau išvardyti skirtingų rūšių tokie vaistai):
 - kalio papildai ir druskos pakaitalai;
 - kalį tausojantieji diuretikai (vaistai, kuriais skatinama šlapimo gamyba) (pvz., spironolaktonas, amiloridas);
 - antibiotikai, kuriais gydomos bakterinės infekcijos (pvz., trimetoprimas ir kotrimoksazolas);
 - heparinas, kuris vartojamas siekiant suskysti kraują ir išvengti trombo susidarymo;
- **litis** – vaistas nuo depresijos;

- **tricikliai antidepresantai**, kuriais gydoma depresija (pvz., amitriptilinas);
- **antipsichoziniai vaistai** – vaistai psichikos sveikatos sutrikimams gydyti;
- **vaistai nuo kosulio ir peršalimo ligų ir vaistai svoriui mažinti** (pvz., pseudoefedrinai, amfetaminai);
- **auksas**, naudojamas skausmui ar artritui gydyti;
- **vaistai nuo diabeto, įskaitant insuliną ir vildagliptiną**, kuriais mažinamas cukraus kiekis kraujyje;
- **nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)** – vaistai uždegimui mažinti ir skausmui malšinti (toliau išvardyti skirtingų rūšių tokie vaistai):
 - o selektyvieji ciklooksigenazės-2 inhibitoriai (COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas);
 - o acetilsalicilo rūgštis (aspirinas);
- **transplantato atmetimo reakciją slopinantys vaistai**, kurie vartojami siekiant išvengti persodinto organo atmetimo (pvz., ciklosporinas, temsirolimuzas, sirolimuzas, everolimuzas).

Jeigu jūs nesate tikri, ar kuris nors iš pirmiau minėtų teiginių taikytinas jums ar jūsų vaikui, prieš duodami Aqumeldi vaikui, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Aqumeldi vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Vartodami Aqumeldi, jūs arba jūsų vaikas negalite vartoti alkoholio. Alkoholis gali sukelti per didelį kraujospūdžio sumažėjimą, todėl jums arba jūsų vaikui gali pasireikšti svaigulys, sukimosi pojūtis arba alpuls.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu manote, kad jūs esate arba jūsų dukra yra nėščia (arba galite pastoti), turite apie tai pranešti savo gydytojui. Paprastai gydytojas pataria nutraukti Aqumeldi vartojimą prieš pastojant arba sužinojus apie nėštumą ir pataria vietoj Aqumeldi vartoti kitą vaistą.

Aqumeldi nerekomenduojama vartoti ankstyvame nėštumo etape ir jo draudžiama vartoti, kai nėštumas yra daugiau kaip 3 mėnesių, nes šis vaistas gali rimtai pakenkti kūdikiui, kai jis vartojamas po trečio nėštumo mėnesio (žr. 2 skyrių „Aqumeldi vartoti draudžiama, jeigu jūs arba jūsų vaikas“).

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, gydymo laikotarpiu ir iki savaitės po gydymo turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Žindymas

Jeigu žindote arba ketinate pradėti žindyti kūdikį, pasakykite apie tai savo gydytojui ir pasitarkite, ar jums geriau nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Aqumeldi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Aqumeldi gali jums arba jūsų vaikui sukelti mieguistumą arba turėti įtakos gebėjimui sutelkti dėmesį ir koordinacijai. Tai gali turėti poveikį gebėjimui atlikti tam tikrų įgūdžių reikalaujančius darbus, pvz., vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus.

Aqumeldi sudėtyje yra natrio.

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Aqumeldi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė jūsų arba jūsų vaiko gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią vaisto dozę vartoti, patars jūsų arba jūsų vaiko gydytojas ir ji priklausys nuo jūsų arba jūsų vaiko svorio ir nuo to, kaip jūsų ar jūsų vaiko organizmas reaguoja į gydymą.

- Rekomenduojama pradinė dozė yra iki 2 mg (vienkartinė dozė).
- Rekomenduojama palaikomoji dozė yra nuo 1 mg iki 20 mg kartą per parą.

Jūsų vaiko gydytojas patars jums, kada, atsižvelgiant į jūsų vaiko kraujospūdį, kalio koncentraciją kraujyje ir inkstų veiklą, reikia padidinti vaisto dozę.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartojant burnoje disperguojamą (-as) tabletę (-es), reikia atidžiai perskaityti pateiktą informaciją.

Aqumeldi galima vartoti tik per burną. Tai yra burnoje disperguojamos tabletės, t. y. jos ištirpsta burnoje arba vandenyje. Tabletes galima vartoti ir pavalgus, ir nevalgus.

