

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AQUMELDI 0,25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

AQUMELDI 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

AQUMELDI 0,25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 0,25 mg enalaprylu maleinianu.

AQUMELDI 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1 mg enalaprylu maleinianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

AQUMELDI 0,25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, o średnicy 2 mm.

AQUMELDI 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Żółtawe do żółtych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, o średnicy 2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy AQUMELDI jest wskazany do stosowania w leczeniu niewydolności serca u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem AQUMELDI powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu dzieci i młodzieży z niewydolnością serca.

Dawkowanie

Dawka początkowa/próbną

Od 0,01 do 0,04 mg/kg mc. (maksymalnie 2 mg) w ramach pojedynczej dawki początkowej.

- Przed podaniem dawki próbnej należy sprawdzić ciśnienie tętnicze oraz czynność nerek. Jeśli ciśnienie skurczowe krwi znajduje się w przedziale poniżej 5. percentyla lub stężenie kreatyniny jest większe niż prawidłowa wartość graniczna dla danego wieku, nie należy podawać enalaprylu.
- Dawka próbna powinna znajdować się w dolnej granicy zakresu dla mniej stabilnych pacjentów i niemowląt w wieku poniżej 30 dni.

- Ciśnienie krwi należy monitorować co 1–2 godziny po podaniu dawki początkowej. Jeśli ciśnienie skurczowe krwi znajduje się w przedziale poniżej 5. percentyla, należy przerwać stosowanie enalaprylu i zapewnić odpowiednią opiekę kliniczną.

Dawka docelowa/podtrzymująca

Od 0,15 do 0,3 mg/kg mc. (maksymalnie 20 mg) na dobę w jednej lub dwóch podzielonych dawkach 8 godzin po podaniu dawki próbnej.

Dawkę należy ustalić indywidualnie w zależności od ciśnienia krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stężenia potasu w surowicy.

- Jeśli ciśnienie skurczowe krwi znajduje się na poziomie 5. percentyla lub go przekracza, a stężenie kreatyniny w surowicy jest nie większe niż 1,5 i wartości wyjściowej, należy rozważyć zwiększenie dawki enalaprylu.
- Jeśli ciśnienie skurczowe krwi znajduje się w przedziale poniżej 5. percentyla, a stężenie kreatyniny w surowicy przekracza dwukrotność wartości wyjściowej, należy wstrzymać stosowanie enalaprylu.
- Jeśli ciśnienie skurczowe krwi znajduje się w przedziale poniżej 5. percentyla, a stężenie kreatyniny w surowicy znajduje się w przedziale $1,5-2 \times$ wartości wyjściowej, należy zmniejszyć dawkę enalaprylu.
- Jeśli ciśnienie skurczowe znajduje się na poziomie 5. percentyla lub go przekracza, a stężenie kreatyniny w surowicy przekracza dwukrotność wartości wyjściowej, należy zmniejszyć dawkę enalaprylu.
- Jeśli ciśnienie skurczowe krwi znajduje się na poziomie 5. percentyla lub go przekracza, a stężenie kreatyniny w surowicy znajduje się w przedziale $1,5-2 \times$ wartości wyjściowej, należy kontynuować podawanie enalaprylu w tej samej dawce.

Jeżeli na jakimkolwiek etapie stężenie potasu będzie mniejsze lub równe 5,5 mmol/l, należy wstrzymać stosowanie enalaprylu. Po ustąpieniu hiperkaliemii należy ponownie rozpocząć stosowanie enalaprylu w takiej samej lub mniejszej dawce. W przypadku nawrotu hiperkaliemii należy powtórzyć powyższe działania i wznowić leczenie w mniejszej dawce. Jeśli stężenie potasu kilkakrotnie wzrośnie do wartości powyżej 5,5 mmol/l, pomimo wielokrotnego zmniejszenia dawki, należy przerwać stosowanie enalaprylu.

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego AQUMELDI następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy podawać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy stosować specjalne środki ostrożności (patrz punkt 4.3 i 4.4):

- Enalapryl jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży, u których wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) wynosi $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz punkt 4.3).
- $\text{GFR} \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: Nie ma konieczności korygowania dawki.
- $\text{GFR} \geq 30- < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: Rozpocząć od podania 50% pojedynczej dawki i podawać w odstępach 12-godzinnych.
- W przypadku dializy: Należy rozpocząć od 25% prawidłowej pojedynczej dawki i podawać w odstępach 12-godzinnych.

Dawkę należy zwiększać do najwyższej możliwej tolerowanej dawki w zależności od działania. W zależności od stanu klinicznego pacjenta należy zbadać stężenie kreatyniny i potasu w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie co najmniej raz w roku.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących leczenia dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przewiduje się konieczności korekty dawki, jednak takie osoby powinny być leczone enalaprylem wyłącznie pod ścisłym nadzorem. Nie zaleca się stosowania u dzieci poniżej 1 miesiąca życia z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci w wieku poniżej 30 dni

Leczenie niemowląt w wieku < 30 dni powinno być prowadzone wyłącznie pod ścisłym nadzorem, obejmującym monitorowanie ciśnienia krwi, stężenia potasu w surowicy i czynności nerek.

Sposób podania

Wyłącznie do stosowania doustnego. Umieścić na języku lub między dziąsłem a policzkiem i pozostawić do rozpuszczenia.

AQUMELDI można przyjmować podczas posiłków lub między posiłkami.

Instrukcje dotyczące podawania dawek początkowych < 0,25 mg oraz podawania przez zgłębnik – patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 bądź na jakikolwiek inny inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitor*, ACEi).
- Obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie AQUMELDI z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.5 i 5.1).
- Stosowanie w skojarzeniu z produktem zawierającym sakubitryl i walsartan (produkt leczniczy zawierający inhibitor neprylizyny) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Produktu leczniczego AQUMELDI nie wolno podawać w ciągu 36 godzin od momentu przejścia na produkt zawierający sakubitryl i walsartan lub z produktu zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkt 4.4 i 4.5).
- Dzieci i młodzież z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie objawowe

U pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od tego, czy towarzyszyła jej niewydolność nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Jego wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne u pacjentów z ciężkiego stopnia niewydolnością serca, co znajduje odzwierciedlenie w stosowaniu wysokich dawek diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza, a chorych należy uważnie obserwować w przypadku każdej korekty dawki produktu leczniczego AQUMELDI i (lub diuretyku). Podobne kwestie mogą dotyczyć pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgowy.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, u których występuje prawidłowe lub niskie ciśnienie krwi, po zastosowaniu produktu leczniczego AQUMELDI może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie takie jest przewidziane i zazwyczaj nie jest powodem do zaprzestania

leczenia. W przypadku objawowego niedociśnienia konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) zaprzestanie stosowania diuretyku i (lub) produktu leczniczego AQUMELDI.

Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach, a w razie konieczności należy podać dożylnie roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Czasowa reakcja hipotensyjna nie jest przeciwwskazaniem do podawania dalszych dawek, które można zwykle podawać bez trudności, po zwiększeniu ciśnienia krwi wskutek zwiększenia objętości krwi.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitory ACE należy ostrożnie stosować u pacjentów ze zwężeniem zastawek i drogi odpływu lewej komory serca i unikać w przypadkach wstrząsu kardiogennego i hemodynamicznie istotnych niedrożności.

Zaburzenia czynności nerek

W związku ze stosowaniem enalaprylu zgłaszano niewydolność nerek, którą obserwowano głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącą niewydolnością nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. W przypadku szybkiego wykrycia i odpowiedniego leczenia niewydolność nerek związana z leczeniem enalaprylem jest zwykle odwracalna (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, u których nie występowała wcześniej objawowa choroba nerek, wystąpił wzrost stężenia mocznika i kreatyniny we krwi przy jednoczesnym podawaniu enalaprylu z diuretykiem. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki enalaprylu i (lub) odstawienia diuretyku (patrz punkt 4.2). Taka sytuacja powinna zwiększyć prawdopodobieństwo zwężenia tętnicy nerkowej (patrz punkt poniżej dotyczący nadciśnienia naczyniowo- nerkowego).

Nadciśnienie naczyniowo- nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Niewydolność nerek może wystąpić przy jedynie niewielkich zmianach stężenia kreatyniny w surowicy. U tych pacjentów leczenie powinno być inicjowane pod ścisłym nadzorem medycznym z zastosowaniem małych dawek, ostrożnym dawkowaniu i jednoczesnym monitorowaniu czynności nerek.

