I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AQUMELDI 0,25 mg mutē disperģējamās tabletes

AQUMELDI 1 mg mutē disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

AQUMELDI 0,25 mg mutē disperģējamās tabletes

Katra mutē disperģējamā tablete satur 0,25 mg enalaprila maleāta (*Enalapril maleate*).

AQUMELDI 1 mg mutē disperģējamās tabletes

Katra mutē disperģējamā tablete satur 1 mg enalaprila maleāta (*Enalapril maleate*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mutē disperģējamā tablete

AQUMELDI 0,25 mg mutē disperģējamās tabletes

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas, mutē disperģējamās tabletes, 2 mm diametrā.

AQUMELDI 1 mg mutē disperģējamās tabletes

Dzeltenīgas līdz dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas, mutē disperģējamās tabletes, 2 mm diametrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

AQUMELDI ir indicēts sirds mazspējas ārstēšanai bērniem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam (neieskaitot).

4.2. Devas un lietošanas veids

AQUMELDI lietošana jāuzsāk ārstam ar pieredzi pediatrisko pacientu ar sirds mazspēju ārstēšanā.

Devas

Sākumdeva/testa deva

0,01–0,04 mg/kg (maks. 2 mg) kā vienreizēja sākumdeva.

- Pirms testa devas lietošanas jāpārbauda asinsspiediens un nieru darbība. Ja sistoliskais asinsspiediens (SAS) ir zemāks par 5. procentīli vai kreatinīna vērtība pārsniedz attiecīgajam vecumam noteikto normas robežu, enalaprilu lietot nedrīkst.
- Pacientiem, kuru stāvoklis ir mazāk stabils, un zīdaiņiem, kuri jaunāki par 30 dienām, testa devai jābūt diapazona zemākajā daļā.
- Asinsspiediens jākontrolē ik pēc 1–2 stundām pēc sākumdevas lietošanas. Ja SAS ir zemāks par 5. procentīli, enalaprila lietošana jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe.

Mērķdeva/uzturošā deva

0,15–0,3 mg/kg (maks. 20 mg) dienā vienā vai divās dalītās devās 8 stundas pēc testa devas.
Deva jāpielāgo individuāli atkarībā no asinsspiediena, kreatinīna līmeņa serumā un kālija atbildes reakcijas.

- Ja sistoliskais asinsspiediens (SAS) ir lielāks par vai vienāds ar 5. procentīli un kreatinīna līmenis serumā ir ne vairāk kā 1,5 × lielāks par sākotnējo, apsver enalaprilu devas titrēšanu uz augšu.
- Ja SAS ir zem 5. procentīles un kreatinīna līmenis serumā vairāk nekā 2 × pārsniedz sākotnējo, enalaprila lietošana jāpārtrauc.
- Ja sistoliskais asinsspiediens ir zemāks par 5. procentīli un kreatinīna līmenis serumā 1,5 līdz 2 × pārsniedz sākotnējo, enalaprila deva ir jātitrē uz leju.
- Ja SAS ir lielāks par vai vienāds ar 5. procentīli un kreatinīna līmenis serumā vairāk nekā 2 × pārsniedz sākotnējo, enalaprila deva ir jātitrē uz leju.
- Ja SAS ir lielāks par vai vienāds ar 5. procentīli un kreatinīna līmenis serumā 1,5 līdz 2 × pārsniedz sākotnējo, enalaprils jāturpina lietot tādā pašā devā.

Jebkurā posmā, ja kālija līmenis ir ≥ 5,5 mmol/l, ārstēšana ar enalaprilu uz laiku jāpārtrauc. Kad hiperkaliēmija ir novērsta, atsāk enalaprila lietošanu ar to pašu vai zemāku devas līmeni. Ja hiperkaliēmija rodas no jauna, jāatkārto iepriekš minētais un zāļu lietošana jāatsāk ar zemāku līmeni. Ja kālija līmenis atkārtoti pārsniedz 5,5 mmol/l, neskatoties uz vairākkārtēju devas samazināšanu, enalaprila lietošana jāpārtrauc.

Ja AQUMELDI deva tiek izlaista, nākamā deva jālieto kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi
Īpaši piesardzības pasākumi jāievēro pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

- Enalaprils ir kontrindicēts pediatriskajiem pacientiem ar glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ) < 30 ml/min/1,73 m^2 (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- GFĀ ≥ 50 ml/min/1,73 m^2: devas nav jāpielāgo.
- GFĀ ≥ 30- <50 ml/min/1,73 m^2: jāsāk ar 50 % no vienreizējās devas un zāles jālieto ar 12 stundu intervālu.
- Dialīzes gadījumā: jāsāk ar 25 % no parastās vienreizējās devas un zāles jālieto ar 12 stundu intervālu.

Deva ir jāpalielina līdz lielākajai iespējamajai panesamajai devai atkarībā no iedarbības. Atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma un pēc tam vismaz vienu reizi gadā atkārtoti jāpārbauda kreatinīna un kālija koncentrācija.

Aknu darbības traucējumi
Nav pieejami dati par pediatrisko pacientu ar aknu darbības traucējumiem ārstēšanu. Devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu, tomēr šādus bērnus drīkst ārstēt ar enalaprilu tikai stingrā uzraudzībā. Nav ieteicams ārstēt bērnus līdz 1 mēneša vecumam ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērni līdz 30 dienu vecumam
Zīdaiņi līdz 30 dienu vecumam jāārstē tikai stingrā uzraudzībā, ieskaitot asinsspiediena, kālija līmeņa serumā un nieru darbības kontroli.

Lietošanas veids

Tikai iekšķīgai lietošanai. Novietot uz mēles vai aiz vaiga mutes dobumā un ļaut, lai izšķīst.

AQUMELDI var lietot ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Norādījumus par < 0,25 mg sākumdevu lietošanu un zāļu ievadīšanu, ja tiek izmantota barošanas zonde, skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai jebkuru citu angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKEi).
- Anamnēzē angioedēma, kas saistīta ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- AQUMELDI vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m^2) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).
- Kombinācija ar sakubitrilu/valsartānu (zāles, kas satur neprilizīna inhibitoru), jo ir paaugstināts angioedēmas risks. AQUMELDI nedrīkst lietot 36 stundu laikā pēc pārejas no sakubitrila/valsartāna vai pirms pārejas uz to (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
- Bērni ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m^2) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Simptomātiska hipotensija

Pacientiem ar sirds mazspēju ar saistītu nieru mazspēju vai bez tās novērota simptomātiska hipotensija. Tā visbiežāk attīstās pacientiem ar smagāku sirds mazspējas pakāpi, uz ko norāda cilpas diurētisko līdzekļu lielas devas, hiponatrēmija vai funkcionāli nieru darbības traucējumi. Šiem pacientiem terapija jāuzsāk ārsta uzraudzībā, un pacienti rūpīgi jānovēro ikreiz, kad tiek pielāgota AQUMELDI un/vai diurētiskā līdzekļa deva. Līdzīgi apsvērumi var attiekties uz pacientiem ar išēmisku sirds vai cerebrovaskulāru slimību, kuriem pārmērīga asinsspiediena pazeminināšanās var izraisīt miokarda infarktu vai cerebrovaskulāru negadījumu.

Dažiem pacientiem ar sirds mazspēju, kuriem ir normāls vai zems asinsspiediens, lietojot AQUMELDI, var novērot papildu sistēmiskā asinsspiediena pazeminināšanos. Šī ietekme ir sagaidāma un parasti nav iemesls ārstēšanas pārtraukšanai. Ja hipotensija kļūst simptomātiska, var būt nepieciešams samazināt diurētiskā līdzekļa un/vai AQUMELDI devu un/vai pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Ja attīstās hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī un, ja nepieciešams, viņam jāsaņem intravenoza infūzija ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām. Pārejoša hipotensīva reakcija nav kontrindikācija turpmākām devām, ko parasti var lietot bez grūtībām, kad pēc tilpuma ekspansijas asinsspiediens ir palielinājies.

Aortas vai mitrālā vārstuļa stenoze/hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā visi vazodilatatori, arī AKE inhibitori piesardzīgi jālieto pacientiem ar kreisā kambara vārstuļu un izplūdes kanāla obstrukciju, un no to lietošanas jāizvairās kardiogēna šoka un hemodinamiski nozīmīgas obstrukcijas gadījumā.

Nieru darbības traucējumi

Saistībā ar enalaprilu ir ziņots par nieru mazspēju, un tā novērota galvenokārt pacientiem ar smagu sirds mazspēju vai pamatā esošu nieru slimību, tajā skaitā nieru artēriju stenozi. Ja nieru mazspēja tiek nekavējoties atpazīta un attiecīgi ārstēta, ar enalaprila terapiju saistīta nieru mazspēja parasti ir atgriezeniska (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Dažiem hipertensīviem pacientiem, kuriem nav acīmredzamas iepriekš esošas nieru slimības, ir radies palielināts urīnvielas un kreatinīna daudzums asinīs, lietojot enalaprilu vienlaicīgi ar diurētisko līdzekli. Var būt jāsamazina enalaprila deva un/vai jāpārtrauc diurētiskā līdzekļa lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šādā gadījumā jāapsver pamatā esošas nieru artērijas stenozes iespējamība (skatīt tālāk par renovaskulāro hipertensiju).

Renovaskulāra hipertensija

Pastāv paaugstināts hipotensijas un nieru mazspējas risks, ja pacienti ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai ar vienas funkcionējošas nieres artērijas stenozi tiek ārstēti ar AKE inhibitoriem. Nieru darbības zudums var attīstīties ar pavisam nelielām kreatinīna līmeņa serumā izmaiņām. Šiem pacientiem ārstēšana jāuzsāk ar nelielām devām ciešā ārstniecības personāla uzraudzībā, piesardzīgi veicot titrēšanu, kā arī kontrolējot nieru darbību.

Nieres transplantācija

Nav pieredzes par AQUMELDI lietošanu pacientiem, kuriem nesen veikta nieres transplantācija. Tāpēc ārstēšana ar AQUMELDI nav ieteicama.

Aknu mazspēja

Retos gadījumos AKE inhibitori bija saistīti ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti vai hepatītu un progresē līdz fulminantai aknu nekrozei un (dažreiz) nāvei. Šī sindroma mehānisms nav izprasts. Pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus un kuriem attīstās dzelte vai izteikta aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, jāpārtrauc AKE inhibitoru lietošana un jāsaņem atbilstoša medicīniska novērošana.