1. Dėl mažo tablečių dydžio, kad būtų lengviau iš buteliuko paimti reikiamą burnoje disperguojamų tablečių skaičių, naudokite pakuotėje esantį kaušelį. Stenkitės kuo mažiau rankomis liesti tabletes.
2. Burnoje disperguojamą (-as) tabletę (-es) padėkite ant liežuvio arba tarp dantenų ir žando (į žando vidų) ir palaukite, kol ji ištirps.
3. Burnoje disperguojamų tablečių nesmulkinkite.

Jeigu gydytojo paskirta dozė yra mažesnė nei 0,25 mg, ją galima paruošti taip:

1. Įdėkite vieną 0,25 mg burnoje disperguojamą tabletę į 10 ml geriamąjį švirkštą.
2. Pritraukite į švirkštą 10 ml šviežio vandentiekio vandens (iki 10 ml padalos). Vaikams iki 6 mėnesių amžiaus reikia naudoti sterilų vandenį.
3. Atsargiai pasukiokite švirkštą rankose 3 minutes, kol burnoje disperguojama tabletė visiškai ištirps.
4. Enalaprilio maleato koncentracija gautame tirpale yra 0,025 mg/ml.
5. Viename mililitre paruošto tirpalo bus 0,025 mg enalaprilio, o 4 ml bus 0,1 mg enalaprilio.
6. Reikiamą dispersijos kiekį reikia nedelsiant suleisti pacientui į burną; nelaikykite dispersijos geriamajame švirkšte.

Jeigu jums arba jūsų vaikui vaistas girdomas per maitinimo zondą, reikia laikytis toliau aprašytos procedūros.

1. Ištraukite stūmoklį iš švirkšto, kurį naudojate su maitinimo zonda (švirkštas nepridedamas), ir reikiamą burnoje disperguojamų tablečių skaičių įdėkite į švirkšto cilindrą.

Pastaba. Vienu metu viename mililitre galima ištirpinti ne daugiau kaip keturias burnoje disperguojamas tabletes, todėl toliau aprašytą procedūrą gali tekti pakartoti kelis kartus, kol suvartosite rekomenduojamą vaisto dozę.



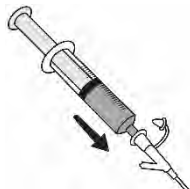
2. Įstatykite stūmoklį ir pritraukite 1 ml šviežio vandentiekio vandens. Vaikams iki 6 mėnesių amžiaus reikia naudoti sterilų vandenį.



3. Uždenkite švirkštą dangteliu ir 3 minutes atsargiai sukiokite ar maišykite į švirkštą įdėtas burnoje disperguojamas tabletes, kad jos ištirtų.



4. Nuimkite dangtelį ir suleiskite vaisto dozę per maitinimo zondą.



5. Suleidę vaistą, praplaukite maitinimo zondą ne mažiau kaip 3 ml vandens.

Paruoštą tirpalą turite nedelsiant suleisti sau arba savo vaikui. Nepalikite vaisto vėlesniam vartojimui.

Nustatyta, kad standartiniai maitinimo zondai (iš poliuretano, polivinilchlorido ir silikono) yra tinkami naudoti su šiuo vaistu.

Suvartojus per didelę Aqumeldi dozę

Nevartokite ir savo vaikui neduokite didesnės vaisto dozės, nei nurodė jūsų arba jūsų vaiko gydytojas. Jeigu jūs arba jūsų vaikas nurijote daugiau tablečių negu paskyrė gydytojas, nedelsdami kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių arba gydytoją. Pasiimkite vaisto pakuotę su savimi.

Dažniausi perdozavimo požymiai ir simptomai yra kraujospūdžio sumažėjimas (tai gali pasireikšti svaiguliu ar sukimosi pojūčiu) ir beveik visiškai sąmonės praradimas (stuporas). Kiti galimi simptomai: smarkus ir pagreitinėjęs širdies plakimas, padažnėjęs pulsas, nerimas, kosulys, inkstų nepakankamumas ir padažnėjęs kvėpavimas.

Pamiršus pavartoti Aqumeldi

Jeigu jūs arba jūsų vaikas pamirštumėte pavartoti Aqumeldi, pamirštą dozę praleiskite.