Przeszczep nerki

Brak doświadczeń w zakresie podawania AQUMELDI u pacjentów, którzy niedawno przeszli przeszczep nerek. Z tego względu nie zaleca się u nich leczenia produktem AQUMELDI.

Niewydolność wątroby

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej lub zapalenia wątroby, prowadzącego do ostrej marskości wątroby, a także (czasami) śmierci. Mechanizm występowania tego zespołu nie jest dobrze poznany. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znaczne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorem ACE i poddać odpowiedniej obserwacji lekarskiej.

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano neutropenię/agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u których nie występują inne czynniki powodujące powikłania, neutropenia występuje rzadko. U pacjentów z kolagenozą, stosujących terapię immunosupresją, leczonych allopurynolem lub prokainamidem lub u których występuje

połączenie powyższych czynników powodujących powikłania, enalapryl należy stosować z najwyższą ostrożnością, zwłaszcza jeżeli wcześniej wystąpiły zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach nie reagowały na intensywną terapię antybiotykową. Jeśli u takich pacjentów stosowany jest enalapryl, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Może to nastąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. W takich przypadkach należy niezwłocznie zaprzestać stosowania leku AQUMELDI, a przed wypisaniem pacjenta należy wdrożyć odpowiednie monitorowanie jego stanu w celu zapewnienia całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadkach, w których występuje obrzęk wyłącznie języka, bez niewydolności oddechowej, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, ponieważ leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może być niewystarczające.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zgonu z powodu obrzęku naczynioruchowego związanego z obrzękiem krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani może wystąpić niedrożność dróg oddechowych, zwłaszcza u osób, u których w przeszłości wykonano zabieg chirurgiczny na drogach oddechowych. W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani mogącego powodować niedrożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie, które może obejmować podanie podskórne roztworu epinefryny 1:1000 i (lub) środki zapewniające drożność dróg oddechowych.

U pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE obserwowano zwiększoną częstość występowania obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów innych ras.

Pacjenci, u których w wywiadzie wystąpił obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z leczeniem inhibitorem ACE, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność przy wprowadzaniu leczenia racekadotrylem, inhibitorami mTOR (takimi jak syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) i wildagliptyną u pacjenta, który już stosuje inhibitor ACE.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitor ACE i inhibitor neptylizyny (np. sakubitryl, racekadotryl) ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego może być zwiększone (patrz punkt 4.5). Stosowanie enalaprylu w skojarzeniu z produktem zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki enalaprylu. Jeżeli leczenie produktem zawierającym sakubitryl i walsartan zostanie przerwane, nie wolno rozpoczynać leczenia enalaprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Reakcje anafilaktoidalne podczas odczulania w przypadku alergii na owady błonkoskrzydłe

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas odczulania dotyczącego alergii na owady błonkoskrzydłe, wystąpiły zagrażające życiu reakcje anafilaktoidalne. Reakcji tych udało się uniknąć poprzez tymczasowe wstrzymanie leczenia inhibitorem ACE przed każdym odczuleniem.

Reakcje anafilaktoidalne podczas LDL-aferezy

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) z siarzanem dekstranu wystąpiły zagrażające życiu reakcje anafilaktoidalne.

Reakcji tych udało się uniknąć poprzez tymczasowe wstrzymanie leczenia inhibitorem ACE przed każdą aferezą.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów dializowanych z użyciem błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69®), leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, obserwowano reakcje anafilaktoidalne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych

Hipoglikemia

Pacjenci z cukrzycą przyjmujący doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę, którzy rozpoczynają przyjmowanie inhibitora ACE powinni być poinformowani o konieczności dokładnej kontroli hipoglikemii, szczególnie w pierwszym miesiącu leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5).

Kaszel

W związku ze stosowaniem inhibitorów ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Jego charakterystyczne cechy to nieproduktywność, uporczywość i ustępowanie po odstawieniu leku. Kaszel wywołany przez inhibitor ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych poważniejszym zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia produktami leczniczymi powodującymi niedociśnienie, enalapryl blokuje tworzenie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, które zostanie uznane za spowodowane powyższym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości krwi.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, zaobserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka rozwoju hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności nerek, osoby starsze (> 70 lat), z ciężką postacią cukrzycy, z towarzyszącymi stanami, w tym odwodnieniem, ostrą dekompensacją sercową, kwasicą metaboliczną, osoby przyjmujące jednocześnie diuretyki oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy diety zawierające potas oraz substytuty soli zawierające potas lub pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze podwyższające stężenie potasu w surowicy (np. heparynę, produkty zawierające trimetoprym, takie jak kotrimoksazol). Podwyższone ryzyko hiperkaliemii występuje u noworodków. Stosowanie suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne, niekiedy prowadzące do zgonu, arytmie. Jeśli jednocześnie stosowanie enalaprylu i któregośkolwiek z wyżej wymienionych środków zostanie uznane za właściwe, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Lit

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i enalaprylu (patrz punkt 4. 5).

Blokada układu renina- angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej

niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się blokowania RAAS poprzez skojarzone stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkt 4.5 i 5.1).

W przypadku stwierdzenia, że podwójna blokada jest absolutnie konieczna, leczenie należy prowadzić wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty i stosować częstą, uważną kontrolę czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia krwi.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. Jeśli dalsze leczenie inhibitorem ACE nie zostanie uznane za konieczne, pacjentkom planującym ciążę należy zmienić leczenie na leczenie alternatywne o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po zdiagnozowaniu ciąży należy natychmiast wstrzymać leczenie inhibitorami ACE, a w stosownych przypadkach rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, enalapryl jest mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u osób rasy czarnej niż u osób innej rasy, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania stanów niskiego stężenia reniny u pacjentów rasy czarnej chorych na nadciśnienie tętnicze.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego AQUMELDI u dzieci we wskazaniach innych niż niewydolność serca.

Zaleca się zachowanie ostrożności u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca życia, ponieważ mogą one być bardzo wrażliwe na produkt leczniczy. Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego AQUMELDI u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca w badaniach klinicznych są ograniczone (n=4). Należy bardzo dokładnie kontrolować wszelkie objawy zdarzeń niepożądanych i stężenie elektrolitów.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących leczenia dzieci i młodzieży z wcześniej istniejącymi chorobami wątroby. W związku z tym dzieci z wcześniej istniejącymi chorobami wątroby powinny być leczone wyłącznie enalaprylem, przy bardzo dokładnym kontrolowaniu ich stanu. Nie zaleca się stosowania leku u dzieci poniżej 1 miesiąca życia z zaburzeniami czynności wątroby.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy to, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji dla produktu leczniczego AQUMELDI u osób dorosłych ani u dzieci. Badania interakcji z udziałem enalaprylu przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

Blokada układu renina- angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu renina- angiotensyna-aldosteron (RAAS) polegająca na jednoczesnym stosowaniu inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z monoterapią lekiem oddziałującym na RAAS (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.1).

Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE osłabiają wydalanie potasu wywołane działaniem diuretyków. Diuretyki oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas lub inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyna, produkty zawierające trimetoprym, takie jak kotrimoksazol), mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednocześnie stosowanie enalaprylu i któregośkolwiek z wyżej wymienionych leków zostanie uznane za właściwe, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Diuretyki (tiazyny lub diuretyki pętlowe)

Wcześniejsze leczenie diuretykami w dużych dawkach może spowodować zmniejszenie objętości krwi i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia enalaprylem (patrz punkt 4. 4). Działanie hipotensyjne można ograniczyć poprzez przerwanie stosowania diuretyku, zwiększenie objętości lub spożycia soli albo rozpoczęcie leczenia enalaprylem w małej dawce.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych może nasilić działanie enalaprylu polegające na obniżaniu ciśnienia tętniczego. Jednoczesne stosowanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może dodatkowo obniżać ciśnienie krwi.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może jeszcze bardziej zwiększać stężenie litu i ryzyko toksyczności litu przy stosowaniu inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania enalaprylu jednocześnie z litem, ale jeśli stosowanie tych substancji w skojarzeniu okaże się konieczne, należy dokładnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/środki znieczulające/opioidy.