Neitropēnija/agranulocitoze

Pacientiem, kuri saņēma AKE inhibitorus, ziņots par neitropēniju/agranulocitozi, trombocitopēniju un anēmiju. Pacientiem ar normālu nieru darbību un bez citiem komplicējošiem faktoriem neitropēnija attīstās reti. Enalaprils jālieto ļoti piesardzīgi pacientiem ar kolagēna vaskulāro slimību, imūnsupresantu terapiju, ārstēšanu ar allopurinolu vai prokainamīdu vai šo ķomplicējošo faktoru kombināciju, jo īpaši, ja ir iepriekš konstatēta nieru darbības pasliktināšanās. Dažiem no šiem pacientiem attīstījās smagas infekcijas, kas dažos gadījumos nereaģēja uz intensīvu antibiotiku terapiju. Ja šādiem pacientiem lieto enalaprilu, ieteicams periodiski noteikt leikocītu skaitu, un pacientiem jāpaskaidro, ka ir jāziņo par jebkādām infekcijas pazīmēm.

Paaugstināta jutība/angioedēma

Ir ziņots par sejas, ekstremitāšu, lūpu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioedēmu ar AKE inhibitoriem, tajā skaitā enalaprilu, ārstētiem pacientiem. Tā var attīstīties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Šādos gadījumos nekavējoties jāpārtrauc AQUMELDI lietošana un jāuzsāk atbilstoša uzraudzība, lai nodrošinātu pilnīgu simptomu izzušanu pirms pacienta izrakstīšanas. Pat gadījumos, kad ir tikai mēles pietūkums bez elpošanas traucējumiem, pacientiem var būt nepieciešama ilgstoša novērošana, jo ārstēšana ar antihistamīniem un kortikosteroīdiem var nebūt pietiekama.

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par nāves gadījumiem angioedēmas dēļ, kas saistīta ar balsenes tūsku vai mēles tūsku. Pacientiem, kuriem ir skarta mēle, balss sprauga vai balsene, var rasties elpceļu obstrukcija, it īpaši tiem, kuriem anamnēzē ir elpceļu operācija. Ja ir skarta mēle, balss sprauga vai

balsene, kas var izraisīt elpceļu obstrukciju, nekavējoties jāveic atbilstoša terapija, kas var ietvert subkutāni lietojamo epinefrīna šķīdumu 1:1000 un/vai pasākumus elpceļu caurlaidības nodrošināšanai.

Ir ziņots, ka melnādainiem pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, ir lielāka angioedēmas sastopamība nekā citas ādas krāsas pacientiem.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir angioedēma, kas nav saistīta ar AKE inhibitoru terapiju, var būt paaugstināts angioedēmas risks AKE inhibitora lietošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri jau lieto AKE inhibitoru, ir jāievēro piesardzība, sākot lietot racekadotrilu, mTOR inhibitorus (piemēram, sirolīmu, everolīmu, temsirolīmu) vai vildagliptīnu.

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem AKE inhibitoru un neprilizīna inhibitoru terapiju (piemēram, sakubitrilu, racekadotrilu), var būt paaugstināts angioedēmas risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Enalaprila kombinācija ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta paaugstinātā angioedēmas riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sakubitrilu/valsartānu nedrīkst sākt lietot ātrāk kā 36 stundas pēc pēdējās enalaprila terapijas devas. Ja ārstēšana ar sakubitrilu/valsartānu tiek pārtraukta, enalaprila terapiju nedrīkst sākt ātrāk kā 36 stundas pēc pēdējās sakubitrila/valsartāna devas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Anafilaktoīdas reakcijas plēvspārņu desensibilizācijas laikā

Retos gadījumos pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus desensibilizācijas laikā ar plēvspārņu indi (*hymenoptera venom*), ir bijušas dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šīm reakcijām izvairījās, pirms katras desensibilizācijas reizes uz laiku pārtraucot AKE inhibitoru terapiju.

Anafilaktoīdas reakcijas ZBL aferēzes laikā

Retos gadījumos pacientiem, kuri zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā saņēma AKE inhibitorus ar dekstrāna sulfātu, radās dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šīm reakcijām izvairījās, uz laiku pārtraucot AKE inhibitoru terapiju pirms katras aferēzes.

Hemodialīzes pacienti

Ir ziņots par anafilaktoīdām reakcijām pacientiem, kuriem veikta dialīze ar augstas caurlaidspējas membrānām (piemēram, AN 69®) un kuri vienlaikus ārstēti ar AKE inhibitoru. Šiem pacientiem jāapsver iespēja izmantot cita veida dialīzes membrānu vai citas grupas antihipertensīvos līdzekļus.

Hipoglikēmija

Diabēta pacientiem, kuri tiek ārstēti ar iekšķīgi lietojamiem pretdiabēta līdzekļiem vai insulīnu, sākot lietot AKE inhibitoru, jānorāda rūpīgi kontrolēt hipoglikēmijas risku, jo īpaši kombinētās lietošanas pirmajā mēnesī (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Klepus

Saistībā ar AKE inhibitoru lietošanu ziņots par klepu. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs, noturīgs un izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. AKE inhibitoru inducēts klepus ir jāuzskata par klepus diferenciāldiagnozes sastāvdaļu.

Ķirurģiska operācija/anestēzija

Pacientiem, kuriem tiek veikta liela ķirurģiska operācija vai anestēzijas laikā ar zālēm, kuras izraisa hipotensiju, enalaprils bloķē angiotensīna II veidošanos sekundāri kompensatorai renīna izdalīšanai. Ja rodas hipotensija un tiek uzskatīts, ka tā ir saistīta ar šo mehānismu, to var koriģēt ar tilpuma palielināšanu.

Hiperkaliēmija

Dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar AKE inhibitoriem, tajā skaitā enalaprilu, ir novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā. Hiperkaliēmijas rašanās riska faktori ietver pacientus ar nieru mazspēju, nieru darbības pasliktināšanos, vecumu (> 70 gadi), cukura diabētu, interkurentus notikumus, jo īpaši dehidratāciju, akūtu sirds dekompensāciju, metabolisko acidozi un kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu (piemēram, spironolaktona, eplerenona, triamterēna vai amilorīda) vienlaicīgu lietošanu, kālija uztura bagātinātājus vai kāliju saturošus sāls aizstājējus; vai pacientus, kuri lieto citas zāles, kas saistītas ar kālija līmeņa paaugstināšanos serumā (piemēram, heparīnu, trimetoprimu saturošas zāles, piemēram, kotrimoksazolu). Jaundzimušie ir pakļauti paaugstinātam hiperkaliēmijas attīstības riskam. Kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju aizturošu diurētisku līdzekļu, kāliju saturošu sāls aizstājēju vai citu zāļu, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā, lietošana, jo īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var ievērojami palielināt kālija līmeni serumā. Hiperkaliēmija var izraisīt nopietnu, dažkārt letālu aritmiju. Ja enalaprila un kāda iepriekš minētā līdzekļa vienlaicīgu lietošanu uzskata par atbilstošu, tie jālieto piesardzīgi un bieži jāpārbauda kālija līmenis serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Litijs

Litija un enalaprila kombinācija parasti nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde

Ir pierādījumi, ka AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna vienlaicīga lietošana paaugstina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru darbības (tajā skaitā akūtas nieru mazspējas) risku. Tādēļ nav ieteicama RAAS blokāde, kombinējot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).
Ja dubulta blokādes terapija tiek uzskatīta par absolūti nepieciešamu, tai jānotiek tikai specialista uzraudzībā un bieži, rūpīgi jākontrolē nieru darbība, elektrolīti un asinsspiediens.
AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst lietot vienlaicīgi pacientiem ar diabētisko nefropātiju.

Grūtniecība

AKE inhibitoru lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Ja vien nepārtraukta AKE inhibitoru terapija netiek uzskatīta par būtiski nepieciešamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, ir jāpāriet uz alternatīviem līdzekļiem, kuriem ir vispāratzīts drošuma profils grūtniecības laikā. Ja tiek konstatēta grūtniecība, ārstēšana ar AKE inhibitoriem nekavējoties jāpārtrauc, un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Etniskās atšķirības

Tāpat kā citi AKE inhibitori, enalaprils acīmredzami ir mazāk efektīvs asinsspiediena pazeminašanā melnādainiem cilvēkiem, iespējams, tādēļ, ka melnādainā hipertensijas pacientu populācijā ir lielāka pacientu ar zemu renīna līmeni izplatība.

Pediatriskā populācija

AQUMELDI lietošana bērniem nav ieteicama, ja pacientam ir citas indikācijas, nevis sirds mazspēja. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot šīs zāles bērniem līdz 1 mēneša vecumam, jo viņi var būt ļoti jutīgi pret šīm zālēm. Dati par AQUMELDI lietošanu bērniem līdz 1 mēneša vecumam klīniskajos pētījumos ir trūcīgi (n=4). Rūpīgi jākontrolē visas nevēlamo blakusparādību pazīmes un elektrolītu līmenis.

Aknu darbības traucējumi

Nav pieejami dati par pediatrisko pacientu ar iepriekš diagnosticētiem aknu darbības traucējumiem ārstēšanu. Tādēļ pediatriskie pacienti, kuriem ir iepriekš diagnosticēti aknu darbības traucējumi, ar enalaprilu jāārstē tikai stingrā uzraudzībā. Nav ieteicams ārstēt bērnus līdz 1 mēneša vecumam, kuriem ir aknu darbības traucējumi.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pieaugušo vai bērnu populācijā nav veikti mijiedarbības pētījumi ar AQUMELDI. Mijiedarbības pētījumi ar enalaprilu ir veikti tikai pieaugušajiem.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde

Klīnisko pētījumu dati pierādīja, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ar AKE inhibitoriem, angiotensīna II receptoru blokatoriem vai aliskirēnu, ir saistīta ar biežākām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, hipotensiju, hiperkaliēmiju un pavājinātu nieru darbību (tajā skaitā akūtu nieru mazspēju), salīdzinājumā ar viena RAAS ietekmējoša līdzekļa lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kāliju saturošie uztura bagātinātāji vai citas zāles, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā

AKE inhibitori samazina diurētisko līdzekļu izraisītu kālija zudumu. Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, eplerenons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturošie uztura bagātinātāji, kāliju saturošie sāls aizstājēji vai citas zāles, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīns, trimetoprimu saturošas zāles, piemēram, kotrimoksazols), var ievērojami paaugstināt kālija līmeni serumā. Ja enalaprila un jebkura iepriekš minētā līdzekļa vienlaicīgu lietošanu uzskata par atbilstošu, tie jālieto piesardzīgi un bieži jākontrolē kālija līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Diurētiskie līdzekļi (tiazīds vai cilpas diurētiskie līdzekļi)

Iepriekšēja ārstēšana ar diurētiskajiem līdzekļiem lielās devās var izraisīt tilpuma samazināšanos un hipotensijas risku, uzsākot terapiju ar enalaprilu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipotensīvo iedarbību var samazināt, pārtraucot lietot diurētisko līdzekli, palielinot šķidruma vai sāls uzņemšanu vai sākot terapiju ar enalaprilu nelielā devā.