Kitą dozę suvartokite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Aqumeldi

Negalima nutraukti gydymo Aqumeldi, nebent taip nurodytų jūsų arba jūsų vaiko gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo arba vaiko gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau nurodyti šalutinio poveikio reiškiniai nustatyti suaugusiems pacientams. Jeigu jums arba jūsų vaikui pasireikštų bent vienas iš šių šalutinio poveikio reiškinų, nevartokite vaisto ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- lūpų, akių, burnos arba gerklės patinimas, dėl kurio gali būti sunku kvėpuoti arba nuryti (angioneurozinė edema) – dažnas šalutinis poveikis;

- kraujo sutrikimai, įskaitant kraujo rodiklių pokyčius, pvz., sumažėjęs baltųjų ir raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs trombocitų skaičius – nedažnas šalutinis poveikis;
- širdies smūgis (gali įvykti dėl labai sumažėjusio kraujospūdžio tam tikriems didelės rizikos grupei priskiriamiems pacientams, įskaitant tuos pacientus, kuriems nustatyta širdies ar galvos smegenų kraujotakos sutrikimų) – nedažnas šalutinis poveikis;
- insultas (gali įvykti dėl labai sumažėjusio kraujospūdžio didelės rizikos grupei priskiriamiems pacientams) – nedažnas šalutinis poveikis;
- kraujo sutrikimai (kaulų čiulpų slopinimas), įskaitant kraujo rodiklių pokyčius, kaip antai sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija), sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija), sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs hematokrito kiekis, pancitopenija, agranulocitozė – retas šalutinis poveikis;
- sunkios odos reakcijos, kai odos parausta ir lupasi, pasidengia pūslelėmis arba atviromis opomis (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas, toksinė epidermio nekrolizė) – retas šalutinis poveikis;
- staigus, netikėtas išbėrimas arba odos deginimo pojūtis, paraudimas ar lupimasis – retas šalutinis poveikis;
- kaulų čiulpų slopinimas, kai juose nustoja gamintis naujos kraujo ląstelės, dėl to pacientui pasireiškia nuovargis, organizmas nebepajėgia veiksmingai kovoti su infekcijomis ir pasireiškia nekontroliuojamas kraujavimas (aplazinė anemija) – retas šalutinis poveikis;
- kepenų uždegimas, kepenų liga, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas arba bilirubino kiekis (nustatomas atliekant tyrimus), gelta (pageltusi odos ir [arba] akys) – retas šalutinis poveikis.

Šalutinio poveikio reiškiniai, nustatyti vaikams, kurie vartoja Aquameldi nuo širdies nepakankamumo

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- svaigulys, žemas kraujospūdis (posturalinis svaigulys),
- kosulys,
- vėmimas,
- padidėjęs kalio kiekis (hiperkalemija), nustatomas ištyrus kraują;
- šiek tiek padidėjęs baltymo albumino kiekis šlapime (mikroalbuminurija).

Pradėjus vartoti Aquameldi, jums arba jūsų vaikui gali pasireikšti svaigulys. Tai sukelia sumažėjęs kraujospūdis. Jeigu taip nutiktų, pasijusite geriau, jei atsigulsite. Pasitarkite su savo arba savo vaiko gydytoju.

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai, nustatyti enalaprilį vartojantiems suaugusiesiems

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- svaigulys,
- silpnumo pojūtis (astenija),
- pykinimas,
- miglotas matymas,
- kosulys.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas,
- pilvo skausmas,
- vėmimas,
- išbėrimas,
- galvos skausmas,
- apalpimas (sinkopė),
- sumažėjęs kraujospūdis,
- širdies ritmo pokyčiai,

- padažnėjęs širdies plakimas,
- krūtinės angina,
- skausmas krūtinės srityje,
- nuovargis,
- depresija,
- kraujo tyrimais nustatomas padidėjęs kalio kiekis (hiperkalemija),
- kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kreatinino kiekis (padidėjęs kreatinino kiekis serume),
- šlapimo tyrimais nustatytas albumino kiekio šlapime nukrypimas nuo normos (mikroalbuminurija),
- skonio pojūčio pokyčiai,
- dusulys (dispnėja).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- virškinimo sutrikimas,
- vidurių užkietėjimas,
- apetito sumažėjimas (anoreksija),
- sulėtėjęs maisto judėjimas žarnynu,
- kasos uždegimas,
- skrandžio sudirginimas,
- džiūstanti burna,
- opaligė,
- sutrikusi inkstų veikla,
- inkstų nepakankamumas,
- sloga,
- užkimimas,
- gerklės skausmas,
- padažnėjęs arba netolygus širdies plakimas (palpitacijos),
- pernelyg greitas raudonųjų kraujo ląstelių irimas, sukeliantis nuovargį ir odos blyškumą (hemolizinė anemija),
- sumišimas,
- miego sutrikimai,
- mieguistumas,
- nervingumas,
- odos dilgsėjimo arba tirpulio pojūtis,
- sukimosi pojūtis (vestibiulinis galvos svaigimas),
- ūžesys (tinitas),
- astma,
- su astma susijęs krūtinės užgulimas (bronchų spazmai),
- pagausėjęs prakaitavimas,
- niežėjimas,
- dilgėlinė,
- plaukų slinkimas,
- mėšlungis,
- raudonis,
- kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus (posturalinė hipotenzija);
- bloga bendra savijauta (negalavimas),
- karščiavimas,
- erekcijos funkcijos sutrikimas (impotencija),
- didelis baltymų kiekis šlapime (nustatomas atliekant tyrimą),
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje,
- sumažėjęs natrio kiekis (hiponatremija), nustatomas ištyrus kraują;
- padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, nustatomas ištyrus kraują.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- smulkūs skysčio pripildyti guzeliai ant odos (pemfigoidas),
- kepenų nepakankamumas,