Jednoczesne stosowanie niektórych produktów leczniczych o działaniu znieczulającym, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może prowadzić do obniżenia ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2), mogą ograniczyć działanie diuretyków i innych leków przeciwnadciśnieniowych. W związku z tym działanie przeciwnadciśnieniowe antagonistów receptora angiotensyny II lub inhibitorów ACE może zostać osłabione przez NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2.

Jednoczesne podawanie NLPZ (w tym inhibitorów COX-2) i antagonistów receptora angiotensyny II lub inhibitorów ACE ma działanie addytywne na wzrost stężenia potasu w surowicy i może prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Działanie takie jest zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku lub ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, w tym u pacjentów leczonych diuretykami). W związku z tym należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tych leków w skojarzeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, a po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym okresie należy rozważyć kontrolę czynności nerek.

Złoto

U pacjentów jednocześnie leczonych złotem we wstrzyknięciach (aurotiojabłczanem sodowym) oraz inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, rzadko zgłaszano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Docelowe działanie inhibitorów rapamycyny u ssaków (mTOR)

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitor mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego może być zwiększone (patrz punkt 4.4).

Inhibitory neprylizyny

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitor ACE i inhibitor neprylizyny (np. sakubitryl, racekadotryl) ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego może być zwiększone (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie enalaprylu z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ jednoczesne hamowanie neprylizyny i ACE może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki enalaprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia enalaprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków hipoglikemizujących) może powodować zwiększenie ryzyka obniżenia stężenia glukozy we krwi, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wydaje się, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zjawiska jest większe w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 4.8). Pacjenci przyjmujący jednocześnie wildagliptynę mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Alkohol wzmacnia działanie inhibitorów ACE polegające na obniżeniu ciśnienia tętniczego.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne i beta-adrenolityki

Enalapryl może być bezpiecznie podawany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach stosowanych w kardiologii), lekami trombolitycznymi i beta-adrenolitykami.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Na podstawie doświadczeń u ludzi wykazano, że inhibitory ACE, w tym enalapryl, podawane w trakcie ciąży powodują wrodzone wady rozwojowe (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki, przykurcze mięśni kończyn, zwyrodnienia twarzoczaszki i hipoplazję płuc) i toksyczność u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemię).

Stosowanie produktu leczniczego AQUMELDI jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży i nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz do 1 tygodnia po jego zakończeniu.

U matek występowało małowodzie, prawdopodobnie spowodowane zaburzeniami czynności nerek u płodu, które może skutkować przykurczem mięśni kończyn, zwyrodnieniami twarzoczaszki i hipoplazją płuc. Jeżeli w drugim trymestrze ciąży doszło do narażenia na działanie inhibitorów ACE, zaleca się przeprowadzenie badania USG czynności nerek i czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować pod kątem niedociśnienia (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Produkt leczniczy AQUMELDI i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego w takim stopniu, że nie można wykluczyć wpływu na karmione piersią noworodki/niemowlęta (patrz punkt 5.2).

Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub przerwaniu/odstawieniu produktu AQUMELDI, biorąc pod uwagę korzyści płynące z karmienia piersią dla dziecka i korzyści płynące z terapii dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu enalaprylu na płodność u ludzi. U szczurów nie stwierdzono wpływu leczenia enalaprylem na łączenie się w pary i płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn

Produkt leczniczy AQUMELDI wywiera niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia, które mogą wpływać na koncentrację i koordynację. Może to zmienić sposób wykonywania czynności wymagających umiejętności, takich jak prowadzenie pojazdów, jazda na rowerze lub obsługa maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku u dzieci były: kaszel (5,7%), wymioty (3,1%), mikroalbuminuria (3,1%), hiperkaliemia (2,9%), niedociśnienie (1,4%) i zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku

Dzieci

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli nr 1 wynika z badań klinicznych z udziałem dzieci, którym podawano produkt leczniczy AQUMELDI z powodu

niewydolności serca. W badaniach tych łącznie 86 dzieci przyjmowało enalapryl przez okres do 1 roku, w związku z czym dane te są ograniczone.

Działania niepożądane uszeregowano poniżej według klasyfikacji układów i narządów (ang. *system organ class*, SOC) i według częstości występowania (najczęściej występujące działania niepożądane wymieniono w pierwszej kolejności) zgodnie z następującymi wytycznymi: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Wykaz działań niepożądanych u dzieci z niewydolnością serca.

Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała	Często
Zaburzenia naczyniowe	
Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty	Często
Badania diagnostyczne	
Hiperkaliemia	Często
Mikroalbuminuria	Często

Dorośli

Enalapryl w postaci tabletek oceniano pod kątem bezpieczeństwa stosowania u ponad 10 000 dorosłych pacjentów oraz w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 2314 pacjentów z nadciśnieniem i 363 pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Działania niepożądane i częstość występowania w populacji osób dorosłych przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wykaz działań niepożądanych w populacji osób dorosłych

Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość aplastyczna	Niezbyt często
Niedokrwistość hemolityczna	Niezbyt często
Niedokrwistość	Niezbyt często
Zaburzenie czynności szpiku kostnego	Rzadko
Neutropenia	Rzadko
Agranulocytoza	Rzadko
Pancytopenia	Rzadko
Małopłytkowość	Rzadko
Powiększenie węzłów chłonnych	Rzadko
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Rzadko
Zmniejszenie poziomu hematokrytu	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Obrzęk naczynioruchowy	Często
Choroby autoimmunologiczne	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	
Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	
Depresja	Często

Działania niepożądane	Częstość występowania
Splątanie	Niezbyt często
Nerwowość	Niezbyt często
Bezsenność	Niezbyt często
Nietypowe sny	Rzadko
Zaburzenia snu	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Bardzo często
Ból głowy	Często
Omdlenia	Często
Zaburzenia smaku	Często
Parestezje	Niezbyt często
Senność	Niezbyt często
Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	
Nieostre widzenie	Bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	
Szum uszny	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Ból w klatce piersiowej	Często
Zaburzenia rytmu serca	Często
Dusznicza bolesna	Często
Tachykardia	Często
Zawał mięśnia sercowego	Niezbyt często
Udar mózgowy	Niezbyt często
Kołatania serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	
Niedociśnienie tętnicze	Często
Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często
Nagłe zaczerwienienie skóry	Niezbyt często
Objaw Raynauda	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	Bardzo często
Duszności	Często
Astma	Niezbyt często
Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
Ból gardła	Niezbyt często
Nieżyt nosa	Niezbyt często
Chrypka	Niezbyt często
Nacieki w płucach	Rzadko
Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych	Rzadko
Eozynofilowe zapalenie płuc	Rzadko
Nieżyt nosa	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Bardzo często
Biegunka	Często
Ból brzucha	Często
Wymioty	Często
Niedrożność jelit	Niezbyt często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często
Wrzód trawienny	Niezbyt często
Zaparcia	Niezbyt często
Jadłowstręt	Niezbyt często
Podrażnienie żołądka	Niezbyt często

Działania niepożądane	Częstość występowania
Niestrawność	Niezbyt często
Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej	Rzadko
Owrzodzenie aftowe	Rzadko
Zapalenie języka	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy jelit	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niewydolność wątroby	Rzadko
Cholestaza	Rzadko
Zapalenie wątroby	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka	Często
Świąd	Niezbyt często
Obfite pocenie się	Niezbyt często
Łysienie	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Rzadko
Złuszczające zapalenie skóry	Rzadko
Toksyczna rozplywna martwica naskórka	Rzadko
Pęcherzyca	Rzadko
Erytrodermia	Rzadko
Ciężkie reakcje skórne*	Częstość nieznana
Reakcje nadwrażliwości	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Skurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niewydolność nerek	Niezbyt często
Zaburzenia czynności nerek	Niezbyt często
Białkomocz	Niezbyt często
Skąpomocz	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Impotencja	Niezbyt często
Ginekomastia	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Astenia	Bardzo często
Zmęczenie	Często
Gorączka	Niezbyt często
Złe samopoczucie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	
Hiperkaliemia	Często
Mikroalbuminuria	Często
Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy	Często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często
Hiponatremia	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko
Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy	Rzadko

* Zgłoszono zespół objawów, który może obejmować niektóre lub wszystkie z następujących objawów: gorączkę, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń krwionośnych, bóle mięśni/zapalenie mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, dodatni wynik ANA, podwyższone OB, eozynofilię i leukocytozę. Mogą wystąpić wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy dermatologiczne.