Antihipertensīvie līdzekļi

Vienlaicīga šo zāļu lietošana var palielināt enalaprila hipotensīvo iedarbību. Vienlaicīga lietošana ar nitroglicerīnu un citiem nitrātiem vai citiem vazodilatatoriem var vēl vairāk samazināt asinsspiedienu.

Litijs

Lietojot litiju vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem, ziņots par litija koncentrācijas atgriezenisku paaugstināšanos serumā un toksicitāti. Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem var vēl vairāk paaugstināt litija līmeni un paaugstināt litija toksicitātes risku. Enalaprila lietošana kopā ar litiju nav ieteicama, bet, ja šāda kombinācija tiek uzskatīta par nepieciešamu, rūpīgi jākontrolē litija līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tricikliskie antidepresanti/antipsihotiskie līdzekļi/anestēzijas līdzekļi/narkotiskie līdzekļi

Noteiktu anestēzijas līdzekļu, triciklisko antidepresantu un antipsihotisko līdzekļu lietošana vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem var izraisīt asinsspiediena pazeminināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tajā skaitā selektīvie ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitori

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tajā skaitā selektīvie ciklooksigenāzes-2 inhibitori (COX-2 inhibitori), var samazināt diurētisko līdzekļu un citu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību. Tāpēc angiotensīna II receptoru antagonistu vai AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību var pavājināt NPL, tajā skaitā selektīvie COX-2 inhibitori.

NPL (tajā skaitā COX-2 inhibitoru) un angiotensīna II receptoru antagonistu vai AKE inhibitoru vienlaicīga lietošana pastiprina kālija līmeņa paaugstināšanos serumā un var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos. Šī iedarbība parasti ir atgriezeniska. Retos gadījumos var rasties akūta nieru mazspēja, jo īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piemēram, gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar šķidruma deficītu, tajā skaitā pacientiem, kuri lieto diurētisku terapiju). Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem šī kombinācija jālieto piesardzīgi. Pacientiem jānodrošina pietiekama hidratācija un jāapsver nieru darbības kontrole pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Zelta preparāti

Par nitritoīdu reakcijām (simptomi ir sejas pietvīkums, slikta dūša, vemšana un hipotensija) reti ir ziņots pacientiem, kuri saņem ar terapiju ar injicējamu zelta preparātu (nātrija aurotiomalātu) un vienlaicīgi AKE inhibitoru terapiju, tajā skaitā enalaprilu.

Rapamicīna mērķa receptora zīdītājiem (mTOR) inhibitori

Pacientiem, kuri lieto vienlaicīgi mTOR inhibitoru (piemēram, temsirolīma, sirolīma, everolīma) terapiju, var būt paaugstināts angioedēmas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neprilizīna inhibitori

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem AKE inhibitoru un neprilizīna inhibitoru terapiju (piemēram, sakubitrilu, racekadotrilu), var būt paaugstināts angioedēmas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Enalaprila un sakubitrila/valsartāna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo neprilizīna un AKE vienlaicīga inhibēšana var paaugstināt angioedēmas risku. Sakubitrilu/valsartānu nedrīkst sākt lietot ātrāk kā 36 stundas pēc pēdējās enalaprila terapijas devas. Enalaprila terapiju nedrīkst sākt lietot ātrāk kā 36 stundas pēc pēdējās sakubitrila/valsartāna devas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Simpatomimētiskie līdzekļi

Simpatomimētiskie līdzekļi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību.

Pretdiabēta līdzekļi

Epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka AKE inhibitoru un pretdiabēta līdzekļu (insulīnu, iekšķīgi lietojamu glikozes līmeni pazeminošo līdzekļu) vienlaicīga lietošana var pastiprināt glikozes līmeni asinīs pazeminošo iedarbību, radot hipoglikēmijas risku. Domājams, ka lielāka šīs parādības iespējamība ir kombinētas terapijas pirmajās nedēļās un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto vienlaicīgu vildagliptīna terapiju, var būt paaugstināts angioedēmas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alkohols

Alkohols pastiprina AKE inhibiotru hipotensīvo iedarbību.

Acetilsalicilskābe, trombolītiskie līdzekļi un β-blokatori

Enalaprilu var droši lietot vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi (kardioloģiskās devās), trombolītiskiem līdzekļiem un β-blokatoriem.

Ciklosporīns

Lietojot vienlaicīgi AKE inhibitorus un ciklosporīnu, var attīstīties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Heparīns

Lietojot vienlaicīgi AKE inhibitorus un heparīnu, var attīstīties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pamatojoties uz pieredzi ar cilvēkiem, AKE inhibitori, tajā skaitā enalaprils, izraisa iedzimtas anomālijas (pavājinātu nieru darbību, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanos, ekstremitāšu kontraktūras, galvaskausa un sejas deformācijas un hipoplastisku plaušu attīstību) un neonatālu toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju), ja tos lieto grūtniecības laikā.

AQUMELDI ir kontrindicēts grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī un nav ieteicams pirmajā trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Terapijas laikā un līdz pat 1 nedēļai pēc terapijas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto efektīva kontracepcija.

Ir novērots mātes oligohidramnijs, kas, domājams, norāda uz samazinātu augļa nieru funkciju, kā rezultātā var rasties ekstremitāšu kontraktūras, galvaskausa un sejas deformācijas un hipoplastisku plaušu attīstība. Ja AKE inhibitoru iedarbība ir bijusi sākot no grūtniecības otrā trimestra, ieteicams veikt nieru darbības un galvaskausa izmeklējumus ar ultraskaņas metodi. Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jānovēro, vai neattīstās hipotensija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

AQUMELDI un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā tādā mērā, ka nevar izslēgt ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar AQUMELDI jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par enalaprila ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Žurkām enalaprila lietošana neietekmēja pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AQUMELDI nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Var rasties reibonis vai nogurums, kas var ietekmēt koncentrēšanās spējas un koordināciju. Tas var mainīt sniegumu tādās darbībās, kuras prasa noteiktas prasmes, kā transportlīdzekļa vadīšana, braukšana ar velosipēdu vai mehānismu apkalpošana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Bērniem visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija klepus (5,7 %), vemšana (3,1 %), mikroalbuminūrija (3,1 %), hiperkaliēmija (2,9 %), hipotensija (1,4 %) un posturāls reibonis (1,2 %).

Zāļu nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Bērni

Nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts 1. tabulā, ir noteikts klīniskajos pētījumos bērniem, kuri saņēma AQUMELDI sirds mazspējas ārstēšanai. Kopumā 86 bērni šajos pētījumos saņēma enalaprilu līdz 1 gada garumā, tāpēc dati ir ierobežoti.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši OSK (orgānu sistēmu klasifikācijai) un pēc biežuma, sākot ar visbiežāk sastopamajām blakusparādībām, ievērojot šādas vadlīnijas: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības ir norādītas to smaguma pakāpes samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts bērniem ar sirds mazspēju

Nevēlamās blakusparādības	**Biežums**
Nervu sistēmas traucējumi	
Posturāls reibonis	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hipotensija	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Klepus	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Vemšana	Bieži
Izmeklējumi	
Hiperkaliēmija	Bieži
Mikroalbuminūrija	Bieži

Pieaugušie

Enalaprila tablešu drošums ir vērtēts vairāk nekā 10 000 pieaugušiem pacientiem un kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 2314 pacienti ar hipertensiju un 363 pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju. Nevēlamās blakusparādības un to biežums pieaugušo populācijā ir norādīts 2. tabulā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts pieaugušo populācijā

Nevēlamo blakusparādības	**Biežums**
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Aplastiska anēmija	Retāk
Hemolītiskā anēmija	Retāk
Anēmija	Retāk
Kaulu smadzeņu nomākums	Reti
Neitropēnija	Reti
Agranulocitoze	Reti
Pancitopēnija	Reti
Trombocitopēnija	Reti
Limfadenopātija	Reti
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Reti
Pazemināts hematokrīta līmenis	Reti

Nevēlamo blakusparādības	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	
Angioedēma	Bieži
Autoimūnas slimības	Reti
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Antidiurētiskā hormona (ADH) neatbilstošas sekrēcijas sindroms	Nav zināms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Hipoglikēmija	Retāk
Psihiskie traucējumi	
Depresija	Bieži
Apjukums	Retāk
Nervozitāte	Retāk
Bezmiegs	Retāk
Patoloģiski sapņi	Reti
Miega traucējumi	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	
Reibonis	Ļoti bieži
Galvassāpes	Bieži
Sinkope	Bieži
Garšas izmaiņas	Bieži
Parestēzija	Retāk
Miegainība	Retāk
Vertigo	Retāk
Acu bojājumi	
Redzes miglošanās	Ļoti bieži
Ausu un labirinta bojājumi	
Tinnīts	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	
Sāpes krūtīs	Bieži
Ritma traucējumi	Bieži
Stenokardija	Bieži
Tahikardija	Bieži
Miokarda infarkts	Retāk
Cerebrovaskulāri traucējumi	Retāk
Sirdsklauves	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hipotensija	Bieži
Ortostatiskā hipotensija	Retāk
Pietvīkums	Retāk
Reino sindroms	Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Klepus	Ļoti bieži
Aizdusa	Bieži
Astma	Retāk
Bronhospazmas	Retāk
Kakla sāpes	Retāk
Rinoreja	Retāk
Aizsmakums	Retāk
Plaušu infiltrāti	Reti
Alerģisks alveolīts	Reti
Eozinofīlā pneimonija	Reti
Rinīts	Reti
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	