- cholestazė (tulžies tekėjimo sutrikimai),
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas,
- Reino sindromas, kai rankos ir pėdos labai atšąla ir išblykšta dėl sulėtėjusios kraujotakos;
- autoimuninės ligos,
- neįprasti sapnai,
- miego sutrikimai,
- skysčio ar kitų medžiagų kaupimasis plaučiuose (nustatoma atliekant rentgenogramą);
- nosies ertmės gleivinės uždegimas;
- susikaupusių kraujo ląstelių sukeltas plaučių uždegimas, dėl kurio pasidaro sunku kvėpuoti (eozinofilinė pneumonija);
- burnos gleivinės uždegimas (stomatitas);
- liežuvio uždegimas (glositas);
- burnos išopėjimas (aftinis išopėjimas),
- sumažėjęs susidarančio šlapimo kiekis,
- alerginės reakcijos arba infekcijos sukeltas odos sutrikimas (daugiaformė raudonė),
- vyrų krūtų padidėjimas,
- padidėjusios liaukos kaklo, pažastų ar kirkšnies srityje,
- plaštakų, pėdų arba kulkšnių patinimas.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- žarnyno patinimas (žarnyno angioneurozinė edema).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- pernelyg gausiai gaminamas antidiuretinis hormonas – hormonas, kuris padeda inkstams kontroliuoti su šlapimu iš organizmo pašalinamą vandens kiekį, dėl kurio žmogaus organizme sulaikomi skysčiai, o tai sukelia silpnumą, nuovargį ar sumišimą (sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas, SAHSS);
- sunkios odos reakcijos. Gauta pranešimų apie simptomų kompleksą, kuris gali apimti kai kuriuos arba visus šiuos simptomus: karščiavimą, kraujagyslių uždegimą (serozitą / vaskulitą), raumenų skausmą (mialgiją / miozitą), sąnarių skausmą (artralgiją / artritą). Gali pasireikšti išbėrimas, jautrumas saulės spinduliams ir ultravioletiniams spinduliams arba kiti poveikio odai požymiai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jei jums arba jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo arba savo vaiko gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Aquameldi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti nebegalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip šalinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Aqumeldi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra enalaprilio maleatas.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), krospovidonas, polivinilacetatas, povidonas, natrio laurilsulfatas (žr. 2 skyrių „Aqumeldi sudėtyje yra natrio“), natrio stearilfumaratas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas –(tik 0,25 mg burnoje disperguojamoje tabletėje), geltonasis geležies oksidas (E172) – (tik 1 mg burnoje disperguojamoje tabletėje).

Aqumeldi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Aqumeldi 0,25 mg burnoje disperguojamos tabletės yra baltos, apvalios, abipus išgaubtos, 2 mm skersmens tabletės.

Aqumeldi 1 mg burnoje disperguojamos tabletės yra nuo gelsvos iki geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos 2 mm skersmens tabletės.

Abiejų stiprumų tabletės tiekiamos plastikiniame buteliuke su plastikiniu vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir plomba kartono dėžutėje. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas ir vienas mėlynas kaušelis.

0,25 mg arba 1 mg pakuotėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 50, 100 arba 200 burnoje disperguojamų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Pirmą kartą atidarant buteliuką, reikia perlaužti apsauginę plombą:

- viena ranka tvirtai laikykite buteliuką;
- kita ranka, stipriai spausdami dangtelį žemyn, sukite jį prieš laikrodžio rodyklę;
- sukite, kol plomba perlūš.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.