Dzieci i młodzież

Ciśnienie krwi i częstość akcji serca

Po pierwszym przyjęciu produktu leczniczego AQUMELDI nie odnotowano żadnych zmian w ciśnieniu krwi lub częstości akcji serca u pacjentów z niewydolnością serca uprzednio nieleczonych lub już wcześniej leczonych za pomocą ACEi w trakcie 8-godzinnej obserwacji. W ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia średnie wartości ciśnienia tętniczego nie zmieniały się z upływem czasu. Taką samą tendencję zaobserwowano w odniesieniu do częstości akcji serca. Średnie ciśnienie tętnicze określone na podstawie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi wzrastało w każdej grupie wiekowej przez cały kolejny 10-miesięczny okres badania, z wyjątkiem dzieci w wieku 6-12 miesięcy, u których wystąpił niewielki spadek ciśnienia.

Parametry dotyczące bezpieczeństwa nerek

W ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia stężenie kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi, GFR oraz stężenie potasu mieściły się zwykle w prawidłowym zakresie i były stałe u dzieci z niewydolnością serca. Jedyną różnicą dotyczyła dzieci w wieku od urodzenia do 3 miesięcy, u których stężenie azotu mocznikowego we krwi pod koniec badania było znacznie wyższe niż na początku badania, średnia ($\pm$ odchylenie standardowe (SD)) 4,4 ($\pm$ 1,8) w porównaniu z 2,8 ($\pm$ 1,4), $p=0,0001$). U dzieci i młodzieży z niewydolnością serca mikroalbuminuria była konsekwentnie zgłaszana tylko u jednego pacjenta z kardiomiopatią rozstrzeniową od pierwszej wizyty w ramach badania. Ze względu na to, że pacjent przedwcześnie opuścił badanie i nie był objęty obserwacją, dostępne są jedynie ograniczone dane. W trzech innych przypadkach incydentalnie zgłaszano mikroalbuminurię, jednak podczas innych wizyt mikroalbumina mieściła się w prawidłowym zakresie. W przypadku pozostałych pacjentów wartości były podobne we wszystkich grupach wiekowych w całym badaniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania enalaprylu u osób dorosłych i brak jest szczegółowych danych dotyczących dzieci. Najczęściej zgłaszanymi do tej pory objawami przedawkowania są: znaczne niedociśnienie, rozpoczynające się około 6 godzin po przyjęciu tabletek jednocześnie z zablokowaniem układu renina-angiotensyna i stupor. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować wstrząs krążeniowy, zaburzenia gospodarki elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel. Po przyjęciu odpowiednio 300 mg i 440 mg enalaprylu zgłaszano stężenia enalaprylatu w surowicy 100- i 200-krotnie wyższe niż zwykle obserwowane po podaniu dawek terapeutycznych.

Zalecanym leczeniem w przypadku przedawkowania jest dożylnie podawanie roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy umieścić w pozycji przeciwstrząsowej. W miarę dostępności należy rozważyć podanie wlewu angiotensyny II i (lub) dożylnych amin katecholowych. Jeśli od przyjęcia produktu upłynęło niewiele czasu, należy podjąć działania mające na celu wyeliminowanie enalaprylu maleinianu (np. wymioty, płukanie żołądka, podanie substancji absorbujących i siarczanu sodu). Enalapryl można usunąć z ogólnego układu krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii opornej na leczenie wskazane jest wszczęcie stymulatora serca. Należy stale monitorować parametry życiowe oraz stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE, leki proste, kod ATC: C09AA02.

Enalaprylu maleinian to sól maleinianowa enalaprylu, pochodna dwóch aminokwasów: L-alaniny i L-proliny.

Mechanizm działania

Blokada układu renina- angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Po podaniu doustnym u osób dorosłych enalapryl jest hydrolizowany przez enzym wątrobowy karboksyloesterazę-1 do aktywnego metabolitu enalaprylatu, który działa jako inhibitor ACE. ACE jest dipeptydazą peptydylową, która katalizuje przekształcenie angiotensyny I w substancję zwężającą naczynia, angiotensynę II, a zatem zahamowanie ACE powoduje zmniejszenie poziomu angiotensyny II w osoczu. Prowadzi to również do zwiększenia aktywności reniny w osoczu (ze względu na usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego w postaci uwalniania reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Mechanizm działania enalaprylu polega więc głównie na zahamowaniu RAAS. Jednak enzym ACE jest identyczny z kininazą II, a zatem enalapryl może również działać poprzez blokowanie rozpadu bradykininy, silnego peptydu o działaniu wazodepresyjnym. Pozostają pytania dotyczące zróżnicowanego wpływu hamowania ACE na układ RAA w zależności od danego przedziału wiekowego dzieci.

Działanie farmakodynamiczne

Farmakodynamikę badawczą dotyczącą peptydów natriuretycznych mózgu (Nt-proBNP), frakcji skracania i układu RAAS związaną z enalaprylem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej u dzieci z niewydolnością serca oceniano w dwóch badaniach klinicznych: 32 dzieci w wieku od 1 miesiąca do <12 lat z niewydolnością serca z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej (ang. *dilated cardio myopathy*, DCM) (WP08) i 70 dzieci w wieku od 6 lat z niewydolnością serca z powodu wrodzonej choroby serca (ang. *congenital heart disease*, CHD) (WP09). Średni wiek 555 dni, średnia masa ciała 8,92 kg, i wzrost 74,01 cm. 46% to osoby płci żeńskiej, a 54% – męskiej. Dane przedstawiono poniżej.

U dzieci z DCM mediany (zakres) Nt-proBNP nie wykraczały poza 32 (5 do 1 777) pmol/l na początku badania i 35 (3 do 1 302) pmol/l ($p=ns$) na końcu badania. Jedynie 10% pacjentów w tej kohorcie to osoby, które dotychczas nie przyjmowały ACEI. W przypadku dzieci z CHD poziomy Nt-proBNP pod koniec badania były niższe niż na początku. Mediana wartości Nt-proBNP na początku badania wynosiła 171 (1 do 2789) pmol/l i 73 (5 do 2165) pmol/l ($p=ns$) na końcu badania. W tej kohorcie 44% pacjentów dotychczas nie otrzymywało leczenia ACEI.

U pacjentów z DCM w badaniu echokardiograficznym (frakcja skracania) średnie wartości ($\pm SD$) wzrosły nieznacznie, ale znacząco u wszystkich pacjentów z 22,3% (SD 7,3) do 25,1% (SD 7,8) ($p < 0,05$, test t), wskazując na poprawę stanu serca pacjentów we wszystkich grupach wiekowych. U pacjentów z chorobą wieńcową frakcja skracania utrzymywała się prawie na tym samym poziomie przez cały okres badania. Średnie wartości ($\pm SD$) podczas badań przesiewowych i za zakończenie wizyt badawczych wynosiły odpowiednio 38,7% (SD = 8,6) i 38,5% (SD = 6, 2).

Pod względem wpływu na RAAS, aktywność reniny, aktywność reninowa osocza, jak i angiotensyny I na koniec obu badań wzrosły w porównaniu z wartościami sprzed podania dawki. Stężenia aldosteronu zmniejszyły się po 4 godzinach od podania tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, a także na koniec badania. Zaobserwowane zmiany prawdopodobnie nie były konsekwencją naturalnego przebiegu choroby lub zależnych od dojrzałości zmian w układzie RAAS. Porównywalną

tendencję w odniesieniu do czterech parametrów układu RAAS zaobserwowano w przypadku kohort dotychczas nieprzyjmujących ACEI oraz wcześniej przyjmujących ACEI, przy czym główna różnica dotyczyła wartości wyjściowych sprzed dawkowania. Zaobserwowane zmiany w markerach RAAS w trakcie leczenia enalaprylem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej mieszczą się w oczekiwanym wzorcu hamowania ACE.

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego AQUMELDI u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca w badaniach klinicznych są ograniczone (n=4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym enalapryl ulega szybkiemu wchłanianiu, a maksymalne stężenie enalaprylu w surowicy osiągane jest ciągu jednej godziny. Na podstawie wydalania z moczem, stopień wchłaniania enalaprylu z doustnej tabletki enalaprylu wynosi około 60%. Enalapryl jest szybko i w znacznym stopniu hydrolizowany do enalaprylatu, silnego inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę.