Nevēlamo blakusparādības	Biežums
Slikta dūša	Ļoti bieži
Caureja	Bieži
Vēdersāpes	Bieži
Vemšana	Bieži
Ileuss	Retāk
Pankreatīts	Retāk
Peptiskā čūla	Retāk
Aizcietējums	Retāk
Anoreksija	Retāk
Kuņģa kairinājums	Retāk
Dispepsija	Retāk
Sausa mute	Retāk
Stomatīts	Reti
Aftozas čūlas	Reti
Glosīts	Reti
Zarnu angioedēma	Ļoti reta
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Aknu mazspēja	Reti
Holestāze	Reti
Hepatīts	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Izsitumi	Bieži
Prurīts	Retāk
Diaforēze	Retāk
Alopēcija	Retāk
Daudzformu eritēma	Reti
Stīvensa–Džonsona sindroms	Reti
Eksfoliatīvs dermatīts	Reti
Toksiska epidermas nekrolīze	Reti
Pemfiguss	Reti
Eritrodermija	Reti
Smagas ādas reakcijas*	Nav zināms
Paaugstinātas jutības reakcijas	Nav zināms
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Muskuļu krampji	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Nieru mazspēja	Retāk
Nieru darbības traucējumi	Retāk
Proteinūrija	Retāk
Oligūrija	Reti
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Impotence	Retāk
Ginekomastija	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Astēnija	Ļoti bieži
Nogurums	Bieži
Drudzis	Retāk
Nespēks	Retāk
Izmeklējumi	
Hiperkaliēmija	Bieži
Mikroalbuminūrija	Bieži
Paaugstināts kreatinīna līmenis serumā	Bieži
Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Retāk
Hiponatrēmija	Retāk

Nevēlamo blakusparādības	Biežums
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Reti
Paaugstināts bilirubīna līmenis serumā	Reti

* Ir ziņots par simptomu kompleksu, kas var ietvert dažas vai visas no šīm pazīmēm: drudzis, serozīts, vaskulīts, mialģija/miozīts, artraļģija/artrīts, pozitīvas ANA, paaugstināts EGĀ, eozinofīlija un leikocitoze. Var parādīties izsitumi, fotosensitivitāte vai citas dermatoloģiskas izpausmes.

Pediatriskā populācija

Asinsspiediens un sirdsdarbības ātrums

Pēc pirmās AQUMELDI lietošanas reizes 8 stundu novērošanas periodā netika ziņots par asinsspiediena vai sirdsdarbības ātruma izmaiņām iepriekš neārstētiem pacientiem vai ar AKE inhibitoriem iepriekš ārstētiem pediatriskajiem pacientiem ar sirds mazspēju. Pirmo 8 ārstēšanas nedēļu laikā asinsspiediena vidējās vērtības laika gaitā nemainījās. Tāda pati tendence tika novērota arī sirdsdarbības ātruma gadījumā. Vidējais arteriālais spiediens (*Mean arterial pressure*; MAP), pamatojoties uz sistolisko un diastolisko asinsspiedienu, palielinājās katrā vecuma grupā nākamā 10 mēnešu pētījuma perioda laikā, izņemot bērnus vecumā no 6 līdz 12 mēnešiem, kuriem novēroja nelielu samazināšanos.

Nieru drošuma rādītāji

Pediatriskajiem pacientiem ar sirds mazspēju 12 mēnešu pētījuma periodā kreatinīna līmenis serumā, urīnvielas slāpekļa (BUN) līmenis asinīs, GFĀ un kālija līmenis parasti bija normas robežās un nemainīgs. Vienīgā atšķirība bija bērniem vecumā no dzimšanas līdz 3 mēnešiem, kur BUN līmenis pētījuma beigās bija ievērojami augstāks nekā sākumā, vidējā vērtība (± standartnovirze (SN)) 4,4 (± 1,8) salīdzinājumā ar 2,8 (±1,4), p=0,0001). Pediatriskajiem pacientiem ar sirds mazspēju, sākot no pirmās pētījuma vizītes, tikai vienam pacientam ar dilatācijas kardiomiopātiju konsekventi ziņots par mikroalbumināriju. Tā kā šis pacients priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā un nebija pieejams novērošanai, ir pieejami tikai ierobežoti dati. Par mikroalbumināriju tika ziņots nejauši trijos citos gadījumos, bet citās vizītēs mikroalbumīna rādītāji bija normas robežās. Pārējiem pacientiem visās vecuma grupās vērtības visā pētījuma laikā bija līdzīgas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir pieejami ierobežoti dati par enalaprila pārdozēšanu pieaugušajiem, un nav specifisku datu par bērniem. Nozīmīgākās pārdozēšanas pazīmes, par kurām ziņots līdz šim, ir izteikta hipotensija, kas sākas aptuveni sešas stundas pēc tablešu lietošanas, ar vienlaicīgu renīna-angiotensīna sistēmas blokādi un stuporu. Simptomi, kas saistīti ar AKE inhibitoru pārdozēšanu, var būt cirkulators šoks, elektrolītu līdzsvara traucējumi, nieru mazspēja, hiperventilācija, tahikardija, sirdsklauves, bradikardija, reibonis, trauksme un klepus. Pēc 300 mg un 440 mg enalaprila lietošanas ir ziņots par 100 un 200 reizes augstāku enalaprilāta līmeni serumā nekā parasti pēc terapeitisko devu lietošanas.

Ieteicamā pārdozēšanas ārstēšana ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām intravenoza infūzija. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto šoka pozā. Ja iespējams, var apsvērt arī ārstēšanu ar angiotensīna II infūziju un/vai intravenozi ievadāmiem kateholamīniem. Ja zāles iedzertas pirms neilga laika, jāveic pasākumi, kuru mērķis ir izvadīt enalaprila maleātu (piemēram, vemšana, kuņģa skalošana, absorbentu un nātrija sulfāta ievadīšana). Enalaprilu var izvadīt no vispārējās asinsrites ar hemodialīzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Elektrokardiostimulatora terapija ir indicēta pret terapiju

rezistentas bradikardijas gadījumā. Nepārtraukti jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji, elektrolītu līmenis serumā un kreatinīna koncentrācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi, AKE inhibitori, monopreparāti, ATĶ kods: C09AA02.

Enalaprila maleāts ir enalaprila maleāta sāls, divu aminoskābju, L-alanīna un L-prolīna atvasinājums.

Darbības mehānisms

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde

Pēc iekšķīgas lietošanas pieaugušajiem enalaprilu ar aknu CES1 hidrolizē līdz aktīvajam metabolītam enalaprilātam, kas darbojas kā AKE inhibitors. AKE ir peptidildipeptidāze, kas katalizē angiotensīna I pārveidošanos par vazokonstriktoru vielu angiotensīnu II, un līdz ar to AKE inhibēšana izraisa samazinātu angiotensīna II koncentrāciju plazmā. Tas arī palielina plazmas renīna aktivitāti (saistībā ar renīna izdalīšanās negatīvās atgriezeniskās saites likvidēšanu) un samazina aldosterona sekrēciju. Tādēļ enalaprila darbības mehānisms galvenokārt ir saistīts ar RAAS nomākšanu. Tomēr AKE ir identisks kininā̄zei II, tāpēc enalaprils var arī iedarboties, bloķējot bradikinīna, kas ir spēcīgs vazodepresors peptīds, noārdīšanos. Saglabājas jautājumi par AKE inhibīcijas atšķirīgo iedarbību uz RAA asi atkarībā no attiecīgā pediatriskā vecuma diapazona.

Farmakodinamiskā iedarbība

Galvas smadzeņu natriurētisko peptīdu (Nt-proBNP) pētnieciskā farmakodinamika, saīsinot frakciju un RAAS, kas saistīta ar enalaprila mutē disperģējamām tabletēm bērniem ar sirds mazspēju, tika pētīta divos klīniskos pētījumos: 32 bērniem vecumā no 1 mēneša līdz < 12 gadiem ar sirds mazspēju saistībā ar dialatācijas kardiomiopātiju (DKM) (WP08) un 70 bērniem no dzimšanas līdz 6 gadu vecumam ar sirds mazspēju iedzimtas sirds slimības (ISS) dēļ (WP09). Vidējais vecums bija 555 dienas, vidējais svars bija 8,92 kg, un augums bija 74,01 cm. 46 % pētāmo personu bija sieviešu dzimuma, bet 54 % bija vīriešu dzimuma. Dati ir izklāstīti tālāk.

Bērniem ar DKM Nt-proBNP mediāna (diapazons) nemainījās: tā bija no 32 (no 5 līdz 1777) pmol/l pētījuma sākumā līdz 35 (no 3 līdz 1302) pmol/l (p=ns) pētījuma beigās. Tikai 10 % pacientu šajā kohortā iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu ar AKE inhibitoriem. Bērniem ar ISS pētījuma beigās Nt-proBNP līmenis bija zemāks nekā pētījuma sākumā. Pētījuma sākumā Nt-proBNP mediāna bija 171 (no 1 līdz 2789) pmol/l, bet pētījuma beigās tā bija 73 (no 5 līdz 2165) pmol/l (p=ns). Šajā kohortā 44 % pacientu iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu ar AKE inhibitoriem.

Pacientiem ar DKM ehokardiogrāfijas (saīsinātās frakcijas) vidējās vērtības (±SN) nedaudz, bet būtiski palielinājās visiem pacientiem: no 22,3 % (SN 7,3) līdz 25,1 % (SN 7,8) ($p < 0,05$, t tests), atspoguļojot sirds stāvokļa uzlabošanos pacientiem visās vecuma grupās. Pacientiem ar ISS pētījuma periodā saīsinātā frakcija saglabājās gandrīz nemainīga. Skrīninga un pētījuma beigu vizītē vidējās vērtības (±SD) bija attiecīgi 38,7 % (SN 8,6) un 38,5 % (SN 6,2).