Nie przewiduje się, aby pokarm miał wpływ na wchłanianie tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej AQUMELDI.

Dystrybucja

Jak opisano w populacji osób dorosłych, powyżej stężeń o znaczeniu terapeutycznym wiązanie enalaprylu z białkami osocza ludzkiego nie przekracza 60%. U osób dorosłych pozorna objętość dystrybucji (V/F) enalaprylu z produktu leczniczego AQUMELDI wynosiła 93,15 L (SD 33,23 L).

Metabolizm

Nie ma dowodów wskazujących na znaczący metabolizm enalaprylatu, z wyjątkiem przekształcenia w enalaprylat.

Eliminacja

Wydalanie enalaprylatu następuje przede wszystkim w nerkach. U osób dorosłych po podaniu pojedynczej doustnej dawki enalaprylu (10 mg) 18% podanej dawki stwierdzono w moczu, a 6% w kale w postaci niezmienionej enalaprylu, natomiast 43% enalaprylatu stwierdzono w moczu, a 27% w kale. Kinetyka eliminacji enalaprylatu ma charakter dwustopniowy, przy czym pierwszy etap to filtracja nerkowa (okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący od 2 do 6 godzin), po której następuje wydłużony etap (końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 36 godzin) stanowiący prawdopodobnie ustalenie stanu równowagi z miejsc wiązania enzymu ACE.

Stężenie enalaprylatu w stanie stacjonarnym uzyskuje się po podaniu 3 lub 4 dawek enalaprylu. Główne składniki moczu to enalaprylat, stanowiący około 40% dawki, oraz enalapryl w stanie niezmienionym (około 20%). Okres półtrwania enalaprylu z produktu leczniczego AQUMELDI u osób dorosłych wynosił 0,77 h (SD 0,11 godz.), a klirens po podaniu doustnym (CL/F) 87,54 l/h (SD 33,45 l/h).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek wzrasta ekspozycja na enalapryl i enalaprylat. U pacjentów z niewydolnością nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny 40-60 ml/min) pole pod krzywą stężeń względem czasu (AUC) dla enalaprylatu w stanie stacjonarnym było około dwukrotnie większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek po podaniu dawki 5 mg raz na

dobę. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) wartość AUC wzrastała około 8- krotnie. Na tym poziomie niewydolności nerek wydłuża się efektywny okres półtrwania enalaprylatu po podaniu wielokrotnych dawek enalaprylu maleinianu, a czas do ustalenia stanu równowagi jest opóźniony (patrz punkt 4.2). Enalaprylat można usunąć z krążenia dużego za pomocą hemodializy. Klirens dializowy wynosi 62 ml/min.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg u pięciu kobiet po porodzie średnie maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wynosiło 1,7 $\mu\text{g/l}$ (zakres 0,54–5,9 $\mu\text{g/l}$) po 4-6 godzinach od podania dawki. Średnie maksymalne stężenie enalaprylatu wynosiło 1,7 $\mu\text{g/l}$ (zakres 1,2-2,3 $\mu\text{g/l}$); wartości maksymalne występowały w różnych porach w okresie 24 godzin. Biorąc pod uwagę dane dotyczące maksymalnych stężeń w mleku, szacowane maksymalne spożycie przez niemowlę karmione wyłącznie piersią wynosiłoby około 0,16% dawki dostosowanej do masy ciała matki.

U kobiety, która przyjmowała doustnie enalapryl w dawce 10 mg na dobę przez 11 miesięcy, maksymalne stężenie enalaprylu wynosiło 2 $\mu\text{g/l}$ 4 godziny po podaniu dawki, a maksymalne stężenie enalaprylatu wynosiło 0,75 $\mu\text{g/l}$ około 9 godzin po podaniu dawki. Całkowite stężenie enalaprylu i enalaprylatu mierzone w mleku w okresie 24 godzin wynosiło odpowiednio 1,44 $\mu\text{g/l}$ i 0,63 $\mu\text{g/l}$ mleka.

Stężenie enalaprylatu w mleku było niewykrywalne ($<0,2$ $\mu\text{g/l}$) 4 godziny po podaniu pojedynczej dawki enalaprylu 5 mg u jednej matki i 10 mg u dwóch matek; stężeń enalaprylu nie ustalono.

Dzieci i młodzież

U dzieci z DCM maksymalne stężenia leku w osoczu skorygowane dla dawki i masy ciała (C_{max}) wynosiły 203 ng/ml/mg $\times$ kg dla enalaprylu i 155 ng/ml/mg $\times$ kg dla enalaprylatu, przy wysokich współczynnikach zmienności wynoszących 73% dla enalaprylu i 61% dla enalaprylatu. Maksymalne stężenie w osoczu (T_{max}) następowało 1,7 godzin w przypadku enalaprylu i 4,6 godzin w przypadku enalaprylatu po podaniu enalaprylu w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej. U dzieci z CHD maksymalne stężenia leku w osoczu skorygowane dla dawki i masy ciała (C_{max}) wynosiły 274 ng/ml/mg $\times$ kg dla enalaprylu i 178 ng/ml/mg $\times$ kg dla enalaprylatu, przy wysokich współczynnikach zmienności wynoszących 58% dla enalaprylu i 82% dla enalaprylatu. Maksymalne stężenie w osoczu (T_{max}) występowało w ciągu 1,8 godziny w przypadku enalaprylu i 6,3 godziny w przypadku enalaprylatu po podaniu enalaprylu w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej.

Dane z badań klinicznych z udziałem dzieci z niewydolnością serca leczonych produktem leczniczym AQUMELDI umożliwiają porównanie parametrów farmakokinetycznych u dzieci z DCM i CHD w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 lat (patrz tabela poniżej). W tej grupie wiekowej u pacjentów z DCM występowała o 50% niższa ekspozycja (AUC) na enalapryl w porównaniu z pacjentami z CHD. Metabolizm aktywnego metabolitu enalaprylatu był jednak taki sam w przypadku obu grup. Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia T_{max} enalaprylu był podobny.

		Enalapryl	Enalaprylat	Enalapryl	Enalaprylat	Enalapryl	Enalaprylat
	<i>n</i>	AUC _{tau} , stan stacjonarny, wartości skorygowane (ng/ml·h/mg·kg)		C _{max} , stan stacjonarny, wartości skorygowane (NG/ml/mg·kg)		t _{max} lub t _{max} , stan stacjonarny (h)	
DCM od 1 miesiąca do <6 lat	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 od 1 miesiąca do <6 lat	60	785,1	1166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DCM do CHD		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{1/2}$) w przypadku enalaprylu pochodzącego z produktu leczniczego AQUMELDI u dzieci wynosił 1,67 godziny, a w przypadku enalaprylatu – 21,66 godziny.

Chociaż nie są dostępne żadne opublikowane wyniki opisujące farmakokinetykę enalaprylu u dzieci z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ zarówno lek jak i jego aktywny metabolit są głównie wydalone przez nerki, przewiduje się, że zaburzenia czynności nerek spowodują podwyższone stężenie enalaprylu i enalaprylatu. W związku z tym należy odpowiednio dostosować dawkę enalaprylu i monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania szkodliwego działania na rozrodczość wskazują, że enalapryl nie ma wpływu na płodność i skuteczność reprodukcyjną u szczurów i nie jest teratogeny. W badaniu, w którym lek podano samicom szczurów przed kopulacją i kontynuowano podawanie w czasie ciąży, stwierdzono zwiększoną częstość zgonów młodych szczurów w okresie laktacji. Wykazano, że związek przechodzi przez łożysko i przenika do mleka. Wykazano, że inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, jako grupa leków, są fetotoksyczne (powodujące uszkodzenie płodu i (lub) śmierć płodu), gdy są podawane w drugim lub trzecim trymestrze ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Krospowidon
Poli(octan winylu)
Powidon
Sodu laurylosiarczan
Sodu stearylofumarat
Krzemionka koloidalna bezwodna – tylko tabletki 0,25 mg
Żelaza tlenek żółty (E172) – tylko tabletki 1 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

AQUMELDI 0,25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2 lata.

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 100 dni.

AQUMELDI 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2 lata.

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości z polipropylenową nakrętką (wyposażona w zabezpieczenie przed otwarciem przez dzieci, zamknięcie umożliwiające łatwe stwierdzenie jego naruszenia oraz krzemionkowy pochłaniacz wilgoci) oraz jedną łyżkę umożliwiającą wydobycie tabletek z butelki.

Produkt AQUMELDI 0,25 mg i AQUMELDI 1 mg jest dostępny w butelkach zawierających po 50, 100 lub 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przy pierwszym otwarciu butelki należy złamać plombę:

- Butelkę trzymać mocno jedną ręką.
- Drugą ręką mocno wciskać podczas okręcania nakrętki w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Kontynuować odkręcanie się aż do złamania plomby.

Ze względu na niewielki rozmiar tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej należy użyć łyżki znajdującej się w opakowaniu, aby ułatwić wyjęcie tabletek z butelki. W miarę możliwości należy unikać dotykania tabletek rękami.

Podawanie dawek < 0,25 mg

Jeśli dawka początkowa jest mniejsza niż 0,25 mg, można ją uzyskać poprzez umieszczenie jednej tabletki 0,25 mg w 10-mililitrowej strzykawce doustnej, dodanie wody z kranu do uzyskania roztworu o pojemności 10 ml, rolowanie strzykawki przez 3 minuty do całkowitego rozpuszczenia tabletki i podanie pacjentowi wymaganej objętości (1 ml będzie zawierać 0,025 mg enalaprylu, 4 ml będzie zawierać 0,1 mg enalaprylu). U dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy należy stosować jałową wodę. Po całkowitym rozpuszczeniu się tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej w strzykawce doustnej, należy natychmiast zużyć całą wymaganą objętość.

Podawanie za pomocą zgłębnika dojelitowego

Niektórzy pacjenci mogą wymagać podania leku przez zgłębnik dojelitowy. Produkt leczniczy AQUMELDI szybko ulega rozpuszczeniu w wodzie z kranu i może zostać podany zaraz po rozpuszczeniu. U dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy należy stosować jałową wodę. Produkt leczniczy

AQUMELDI należy rozpuszczać w wodzie wyłącznie poprzez rolowanie strzykawki lub mieszanie w strzykawce przez 3 minuty. W objętości 1 ml można na raz rozpuścić maksymalnie cztery tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Jeżeli dziecko otrzymuje produkt leczniczy przez zgłębnik dojelitowy, po podaniu produktu leczniczego należy zgłębnik przepłukać wodą w ilości przynajmniej 3 ml.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AQUMELDI 0,25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje na temat tego produktu leczniczego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirigen 25
45731 Waltrop
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami ogłaszanymi na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aqumeldi 0,25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Enalaprylu maleinian
Dla dzieci od urodzenia do poniżej 18 lat.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 0,25 mg enalaprylu maleinianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Jedna butelka zawierająca 50 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
Jedna butelka zawierająca 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
Jedna butelka zawierająca 200 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
Jedna łyżka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 100 dni.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

AQUMELDI 0,25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aqumeldi 0,25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Enalaprylu maleinian
Dla dzieci od urodzenia do poniżej 18 lat.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 0,25 mg enalaprylu maleinianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

50 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
200 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 100 dni.
Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aqumeldi 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Enalaprylu maleinian
Dla dzieci od urodzenia do poniżej 18 lat.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1 mg enalaprylu maleinianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Jedna butelka zawierająca 50 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
Jedna butelka zawierająca 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
Jedna butelka zawierająca 200 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
Jedna łyżka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 100 dni.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

AQUMELDI 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aqumeldi 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Enalaprylu maleinian
Dla dzieci od urodzenia do poniżej 18 lat.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1 mg enalaprylu maleinianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

50 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
200 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 100 dni.
Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Aqumeldi 0,25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Aqumeldi 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Enalaprylu maleinian

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Aqumeldi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aqumeldi
3. Jak stosować lek Aqumeldi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aqumeldi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Aqumeldi i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną zawartą w leku Aqumeldi jest maleinian enalaprylu.

Lek stosuje się u dzieci i młodzieży od urodzenia do 17 lat w leczeniu niewydolności serca (niezdolności serca do pompowania dostatecznej ilości krwi w organizmie).

Enalaprylu maleinian należy do grupy leków zwanych inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitorami ACE), co oznacza, że blokuje on działanie enzymu (białka) w organizmie polegające na tworzeniu hormonu angiotensyny II. Właściwości angiotensyny II, takie jak zwężanie naczyń krwionośnych, mogą powodować wysokie ciśnienie krwi, które sprawia, że pompowanie krwi w organizmie wymaga od serca większego wysiłku. Angiotensyna II uwalnia również hormony takie jak aldosteron, które podwyższają ciśnienie krwi poprzez zatrzymywanie płynów.

Blokując powstawanie angiotensyny II, lek Aqumeldi modyfikuje układ hormonalny, który wpływa na ciśnienie krwi i równowagę płynów w organizmie. Pomaga to obniżyć ciśnienie krwi i zwiększa dopływ krwi i tlenu do serca. Lek zazwyczaj zaczyna działać w ciągu godziny, jednak poprawa stanu pacjenta może wymagać kilku tygodni leczenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aqumeldi

Nie należy przyjmować leku Aqumeldi, ani podawać go dziecku, jeśli

- występuje alergia na enalaprylu maleinian, którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub inne inhibitory ACE (takie jak kaptopryl, lizynopryl lub

ramipryl). Inhibitory ACE stosuje się w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub niewydolności serca).

- kiedykolwiek wystąpiła reakcja zwana obrzękiem naczynioruchowym (gwałtowny obrzęk pod skórą w obszarach, m.in. twarzy, gardła, ramion i nóg, który może zagrażać życiu, jeśli obrzęk gardła blokuje drogi oddechowe) podczas przyjmowania innego inhibitora ACE lub gdy przyczyna obrzęku naczynioruchowego nie była znana lub była dziedziczna.
- pacjentka jest w ciąży dłużej niż trzy miesiące. Zaleca się także unikanie stosowania leku Aquameldi we wczesnym okresie ciąży (patrz punkt 2 „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”).
- występuje cukrzyca lub osłabiona czynność nerek, która jest leczona środkiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren (patrz punkt 2 „Lek Aquameldi a inne leki”).
- pacjent przyjmował lub obecnie przyjmuje produkt zawierający sakubitryl i walsartan lek stosowany w leczeniu określonego rodzaju długotrwałej (przewlekłej) niewydolności serca, ponieważ występuje podwyższone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Należy odczekać co najmniej 36 godzin po ostatniej dawce produktu zawierającego sakubitryl i walsartanu przed przyjęciem leku Aquameldi.
- występuje ciężka choroba nerek.

W razie wątpliwości przed podaniem leku Aquameldi należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem leku Aquameldi należy porozmawiać z lekarzem, jeśli u pacjenta:

- występuje choroba serca o nazwie zwężenie zastawki lub drogi odpływu lewej komory serca lub wstrząs kardiogeny.
- występuje schorzenie naczyń krwionośnych w mózgu (np. zwężenie, zakrzepica, zator, krwotok).
- występuje kolagenoza (stany powodujące długotrwałe zapalenie tkanek łącznych utrzymujących kości, mięśnie i więzadła).
- stosuje się leki immunosupresyjne (w celu zmniejszenia odpowiedzi układu odpornościowego), leczenie allopurynolem (w celu obniżenia stężenia kwasu moczowego) lub prokainamidem (w leczeniu zaburzeń rytmu serca). W takich przypadkach enalapryl może zwiększyć ryzyko małej liczby neutrofilów (neutropenia) – rodzaju białych krwinek zwalczających zakażenia, bardzo małej liczby białych krwinek zwanych granulocytami (agranulocytoza), które są istotne w zwalczaniu zakażenia, małej liczby płytek krwi (małopłytkowość), co może prowadzić do krwawień i siniaków, oraz małej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), co może powodować zmęczenie i bladość skóry (patrz punkt 2 „Lek Aquameldi a inne leki”).
- kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna na inhibitory ACE, której towarzyszył obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności w połykaniu lub oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w dowolnym momencie podczas stosowania leku Aquameldi. W przypadku wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie leku Aquameldi i natychmiast zastosować leczenie. Należy pamiętać, że pacjenci rasy czarnej są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia tego typu reakcji na inhibitory ACE (leki, które działają jak Aquameldi). Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego może być zwiększone u pacjentów przyjmujących inne leki (patrz punkt 2 „Lek Aquameldi a inne leki”).
- zaburzenie pracy nerek (w tym przeszczepianie nerek), cukrzyca, odwodnienie, nagłe nasilenie się niewydolności serca, gromadzenie kwasu w organizmie lub stosowanie diuretyków (środków usuwających nadmiar wody z organizmu), które utrzymują ilość potasu we krwi (takich jak spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), lub substytutów zawierających potas bądź leków, o których wiadomo, że zwiększają stężenie potasu we krwi (takie jak heparyna, trimetoprym lub kotrimoksazol). Sytuacje te mogą prowadzić do dużego stężenia potasu we krwi (hiperkaliemii), co może powodować zmęczenie, osłabienie mięśni, nudności i zaburzenia rytmu serca. Lekarz prowadzący leczenie pacjenta może dostosować dawkę leku Aquameldi lub regularnie kontrolować ilość potasu we krwi (patrz punkt 2 „Lek Aquameldi a inne leki”).
- problemy dotyczące tętnic nerkowych, ponieważ może to zwiększyć ryzyko niskiego ciśnienia krwi lub nieprawidłowego działania nerek.
- niedawno wystąpiły nasilone wymioty lub ciężka biegunka.