Vērtējot ietekmi uz RAAS, renīnu, plazmas renīna aktivitāti un angiotensīnu I, abu pētījumu beigās šie rādītāji palielinājās salīdzinājumā ar vērtībām pirms zāļu lietošanas. Aldosterona koncentrācija bija zemāka 4 stundas pēc enalaprila mutē disperģējamo tablešu lietošanas, kā arī pētījuma beigās. Maz ticams, ka novērotās izmaiņas bija rezultāts dabiskai slimības gaitai vai no organisma nobriešanas atkarīgām izmaiņām RAAS sistēmā. Līdzīgas RAAS sistēmas četru rādītāju tendences tika novērotas ar AKE inhibitoriem iepriekš neārstētu un ar AKE inhibitoriem iepriekš ārstētu pacientu kohortās, kur

galvenā atšķirība bija sākotnējās vērtības pirms zāļu lietošanas. Novērotās RAAS marķieru izmaiņas enalaprila mutē disperģējamo tablešu lietošanas laikā atbilst sagaidāmajam AKE inhibīcijas modelim.

Datu par AQUMELDI lietošanu bērniem līdz 1 mēneša vecumam klīniskajos pētījumos ir maz (n=4).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietots enalaprils ātri uzsūcas, un maksimālā enalaprila koncentrācija serumā tiek sasniegta vienas stundas laikā. Pamatojoties uz atgūšanu urīnā, enalaprila uzsūkšanās pakāpe no perorālas enalaprila tabletes ir aptuveni 60 %. Enalaprils ātri un plaši hidrolizējas līdz enalaprilātam, kas ir spēcīgs angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitors.

Nav sagaidāms, ka uzturs ietekmēs AQUMELDI mutē disperģējamo tablešu uzsūkšanos.

Izkliede

Kā aprakstīts pieaugušo populācijā, terapeitiski nozīmīgu koncentrāciju diapazonā enalaprilāta saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām nepārsniedz 60 %. Pieaugušajiem enalaprila šķietamais izkliedes tilpums (V/F) AQUMELDI lietošanas gadījumā bija 93,15 l (SN 33,23 l).

Biotransformācija

Izņemot pārveidošanos par enalaprilātu, nav pierādījumu par nozīmīgu enalaprila metabolismu.

Eliminācija

Enalaprilāta ekskrēcija galvenokārt notiek caur nierēm. Pieaugušajiem pēc vienreizējas perorālas enalaprila (10 mg) devas 18 % no lietotās devas atklāja urīnā un 6 % fēcēs neizmainīta enalaprila veidā, salīdzinot ar 43 % enalaprilāta urīnā un 27 % fēcēs. Enalaprilāta eliminācijas kinētika notiek divās fāzēs ar sākotnējo fāzi, kas atspoguļo nieru filtrāciju (eliminācijas pusperiods 2–6 stundas), un tai sekojošu ilgstošo fāzi (terminālais eliminācijas pusperiods 36 stundas), ko uzskata par zāļu līdzsvarošanos no AKE enzīma saistīšanās vietām.

Enalaprilāta līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 3-4 enalaprila devām. Galvenās sastāvdaļas urīnā ir enalaprilāts, kas veido aptuveni 40 % no devas, un neizmainīts enalaprils (aptuveni 20 %). Enalaprila eliminācijas pusperiods no AQUMELDI pieaugušajiem bija 0,77 h (SN 0,11 h), un perorālais klīrenss (CL/F) bija 87,54 l/h (SN 33,45 l/h).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Enalaprila un enalaprilāta iedarbība palielinās pacientiem ar nieru mazspēju. Pēc 5 mg devas lietošanas vienu reizi dienā pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 40–60 ml/min) enalaprilāta AUC līdzsvara koncentrācijā bija aptuveni divas reizes lielāks nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min) AUC bija aptuveni 8 reizes lielāks. Pēc vairākām enalaprila maleāta devām enalaprilāta efektīvais eliminācijas pusperiods šādas pakāpes nieru darbības traucējumu gadījumā ir pagarināts, un laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai ir ilgāks (skatīt 4.2. apakšpunktu). Enalaprilātu var izvadīt no vispārējās asinsrites ar hemodialīzi. Dialīzes klīrenss ir 62 ml/min.

Laktācija

Pēc vienas perorālas 20 mg devas lietošanas piecām sievietēm pēcdzemdību periodā maksimālais enalaprila līmenis pienā bija vidēji 1,7 µg/l (diapazonā no 0,54 līdz 5,9 µg/l) 4 – 6 stundas pēc devas lietošanas. Augstākais enalaprilāta līmenis bija vidēji 1,7 µg/l (diapazons no 1,2 līdz 2,3 µg/l), un tas parādījās dažādos laikos 24 stundu laikā. Izmantojot datus par maksimālo līmeni pienā, aplēstais maksimālais daudzums, ko uzņem tikai ar krūti baroti zīdaiņi, būtu aptuveni 0,16 % no mātei lietotās devas, koriģējot atbilstoši ķermeņa masai.

Sievietei, kura iekšķīgi lietoja enalaprilu 10 mg dienā 11 mēnešus, maksimālais enalaprila līmenis pienā bija 2 µg/l 4 stundas pēc zāļu devas lietošanas un maksimālais enalaprilāta līmenis bija 0,75 µg/l aptuveni 9 stundas pēc zāļu devas lietošanas. Kopējais enalaprila un enalaprilāta daudzums, kas noteikts pienā 24 stundu laikā, bija attiecīgi 1,44 µg/l un 0,63 µg/l piena.

Enalaprilāta līmenis pienā nebija nosakāms (< 0,2 µg/l) 4 stundas pēc vienreizējas 5 mg enalaprila devas lietošanas vienai mātei un pēc vienreizējas 10 mg enalaprila devas lietošanas divām mātēm; enalaprila līmenis netika noteikts.

Pediatriskā populācija

Bērniem ar DKM atbilstoši devai un ķermeņa masai standartizētā maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija 203 ng/ml/mg × kg enalaprilam un 155 ng/ml/mg × kg enalaprilātam ar augstu variācijas koeficientu — 73 % enalaprilam un 61 % enalaprilātam. Maksimālā koncentrācija plazmā (T_{max}) bija 1,7 stundas enalaprilam un 4,6 stundas enalaprilātam pēc mutē disperģējamās enalaprila tabletes lietošanas. Bērniem ar ISS atbilstoši devai un ķermeņa masai standartizētā maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija 274 ng/ml/mg × kg enalaprilam un 178 ng/ml/mg × kg enalaprilātam ar augstu variācijas koeficientu — 58 % enalaprilam un 82 % enalaprilātam. Maksimālā koncentrācija plazmā (T_{max}) bija 1,8 stundas enalaprilam un 6,3 stundas enalaprilātam pēc mutē disperģējamās enalaprila tabletes lietošanas.

Klīnisko pētījumu dati par bērniem ar sirds mazspēju, kuri saņēma AQUMELDI, ļauj salīdzināt farmakokinētiskos rādītājus bērniem ar DKM un ISS pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz 6 gadiem (skatīt tabulu tālāk). Šajā vecuma grupā DKM pacientiem konstatēja par 50 % mazāku enalaprila iedarbību (AUC), salīdzinot ar pacientiem ar koronāro sirds slimību. Tomēr aktīvā metabolīta enalaprilāta metabolisms abās grupās bija vienāds. Laiks, kas nepieciešams, lai sasniegtu maksimālo enalaprila koncentrāciju T_{max}, bija līdzīgs.

		Enalaprils	Enalaprilāts	Enalaprils	Enalaprilāts	Enalaprils	Enalaprilāts
	n	AUC_{tau}, ss, norm (ng/ml·h/mg·kg)		Cmax, ss, norms (ng/ml/mg·kg)		t-max vai tmax, ss (h)	
DKM no 1 mēneša līdz < 6 gadiem	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)
CHF no 1 mēneša līdz < 6 gadiem	60	785,1	1166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DKM salīdzinājumā ar ISS		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

Enalaprila eliminācijas pusperiods (T½) no AQUMELDI bērniem bija 1,67 h, bet enalaprilātam — 21,66 h.

Lai gan nav pieejami publicēti rezultāti, kas raksturotu enalaprila farmakokinētiku bērniem ar nieru darbības traucējumiem, ņemot vērā to, ka zāles un to aktīvais metabolīts galvenokārt izdalās caur

nierēm, sagaidāms, ka nieru darbības traucējumi izraisīs paaugstinātu enalaprila un enalaprilāta līmeni. Tādējādi enalaprila deva ir attiecīgi jāpielāgo un jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Reproduktīvās toksicitātes pētījumi liecina, ka enalaprils neietekmē žurku fertilitāti un reproduktīvo funkciju, un tas nav teratogēns. Pētījumā, kurā žurku mātītes saņēma šīs zāles pirms pārošanās un visā grūsnības laikā, bija palielināta mazuļu nāves gadījumu sastopamība laktācijas laikā. Ir pierādīts, ka savienojums šķērso placentu un izdalās pienā. Ir pierādīts, ka angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori kā zāļu klase ir fetotoksiski (kas izraisa augļa bojājumus un/vai bojāeju), ja tos lieto otrajā vai trešajā trimestrī.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Krospovidons
Polivinilacetāts
Povidons
Nātrija laurilsulfāts
Nātrija stearilfumarāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, tikai 0,25 mg tabletes
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172), tikai 1 mg tabletes

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

<u>AQUMELDI 0,25 mg mutē disperģējamās tabletes</u>

2 gadi.
Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

<u>AQUMELDI 1 mg mutē disperģējamās tabletes</u>

18 mēneši.
Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs, kā arī īpašais aprīkojums lietošanai

Augsta blīvuma polietilēna pudele ar polipropilēna vāciņu (aprīkota ar bērniem neatveramu, aizzīmogotu aizvākojuma sistēmu un integrētu silīcija dioksīda desikantu) un vienu karotīti tablešu izņemšanai no pudeles.

AQUMELDI 0,25 mg un AQUMELDI 1 mg ir pieejamas pudelēs pa 50, 100 vai 200 tabletēm katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirmo reizi atverot pudeli, ir jānoņem plomba:
- Cieši turiet pudeli ar vienu roku.
- Ar otru roku: stingri spiediet uz leju, vienlaikus pagriežot vāciņu pretēji pulksteņa rādītāja virzienam.
- Turpiniet griezt, līdz plomba ir noņemta.