- występuje cukrzyca. Należy zbadać krew pod kątem małego stężenia glukozy we krwi, szczególnie w pierwszym miesiącu leczenia. Stężenie potasu we krwi również może być większe.
- jest stosowana dializa, ponieważ może wystąpić konieczność zmiany dawki leku Aqumeldi.
- występuje niskie ciśnienie krwi (przybierające np. postać omdlenia lub zawrotów głowy, zwłaszcza w pozycji stojącej).
- przyjmowany jest którykolwiek z następujących leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi: antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) (znanych również jako sartany, m.in. walsartan, telmisartan, irbesartan), ponieważ może to zwiększać ryzyko niskiego ciśnienia krwi, wysokiego stężenia potasu we krwi i problemów dotyczących nerek (patrz punkt 2 „Lek Aqumeldi a inne leki”).
- dziecko jest w wieku poniżej 1 miesiąca życia i występują u niego problemy dotyczące wątroby lub żółtaczką (zażółcenie skóry i białówek oka).
- dziecko jest w wieku poniżej 1 miesiąca życia, ponieważ bardzo małe dzieci są bardziej narażone na problemy, takie jak: małe ciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek i duże stężenie potasu we krwi.

Lekarz może regularnie kontrolować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi u pacjenta.

Jeżeli nie ma pewności, czy którekolwiek z powyższych kryteriów dotyczy pacjenta, przed podaniem leku Aqumeldi należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jeżeli u pacjenta ma być wkrótce przeprowadzony zabieg medyczny

Należy poinformować lekarza, że pacjent stosuje lek Aqumeldi, jeżeli planowany jest którykolwiek z następujących zabiegów:

- dowolny zabieg chirurgiczny lub podanie leku osłabiającego czucie (znieczulenia) (nawet u dentysty).
- odczulanie w leczeniu alergii, na przykład na jad pszczoły lub osy (jad owadów błonoskrzydłych).
- leczenie w celu usunięcia z krwi cholesterolu, zwane aferezą LDL.

Jeśli zachodzi którakolwiek z powyższych sytuacji, przed rozpoczęciem zabiegu należy poinformować lekarza lub dentystę.

Lek Aqumeldi a inne leki

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeżeli pacjent przyjmuje, niedawno przyjmował lub może przyjmować jakiegokolwiek inne leki, w tym wydawane bez recepty. Dotyczy to również leków ziołowych. Lekarz może być zmuszony zmienić dawkę i (lub) podjąć inne środki ostrożności.

Stosowanie leku Aqumeldi z następującymi lekami może mieć wpływ na sposób działania leku Aqumeldi lub wymienionych leków lub może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych:

- **leki przeciwnadciśnieniowe**, leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi (różne rodzaje wymieniono poniżej):
 - antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), czasami zwane sartanami (np. losartan, walsartan);
 - aliskiren;
 - beta-adrenolityki (np. atenolol, propranolol);
 - diuretyki (lek, który zwiększa produkcję moczu) (np. furosemid, chlorotiazyd);
 - leki rozszerzające naczynia krwionośne (np. nitrogliceryna, monoazotan izosorbidu);
 - inhibitory neprylizyny (np. sakubitryl, racekadotryl);

W przypadku stosowania tych leków ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (opuchlizny twarzy, warg, języka lub gardła z trudnościami w przełykaniu lub oddychaniu) może być zwiększone (patrz punkt 2 „Nie należy przyjmować leku Aqumeldi, ani podawać go dziecku, jeśli”).

- **leki zatrzymujące potas**, leki zwiększające stężenie potasu we krwi mogą spowodować, że stężenie potasu będzie zbyt duże (poniżej wymieniono różne rodzaje leków):
 - suplementy potasu i substytuty soli;
 - diuretyki oszczędzające potas (leki zwiększające wytwarzanie moczu) (np. spironolakton, amilorid);
 - antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. trimetoprym i kotrimoksazol);
 - heparyna stosowana w celu rozrzedzenia krwi i zapobiegania tworzeniu się skrzepów.
- **lit**, stosowany w leczeniu depresji.
- **trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne** stosowane w leczeniu depresji (np. amitryptylina).
- **leki przeciwpsychotyczne**, leki stosowane w leczeniu problemów ze zdrowiem psychicznym.
- **leki na kaszel i przeziębienie oraz leki zmniejszające masę ciała** (np. pseudoefedryna, amfetamina).
- **złoto**, stosowane w leczeniu bólu lub zapalenia stawów.
- **leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina i wildagliptyna**, stosowane w celu zmniejszenia stężenia glukozy (cukru) we krwi.
- **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**, mające na celu ograniczenie stanu zapalnego i łagodzenie bólu (różne rodzaje są wymienione poniżej):
 - wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2, np. ibuprofen);
 - kwas acetylosalicylowy (aspiryna).
- **leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepów**, stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu (np. cyklosporyna, temsyrolimus, syrolimus, ewerolimus).

Jeżeli nie ma pewności, czy którekolwiek z powyższych kryteriów dotyczy pacjenta, przed podaniem leku Aqumeldi należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku Aqumeldi z jedzeniem, piciem i alkoholem

Podczas przyjmowania leku Aqumeldi nie należy pić alkoholu. Alkohol może spowodować zbyt duże zmniejszenie ciśnienia krwi i mogą wystąpić zawroty głowy, zamroczenie lub omdlenia.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka przypuszcza, że ona lub jej dziecko jest w ciąży lub może zajść w ciążę, powinna poinformować o tym lekarza. Zazwyczaj lekarz zaleci przerwanie przyjmowania leku Aqumeldi przed zajściem w ciążę lub z chwilą otrzymania informacji o ciąży oraz zaleci przyjęcie innego leku.

Nie zaleca się stosowania leku Aqumeldi na wczesnym etapie ciąży. Nie wolno go także przyjmować na etapie ciąży późniejszym niż trzeci miesiąc, ponieważ może to zaszkodzić dziecku (patrz punkt 2 „Nie należy przyjmować leku Aqumeldi, ani podawać go dziecku, jeśli”).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz do 1 tygodnia po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią lub o zamiarze rozpoczęcia karmienia piersią i ustalić, czy należy przerwać karmienie piersią, czy też zaprzestać stosowania leku Aqumeldi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Aqumeldi może wywoływać senność u pacjenta lub wpływać na koncentrację i koordynację. Może to wpływać na wykonywanie wyspecjalizowanych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów, jazda na rowerze lub obsługa maszyn.

Lek Aqumeldi zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Aqumeldi

Należy zawsze stosować lek ściśle według zaleceń lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawka zostanie zalecona przez lekarza prowadzącego i będzie zależeć od masy ciała pacjenta i jego reakcji na leczenie.

- Zalecana dawka początkowa wynosi do 2 mg przy podaniu jednorazowym.
- Zalecana dawka podtrzymująca wynosi od 1 mg do 20 mg raz na dobę.

Lekarz dziecka poinformuje, kiedy należy zwiększyć dawkę na podstawie ciśnienia krwi dziecka, stężenia potasu we krwi i pracy nerek.