Mutē disperģējamo tablešu mazā izmēra dēļ tablešu izņemšanai izmantojiet iepakojumā esošo karotīti. Cik vien iespējams, nepieskarieties tabletēm ar rokām.

< 0,25 mg devu lietošana

Ja sākumdeva ir mazāka par 0,25 mg, mazāku devu var iegūt, ievietojot vienu 0,25 mg tableti 10 ml perorālajā šļircē, pievienojot dzeramo ūdeni līdz 10 ml iedaļai, trīs minūtes virpinot šļirci, lai pilnībā disperģētu tableti, un ievadot pacientam vajadzīgo tilpumu (1 ml saturēs 0,025 mg enalaprila, 4 ml saturēs 0,1 mg enalaprila). Bērniem, kuri jaunāki par 6 mēnešiem, jālieto sterils ūdens. Pēc mutē disperģējamās tabletes pilnīgas izšķīšanas perorālajā šļircē nepieciešamais tilpums jāizlieto nekavējoties .

Ievadīšana caur enterālo zondi

Dažiem pacientiem var būt nepieciešama zāļu ievadīšana caur enterālo barošanas zondi. AQUMELDI ātri disperģējas dzeramajā ūdenī, un to var ievadīt, tiklīdz tas ir disperģējies. Bērniem, kuri jaunāki par 6 mēnešiem, jālieto sterils ūdens. AQUMELDI drīkst disperģēt ūdenī, tikai virpinot vai samaisot šļircē 3 minūtes. Vienā reizē 1 ml var disperģēt ne vairāk kā četras mutē disperģējamās tabletes. Ja zāles bērnam dod caur barošanas zondi, pēc zāļu ievadīšanas izskalojiet zondi ar vismaz 3 ml ūdens.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Proveca Pharma Limited
2 Dublina Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

AQUMELDI 0,25 mg mutē disperģējamās tabletes
EU/1/23/1717/001
EU/1/23/1717/002
EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg mutē disperģējamās tabletes
EU/1/23/1717/004
EU/1/23/1717/005
EU/1/23/1717/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 15. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pharbil Waltrop GmbH
IM Wirrigen 25
45731 Waltrop
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aqumeldi 0,25 mg mutē disperģējamās tabletes
enalapril maleate
Bērniem no dzimšanas līdz 18 gadiem (neieskaitot)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mutē disperģējamā tablete satur 0,25 mg enalaprila maleāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mutē disperģējamās tabletes

Viena pudele, kas satur 50 mutē disperģējamās tabletes
Viena pudele, kas satur 100 mutē disperģējamās tabletes
Viena pudele, kas satur 200 mutē disperģējamās tabletes
Viena karotīte

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.
Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Proveca Pharma Limited
2 Dublina Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AQUMELDI 0,25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aqumeldi 0,25 mg mutē disperģējamās tabletes
enalapril maleate
Bērniem no dzimšanas līdz 18 gadiem (neieskaitot)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mutē disperģējamā tablete satur 0,25 mg enalaprila maleāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mutē disperģējamās tabletes

50 mutē disperģējamās tabletes
100 mutē disperģējamās tabletes
200 mutē disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.
Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Proveca Pharma Limited
2 Dublina Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aqumeldi 1 mg mutē disperģējamās tabletes
enalapril maleate
Bērniem no dzimšanas līdz 18 gadiem (neieskaitot)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mutē disperģējamā tablete satur 1 mg enalaprila maleāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mutē disperģējamās tabletes

Viena pudele, kas satur 50 mutē disperģējamās tabletes
Viena pudele, kas satur 100 mutē disperģējamās tabletes
Viena pudele, kas satur 200 mutē disperģējamās tabletes
Viena karotīte

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.
Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Proveca Pharma Limited
2 Dublina Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AQUMELDI 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aqumeldi 1 mg mutē disperģējamās tabletes
enalapril maleate
Bērniem no dzimšanas līdz 18 gadiem (neieskaitot)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mutē disperģējamā tablete satur 1 mg enalaprila maleāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mutē disperģējamās tabletes

50 mutē disperģējamās tabletes
100 mutē disperģējamās tabletes
200 mutē disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.
Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Proveca Pharma Limited
2 Dublina Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Aqumeldi 0,25 mg mutē disperģējamās tabletes
Aqumeldi 1 mg mutē disperģējamās tabletes
enalapril maleate

Pirms Jūs vai Jūsu bērns uzsāk zāļu lietošanu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet savam vai sava bērna ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu bērnam.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aqumeldi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jūs vai Jūsu bērns lietojat Aqumeldi
3. Kā lietot Aqumeldi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aqumeldi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aqumeldi un kādam nolūkam tās lieto

Aqumeldi satur aktīvo vielu enalaprila maleātu.

Tās lieto bērniem un pusaudžiem no dzimšanas līdz 17 gadu vecumam, lai ārstētu sirds mazspēju (sirds nespēju sūknēt pietiekamu asins daudzumu organismā).

Enalaprila maleāts pieder zāļu grupai, ko sauc par angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKE inhibitori), kas nozīmē, ka tas organismā bloķē enzīmu (olbaltumvielu), neļaujot veidoties hormonam angiotensīnam II. Sašaurinot asinsvadus, angiotensīns II var izraisīt augstu asinsspiedienu, kas liek sirdij smagāk strādāt, lai sūknētu asinis organismā. Angiotensīns II arī atbrīvo hormonus, piemēram, aldosteronu, kas paaugstina asinsspiedienu, izraisot šķidruma aizturi.

Bloķējot angiotensīna II veidošanos, Aqumeldi modificē hormonu sistēmu, kas ietekmē asinsspiedienu un šķidruma līdzsvaru organismā. Tas palīdz pazeminināt asinsspiedienu un palielina asins un skābekļa piegādi sirdij. Šīs zāles parasti sāk darboties vienas stundas laikā, bet pirms stāvokļa uzlabošanās var būt nepieciešamas vairākas ārstēšanas nedēļas.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns lietojat Aqumeldi

Nelietojiet Aqumeldi, ja Jums vai Jūsu bērnam:
- ir alerģija pret enalaprila maleātu, kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai citiem AKE inhibitoriem (piemēram, kaptoprilu, lizinoprilu vai ramiprilu). AKE inhibitorus lieto paaugstināta asinsspiediena vai sirds mazspējas ārstēšanai;
- ir bijusi reakcija, ko sauc par angioedēmu (straujš zemādas pietūkums tādos apvidos kā sejā, rīklē, rokās un kājās, kas var būt dzīvībai bīstama, ja rīkles pietūkums bloķē elpceļus), lietojot citu AKE inhibitoru vai kad angioedēmas cēlonis nav zināms vai tas ir iedzimts;

- ir grūtniecība 3 mēnešus vai ilgāka. Labāk ir izvairīties no Aqumeldi lietošanas arī agrīnas grūtniecības laikā (skatīt 2. punktu "Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte");
- ir diabēts vai pavājināta nieru darbība un tiek lietotas asinsspiedienu pazeminošas zāles, kas satur aliskirēnu (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Aqumeldi");
- ir lietojis vai pašlaik lieto sakubitrilu/valsartānu — zāles, ko lieto ilgstošas (hroniskas) sirds mazspējas ārstēšanai, jo paaugstinās angioedēmas risks. Pirms Aqumeldi lietošanas nogaidiet vismaz 36 stundas pēc pēdējās sakubitrila/valsartāna devas lietošanas.
- ir smaga nieru slimība.

Ja neesat pārliecināts, pirms Aqumeldi lietošanas konsultējieties ar Jūsu vai Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Aqumeldi lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums vai Jūsu bērnam:
- ir sirds slimība, ko sauc par kreisā kambara vārstuļu obstrukciju vai izejas trakta obstrukciju, vai kardiogēno šoku;
- ir slimība, kuras gadījumā iesaistīti smadzeņu asinsvadi (piemēram, stenoze, tromboze, embolija, asiņošana);
- ir kolagēna vaskulāra slimība (stāvokļi, kas izraisa ilgstošu iekaisumu saistaudos — audos, kas satur kopā Jūsu kaulus, muskuļus un saites);
- lieto imūnsupresantu terapiju (ko izmanto, lai samazinātu organisma imūno atbildes reakciju), ārstēšanu ar allopurinolu (ko izmanto urīnskābes līmeņa pazeminināšanai) vai prokainamīdu (ko izmanto sirds ritma traucējumu ārstēšanai). Šādos gadījumos enalaprils var paaugstināt šādu stāvokļu risku: mazs neitrofilo leikocītu skaits (neitropēnija) – baltās asins šūnas, kuras cīnās pret infekciju; ļoti mazs balto asins šūnu skaits, kuras sauc par granulocītiem (agranulocitoze), kas ir svarīgas cīņā pret infekcijām; mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija), kas var izraisīt asiņošanu un zilumu veidošanos; un mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), kas var izraisīt nogurumu un bālu ādu (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Aqumeldi");
- kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret AKE inhibitoriem ar sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu (angioedēma). Angioedēma var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā ar Aqumeldi. Ja parādās simptomi, jāpārtrauc Aqumeldi lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Jums jāzina, ka melnādainiem pacientiem ir paaugstināts šāda veida reakciju risks, lietojot AKE inhibitorus (zāles, kas darbojas līdzīgi Aqumeldi). Angioedēmas risks var paaugstināties pacientiem, kuri lieto citas zāles (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Aqumeldi");
- ir nieru darbības traucējumi (tajā skaitā nieru transplantācija), diabēts, dehidratācija, pēkšņa sirds mazspējas pasliktināšanās, skābes uzkrāšanās organismā vai diurētisko līdzekļu (ūdens tablešu) lietošana, kas uztur kālija daudzumu asinīs (piemēram, spironolaktons, eplerenons, triamterēns vai amilorīds), vai aizstājēji, kas satur kāliju vai zāles, par kurām zināms, ka tās asinīs palielina kālija daudzumu (piemēram, heparīns, trimethoprims vai kotrimoksazols). Šādas situācijas var izraisīt augstu kālija līmeni asinīs (hiperkalēmija), kas var izraisīt nogurumu, muskuļu vājumu, sliktu dūša un sirds ritma traucējumus. Jūsu vai Jūsu bērna ārstam var būt nepieciešams pielāgot Aqumeldi devu vai regulāri pārbaudīt kālija daudzumu asinīs (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Aqumeldi");
- ir nieru artēriju slimība, jo tas var paaugstināt zema asinsspiediena vai nieru darbības traucējumu risku;
- ir bijusi slikta dūša (pārmērīga vemšana) vai pēdējā laikā bijusi spēcīga caureja;
- ir diabēts. Jāpārbauda, vai asinīs ir zems glikozes līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmajā mēnesī. Arī kālija daudzums asinīs var būt lielāks;
- veic dialīzi, jo var būt nepieciešama Aqumeldi devas maiņa;
- ir zems asinsspiediens (var novērot nespēku vai reiboni, īpaši pieceļoties);
- augsta asinsspiediena ārstēšanai lieto kādas no šīm zālēm: angiotensīna II receptoru blokators (ARB) (ko sauc arī par sartāniem, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu), jo tās var paaugstināt zema asinsspiediena, augsta kālija līmeņa asinīs un nieru darbības traucējumu risku (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Aqumeldi");

- kurš ir jaunāks par 1 mēnesi un kuram ir aknu darbības traucējumi vai dzelte (ādas un acu baltumu dzeltena nokrāsa);
- ir jaunāks par 1 mēnesi, jo ļoti maziem bērniem ir augstāks ar zemu asinsspiedienu, nieru darbības traucējumiem un augstu kālija līmeni asinīs saistītu traucējumu risks.

Ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu vai Jūsu bērna nieru darbību, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu, pirms Aqumeldi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums vai Jūsu bērnam tiks veikta medicīniska procedūra
Pastāstiet ārstam, ka Jūs vai Jūsu bērns lieto Aqumeldi, ja Jūs vai Jūsu bērns plāno saņemt kādu no šīm procedūrām:
- jebkuru operāciju vai atsāpinošus medikamentus (anestēziju) (pat pie zobārsta).
- desensibilizāciju kā alerģijas ārstēšanu, piemēram, ar bišu vai lapseņu indi (*hymenoptera venom*).
- ārstēšanu, lai izvadītu holesterīnu no asinīm, ko sauc par ZBL-aferēzi.

Ja jebkāds no iepriekš minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu, pirms procedūras uzsākšanas konsultējieties ar Jūsu vai Jūsu bērna ārstu vai zobārstu.

Citas zāles un Aqumeldi
Lūdzu, pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs vai Jūsu bērns lietojat, nesen lietojāt vai varētu lietot citas zāles, tajā skaitā zāles, kas saņemtas bez receptes. Tas ietver arī homeopātiskās zāles. Ārstam var būt jāmaina Jūsu vai Jūsu bērna deva un/vai jāveic citi piesardzības pasākumi.

Aqumeldi lietošana kopā ar šādām zālēm var ietekmēt Aqumeldi vai minēto zāļu iedarbību vai paaugstināt blakusparādību risku:
- **antihipertensīvie** līdzekļi, zāles asinsspiediena pazeminināšanai (dažādie veidi ir uzskaitīti zemāk):
  - angiotensīna II receptoru blokatori (ARB), ko dažkārt sauc par sartāniem (piemēram, losartāns, valsartāns);
  - aliskirēns;
  - bēta blokatori (piemēram, atenolols, propranolols);
  - diurētiskie līdzekļi (zāles, kas palielina urīna veidošanos) (piemēram, furosemīds, hlortiazīds);
  - vazodilatatori (zāles, kas paplašina (dilatē) asinsvadus) (piemēram, nitroglicerīns, izosorbīda mononitrāts);
  - neprilizīna inhibitori (piemēram, sakubitrils, racekadotrils).

  Lietojot šīs zāles, var paaugstināties angioedēmas (sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkuma ar apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu) risks (skatīt 2. punktu "Nedodiet Aqumeldi, ja Jums vai Jūsu bērnam").
- **kāliju saglabājošas zāles**kālija līmeņa paaugstināšanai asinīs var izraisīt pārāk augstu kālija līmeni) (šajā instrukcijā uzskaitīti dažādi veidi):
  - kālija uztura bagātinātāji un sāls aizstājēji;
  - kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (zāles, kas palielina urīna veidošanos) (piemēram, spironolaktons, amilorīds);
  - antibiotikas, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, trimetoprims un kotrimoksazols);
  - heparīns, ko izmanto, lai šķidrinātu asinis un novērstu recekļus.
- **litijs**, zāles depresijas ārstēšanai;
- **tricikliskie antidepresanti**, ko lieto depresijas ārstēšanai (piemēram, amitriptilīns);
- **antipsihotiskie līdzekļi**, zāles garīgās veselības traucējumu ārstēšanai;
- **klepus un saaukstēšanās zāles**, kā arī **svara samazināšanas zāles** (piemēram, pseidoefedrīns, amfetamīns);

- **zelta preparāti**, ko lieto sāpju vai artrīta ārstēšanai;
- **pretdiabētiskie līdzekļi, tajā skaitā insulīns un vildagliptīns**, ko izmanto cukura līmeņa pazemināšanai asinīs;
- **nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi** (NPL), zāles iekaisuma un sāpju mazināšanai (dažādie veidi ir uzskaitīti turpmāk):
  - selektīvi ciklooksigenāzes-2 inhibitori (COX-2 inhibitori, piemēram, ibuprofēns);
  - acetilsalicilskābe (aspirīns).
- **transplantāta atgrūšanas zāles**, ko lieto, lai novērstu transplantēto orgānu atgrūšanu (piemēram, ciklosporīns, temsirolīms, sirolīms un everolīms).

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu, pirms Aqumeldi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Aqumeldi kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu
Jūs vai Jūsu bērns Aqumeldi lietošanas laikā nedrīkst lietot alkoholu. Alkohols var izraisīt asinsspiediena pārmērīgu pazemināšanos, un Jums vai Jūsu bērnam var rasties reibonis, neskaidra sajūta galvā vai ģībonis.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums vai Jūsu bērnam ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Ārsts parasti iesaka pārtraukt Aqumeldi lietošanu pirms grūtniecības vai tiklīdz ir zināms par grūtniecību, un iesaka Aqumeldi vietā lietot citas zāles.

Aqumeldi nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā, un to nedrīkst lietot, ja grūtniecība vairāk nekā 3 mēnešus, jo, lietojot šīs zāles pēc trešā grūtniecības mēneša, tās var nopietni kaitēt bērnam (skatīt 2. punktu "Nedodiet Aqumeldi, ja Jums vai Jūsu bērnam").

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ir jālieto efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā un līdz 1 nedēļai pēc ārstēšanas.

Barošana ar krūti
Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat sākt barošanu ar krūti, un apspriediet, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanu ar Aqumeldi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Aqumeldi var izraisīt Jums vai Jūsu bērnam miegainību vai ietekmēt koncentrēšanās spēju un koordināciju. Tas var pasliktināt spēju veikt tādas darbības, kas prasa noteiktas prasmes, kā transportlīdzekļu vadīšanu, braukšana ar velosipēdu vai mehānismu apkalpošanu.

Aqumeldi satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Aqumeldi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā Jūsu vai Jūsu bērna ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Devu Jums ieteiks Jūsu vai Jūsu bērna ārsts, un tā būs atkarīga no Jūsu vai Jūsu bērna ķermeņa masas un atbildes reakcijas uz ārstēšanu.
- Ieteicamā sākumdeva ir līdz 2 mg vienreizējas devas veidā.
- Ieteicamā uzturošā deva ir no 1 mg līdz 20 mg vienu reizi dienā.

Jūsu bērna ārsts Jums ieteiks, kad palielināt devu, pamatojoties uz Jūsu bērna asinsspiedienu, kālija līmeni asinīs un nieru darbību.

LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

Lūdzu, rūpīgi izlasiet pirms mutē disperģējamo tablešu lietošanas.

Aqumeldi jālieto tikai iekšķīgi. Tā ir mutē disperģējama tablete, kas nozīmē to, ka tā izšķīst mutē vai ūdenī. Tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

1. Mutē disperģējamo tablešu mazā izmēra dēļ tablešu izņemšanai no pudeles izmantojiet iepakojumā esošo karoti. Cik vien iespējams, nepieskarieties tabletēm ar rokām.
2. Novietojiet mutē disperģējamo tableti(-tes) uz mēles vai aiz vaiga (mutes dobumā) un ļaujiet tai izšķīst.
3. Nesasmalciniet mutē disperģējamās tabletes.

<u>Ja ārsta izrakstītā deva ir mazāka par 0,25 mg, to var sasniegt šādi:</u>

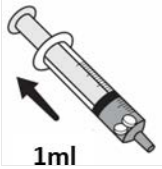
1. Ievietojiet vienu 0,25 mg mutē disperģējamo tableti 10 ml perorālajā šļircē.
2. Ievelciet šļircē 10 ml svaiga dzeramā ūdens (līdz 10 ml iedaļas atzīmei). Bērniem līdz 6 mēnešu vecumam jālieto sterils ūdens.
3. Uzmanīgi virpiniet šļirci 3 minūtes, līdz mutē disperģējamā tablete ir pilnībā izšķīdusi.
4. Tā rezultātā tiek sasniegta 0,025 mg/ml enalaprila maleāta koncentrācija.
5. 1 ml iegūtā šķīduma satur 0,025 mg enalaprila, 4 ml šķīduma satur 0,1 mg enalaprila.
6. Pēc tam nepieciešamais dispersijas tilpums pacientam jāievada nekavējoties; dispersiju neuzglabājiet iekšķīgi lietojamā šļircē.

<u>Ja Jums vai Jūsu bērnam zāles tiek ievadītas caur barošanas zondi, ir jāievēro šāda procedūra:</u>

1. Izņemiet virzuli no šļirces, kuru izmantojat kopā ar barošanas zondi (šļirce nav iekļauta), un ievietojiet nepieciešamo mutē disperģējamo tablešu skaitu šļirces cilindrā.

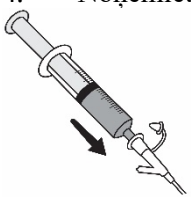
   Piezīme: vienā reizē 1 ml var disperģēt ne vairāk kā četras mutē disperģējamās tabletes, un, lai sasniegtu ieteicamo devu, šī procedūra var būt jāatkārto.

2. Nomainiet virzuli un iepildiet 1 ml svaiga dzeramā ūdens. Bērniem līdz 6 mēnešu vecumam jālieto sterils ūdens.



3. Uzlieciet šļircei vāciņu un uzmanīgi virpiniet vai sajauciet 3 minūtes, lai mutē disperģējamās tabletes disperģētos.

4. Noņemiet vāciņu un ievadiet devu caur barošanas caurulīti.



5. Pēc zāļu ievadīšanas izskalojiet barošanas zondi ar vismaz 3 ml ūdens.

Šķīdums Jums vai Jūsu bērnam jāievada nekavējoties. Neuzglabāt.

Standarta barošanas zondes (poliuretāns, polivinilhlorīds un silikons) ir atzītas par piemērotām lietošanai kopā ar šīm zālēm.

Ja Jūs vai Jūsu bērns ir lietojis Aqumeldi vairāk, nekā noteikts
Nelietojiet vairāk zāļu, kā Jūsu vai Jūsu bērna ārsts ir noteicis. Ja Jūs vai Jūsu bērns ir norijis vairāk tablešu, nekā ārsts nozīmējis, nekavējoties sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu vai ārstu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Visbiežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir asinsspiediena pazeminināšanās (pazīmes var būt reibonis vai neskaidra sajūta galvā) un gandrīz pilnīgs samaņas zudums (stupors). Citi simptomi var būt spēcīga un ātra sirdsdarbība, ātrs pulss, trauksme, klepus, nieru mazspēja un ātra elpošana.

Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirst lietot Aqumeldi
Ja Jūs vai Jūsu bērns ir aizmirsis lietot Aqumeldi, izlaidiet aizmirsto devu.
Lietojiet nākamo devu kā parasti.
Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs vai Jūsu bērns pārtrauc lietot Aqumeldi
Nepārtrauciet Aqumeldi lietošanu, ja vien to nav norādījis Jūsu vai Jūsu bērna ārsts.

Ja Jums ir jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam vai sava bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pieaugušiem pacientiem ziņots par tālāk norādītajām nopietnajām blakusparādībām. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas kāda no šīm blakusparādībām, pārtrauciet zāļu lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības:

- lūpu, acu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu vai norīšanu (angioedēma) — bieži;
- izmaiņas asinīs, tajā skaitā asins rādītāju izmaiņas, piemēram, mazāks balto un sarkano asins šūnu skaits, zemāks hemoglobīna līmenis, mazāks trombocītu skaits asinīs — reti;
- sirdslēkme (iespējams, ļoti zema asinsspiediena dēļ dažiem augsta riska pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar sirds vai smadzeņu asins plūsmas traucējumiem) — reti;
- insults (iespējams ļoti zema asinsspiediena dēļ augsta riska pacientiem) — reti;
- izmaiņas asinīs (kaulu smadzeņu nomākums), tajā skaitā asins rādītāju izmaiņas, piemēram, mazāks balto asins šūnu skaits (neitropēnija), mazāks trombocītu skaits (trombocitopēnija), zemāks hemoglobīna līmenis, zemāks hematokrīta līmenis, pancitopēnija, agranulocitoze — reti;
- smagas ādas reakcijas ar ādas apsārtumu un zvīņošanos, pūslīšu veidošanos vai jēlām čūlām (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze) — reti;

- pēkšņi, negaidīti izsitumi vai dedzināšana, sarkana āda vai ādas lobīšanās — reti;
- kaulu smadzenes pārtrauc ražot jaunas asins šūnas, kas izraisa nogurumu, mazāku spēju cīnīties pret infekciju un nekontrolētu asiņošanu (aplastisko anēmiju) — reti;
- aknu iekaisums, aknu slimība, paaugstināts aknu enzīmu līmenis vai bilirubīna līmenis (noteikts testos), dzelte (ādas un/vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā) — reti.

Blakusparādības, kas novērotas bērniem, kuri lietoja Aqumeldi sirds mazspējas ārstēšanai:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- reiboņa sajūta, zems asinsspiediens (posturāls reibonis);
- klepus;
- slikta dūša (vemšana);
- augsts kālija līmenis (hiperkaliēmija), ko mēra asinīs;
- neliels olbaltumvielas albumīna palielināšanās urīnā (mikroalbuminūrija).

Uzsākot lietot Aqumeldi, Jums vai Jūsu bērnam var būt reibonis. To izraisa asinsspiediena pazeminināšanās. Ja tā notiek, palīdzēs atgulšanās. Lūdzu, konsultējieties ar Jūsu vai Jūsu bērna ārstu.

Citas iespējamās blakusparādības, kas novērotas pieaugušajiem, kuri lieto enalaprilu, ir šādas:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- reibonis;
- vājuma sajūta (astēnija);
- slikta dūša (nelabums);
- redzes miglošanās;
- klepus.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja;
- vēdersāpes;
- vemšana;
- izsitumi;
- galvassāpes;
- ģībonis (sinkope);
- pazeminināts asinsspiediens;
- sirds ritma izmaiņas;
- ātra sirdsdarbība;
- stenokardija;
- sāpes krūtīs;
- nogurums;
- depresija;
- paaugstināts kālija līmenis (hiperkaliēmija), noteikts asins analīzēs;
- paaugstināts kreatinīna līmenis (palielināts seruma kreatīns), noteikts asins analīzēs;
- neparasti liels albumīna zudums urīnā (mikroalbuminūrija), noteikts urīna analīzēs;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- elpas trūkums (aizdusa).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- gremošanas traucējumi;
- aizcietējums;
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- lēna uztura kustība caur zarnām;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- kairināts kuņģis (kuņģa kairinājums);
- sausa mute;

- čūla;
- pasliktināta nieru darbība;
- nieru mazspēja;
- iesnas;
- aizsmakums;
- sāpes kaklā;
- ātri vai nevienmērīgi sirdspuksti (sirdsklauves);
- pārmērīga sarkano asins šūnu noārdīšanās, kas izraisa nogurumu un bālu ādu (hemolītiskā anēmija);
- apjukums;
- apgrūtināta gulēšana;
- miegainība;
- nervozitāte;
- durstīšanas vai nejutīguma sajūta ādā;
- griešanās sajūta (vertigo);
- zvanīšana ausīs (troksnis ausīs);
- astma;
- ar astmu saistīta spiedoša sajūta krūškurvī (bronhospazmas);
- pastiprināta svīšana;
- nieze;
- nātrene;
- matu izkrišana;
- muskuļu krampji;
- pietvīkums;
- zems asinsspiediens stāvot (posturālā hipotensija);
- slikta vispārējā pašsajūta (vārgums);
- drudzis;
- erektilā disfunkcija (impotence);
- augsts olbaltumvielu līmenis urīnā (noteikts urīna analīzēs);
- zems cukura līmenis asinīs;
- zems nātrija līmenis (hiponatriēmija), noteikts asinīs;
- paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, noteikts asinīs.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):
- nelieli ar šķidrumu pildīti sacietējumi uz ādas (pemfiguss);
- aknu mazspēja;
- holestāze (žults plūsmas traucējumi);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- Reino sindroms, kad rokas un kājas var kļūt ļoti aukstas un bālas vājas asins plūsmas dēļ;
- autoimūnas slimības;
- dīvaini sapņi;
- miega traucējumi;
- šķidruma vai citu vielu uzkrāšanās plaušās (redzama rentgenogrammā);
- deguna iekaisums;
- plaušu iekaisums, ko izraisa asins šūnu uzkrāšanās, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu (eozinofīlā pneimonija);
- mutes dobuma iekaisums (stomatīts);
- mēles iekaisums (glosīts);
- čūlas mutē (aftozās čūlas);
- samazināts saražotā urīna daudzums;
- ādas bojājumi, ko izraisa alerģiska reakcija vai infekcija (daudzformu eritēma);
- palielināti krūts dziedzeri vīriešiem;
- pietūkuši limfmezgli kaklā, padusē vai cirksnī;
- plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums.

Ļoti reti (var rasties līdz pat 1 no 10 000 cilvēkiem):
- zarnu pietūkums (zarnu angioedēma).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):
- antidiurētiskā hormona pārmērīga izdalīšanās — hormona, kas palīdz nierēm kontrolēt ūdens daudzumu, ko organisms zaudē ar urīnu; tas izraisa šķidruma aizturi, kā rezultātā rodas vājums, nogurums vai apjukums;
- smagas ādas reakcijas. Ir ziņots par simptomu kompleksu, kas var ietvert dažas vai visas šīs pazīmes: drudzis, asinsvadu iekaisums (serozīts/vaskulīts), muskuļu sāpes (mialģija/miozīts), locītavu sāpes (artralģija/artrīts). Var rasties izsitumi, paaugstināta jutība pret saules gaismu un UV starojumu vai citas ādas izpausmes.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu vai bērna ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aqumeldi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aqumeldi satur
- Aktīvā viela ir enalaprila maleāts.

Citas palīgvielas ir: mannīts (E421), krospovidons, polivinilacetāts, povidons, nātrija laurilsulfāts (skatīt 2. apakšpunktu “Aqumeldi satur nātriju”), nātrija stearilfumarāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds – (tikai 0,25 mg tabletes), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), tikai 1 mg tabletes

Aqumeldi ārējais izskats un iepakojums
Aqumeldi 0,25 mg mutē disperģējamās tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas, tabletes ar 2 mm diametru.
Aqumeldi 1 mg mutē disperģējamās tabletes ir dzeltenīgas līdz dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas, tabletes ar 2 mm diametru.

Tās abas tiek piegādātas plastmasas pudelē ar bērniem drošu, pret viltojumiem aizzīmogojamu vāciņu kartona kastītē. Katrā kastītē ir viena pudele un viena zila karotīte.

Pieejami 0,25 mg vai 1 mg iepakojumi, kas satur 50, 100 vai 200 mutē disperģējamās tabletes katrā pudelē.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pirmo reizi atverot pudeli, ir jānoņem plomba:

- Cieši turiet pudeli ar vienu roku.
- Ar otru roku: stingri spiediet uz leju, vienlaikus pagriežot vāciņu pretēji pulksteņa rādītāja virzienam.
- Turpiniet griezt, līdz plomba ir noņemta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Proveca Pharma Limited
2 Dublina Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Īrija

Ražotājs
Pharbil Waltrop GmbH
IM Wirrigen 25
45731 Waltrop
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:https://www.ema.europa.eu.