INSTRUKCJE UŻYCIA

Przed użyciem tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej należy uważnie przeczytać instrukcje.

Lek Aqumeldi należy przyjmować wyłącznie doustnie. Jest to tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, co oznacza, że rozpuszcza się w jamie ustnej lub w wodzie. Tabletkę można przyjmować podczas posiłków lub między posiłkami.

1. Ze względu na niewielki rozmiar tabletek należy użyć łyżki znajdującej się w opakowaniu w celu wyjęcia wymaganej liczby tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej z butelki. W miarę możliwości należy unikać dotykania tabletek rękami.
2. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić na języku lub w przestrzeni między dziąsłem a policzkiem i pozostawić do rozpuszczenia.
3. Nie kruszyć tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Jeżeli dawka przepisana przez lekarza jest mniejsza niż 0,25 mg, można ją uzyskać w następujący sposób:

1. Umieścić jedną tabletkę 0,25 mg ulegającą rozpadowi w jamie ustnej przeznaczoną do rozpuszczenia w strzykawce doustnej o pojemności 10 ml.
2. Pobrać do strzykawki 10 ml świeżej wody z kranu (do kreski miarowej pojemności 10 ml). U dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy należy stosować wodę jałową.
3. Ostrożnie rolować strzykawkę przez 3 minuty, aż do całkowitego rozpuszczenia się tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej.
4. Uzyskuje się stężenie 0,025 mg/ml enalaprylu maleinianu.
5. 1 ml otrzymanego roztworu będzie zawierać 0,025 mg enalaprylu, a 4 ml — 0,1 mg enalaprylu.
6. Następnie należy natychmiast podać pacjentowi wymaganą objętość roztworu; nie przechowywać roztworu w strzykawce doustnej.

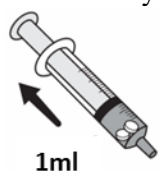
Jeżeli lek podaje się poprzez zgłębnik dojelitowy, należy zastosować następującą procedurę:

1. Wyjąć tłok ze strzykawki, która ma zostać wprowadzona do zgłębnika żołądkowego (opakowanie nie zawiera strzykawki), i umieścić w strzykawce wymaganą liczbę tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Uwaga: w objętości 1 ml można na raz rozpuścić maksymalnie cztery tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, a w celu osiągnięcia zalecanej dawki może zaistnieć konieczność powtórzenia następującej procedury.



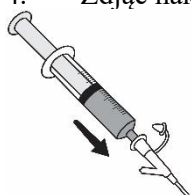
2. Odciągnąć tłok i pobrać 1 ml świeżej wody z kranu. U dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy należy stosować wodę jałową.



3. Zamknąć strzykawkę i ostrożnie rolować lub mieszać przez 3 minuty, aby tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej mogły się rozpuścić.



4. Zdjąć nakrętkę i podać dawkę przez zgłębnik dojelitowy.



5. Po podaniu leku przepłukać zgłębnik dojelitowy wodą w ilości co najmniej 3 ml.

Roztwór należy podać niezwłocznie. Nie przechowywać w lodówce.

Ustalono, że standardowe zgłębniki pokarmowe (poliuretan, polichlorek winylu i silikon) nadają się do podawania leku.

W przypadku przyjęcia większej dawki leku Aqumeldi niż zalecana

Nie należy podawać większej ilości leku niż zalecił lekarz. W przypadku połknięcia większej liczby tabletek niż przepisał lekarz, należy niezwłocznie skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym lub lekarzem. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Najczęstsze objawy przedawkowania to spadek ciśnienia krwi (objawami mogą być zawroty głowy lub zamroczenie) i stan prawie całkowitego braku świadomości (stupor). Innymi objawami mogą być: silne i szybkie bicie serca, szybkie tętno, niepokój, kaszel, niewydolność nerek i szybkie oddychanie.

W przypadku pominięcia dawki leku Aqumeldi

Jeśli pacjent zapomni przyjąć lek Aqumeldi, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Aqumeldi przez pacjenta

Nie należy przerywać przyjmowania leku Aqumeldi, chyba że zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Odnotowano następujące ciężkie działania niepożądane u dorosłych pacjentów. Jeżeli u pacjenta wystąpią którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy zaprzestać stosowania leku i zwrócić się niezwłocznie o poradę lekarską:

- Obrzęk warg, oczu, jamy ustnej lub gardła, który może powodować trudności z oddychaniem lub połykaniem (obrzęk naczynioruchowy) – często
- Zaburzenia krwi, w tym zmiany ilościowe w krwi, takie jak zmniejszenie liczby krwinek białych i czerwonych, małe stężenie hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi – niezbyt często
- Zawał serca (prawdopodobnie z powodu bardzo niskiego ciśnienia tętniczego u niektórych pacjentów wysokiego ryzyka, w tym u pacjentów z zaburzeniami przepływu krwi w sercu lub mózgu) – niezbyt często
- Udar (prawdopodobnie spowodowany bardzo niskim ciśnieniem krwi u pacjentów wysokiego ryzyka) – niezbyt często
- Zaburzenia krwi (zaburzenie czynności szpiku kostnego), w tym zmiany ilościowe w krwi, takie jak zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia), płytek krwi (małopłytkowość), zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu, pancytopenia, agranulocytoza – rzadko
- Ciężkie reakcje skórne z zaczerwienieniem i łuszczeniem skóry, pęcherze lub duże rany (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka) – rzadko
- Nagła, niespodziewana wysypka lub pieczenie, zaczerwienienie lub łuszczenie się skóry – rzadko
- Zaprzestanie wytwarzania nowych komórek krwi przez szpik kostny, co powoduje zmęczenie, mniejszą zdolność do zwalczania zakażeń i niekontrolowane krwawienie (niedokrwistość aplastyczna) – rzadko
- Zapalenie wątroby, choroba wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub bilirubiny (stwierdzone w badaniach), żółtaczką (zażółcenie skóry i (lub) oczu) – rzadko

Działania niepożądane obserwowane u dzieci przyjmujących lek Aquameldi z powodu niewydolności serca:

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów)

- Zawroty głowy, niskie ciśnienie krwi (zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała)
- Kaszel,
- Wymioty
- Duże stężenie potasu (hiperkaliemia) stwierdzone w badaniu krwi
- Małe zwiększenie stężenia białka albuminy w moczu (mikroalbuminuria)

Podczas rozpoczynania stosowania leku Aquameldi u pacjenta lub dziecka mogą wystąpić zawroty głowy. Jest to spowodowane obniżeniem ciśnienia krwi. Jeśli tak się stanie, dobrze jest się położyć. Należy skonsultować się z lekarzem.

Inne możliwe działania niepożądane obserwowane u osób dorosłych przyjmujących enalapryl to:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zawroty głowy
- Uczucie osłabienia (astenia)
- Nudności
- Nieostre widzenie
- Kaszel

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów)

- Biegunka
- Ból brzucha
- Wymioty
- Wysypka
- Ból głowy
- Zasłabnięcie (omdlenie)
- Małe ciśnienie krwi
- Zmiany w rytmie serca
- Szybkie bicie serca
- Dławica
- Ból w klatce piersiowej
- Zmęczenie (męczliwość)
- Obniżenie nastroju
- Zwiększone stężenie potasu (hiperkaliemia) w stwierdzane badaniu krwi
- Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy w stwierdzane badaniu krwi
- Nieprawidłowa utrata albuminy w moczu (mikroalbuminuria) stwierdzana w badaniu moczu
- Zmiana smaku
- Dusznosc

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- Niestrawność
- Zaparcia
- Utrata apetytu (jadłowstręt)
- Wolne przemieszczanie się pokarmu przez jelita
- Zapalenie trzustki
- Podrażnienie żołądka
- Suchość w jamie ustnej
- Owrzodzenie
- Zaburzenia czynności nerek
- Niewydolność nerek
- Katar
- Chrypka
- Ból gardła
- Szybkie lub nierówne bicie serca (kołatanie serca)
- Nadmierny rozpad krwinek czerwonych powodujący zmęczenie i bledosc skóry (niedokrwistość hemolityczna)
- Splątanie
- Trudności w zasypianiu
- Senność
- Nerwowość
- Uczucie mrowienia lub drętwienia skóry
- Uczucie wirowania (zawroty głowy)
- Dzwonienie w uszach (szumy uszne)
- Astma
- Związany z astmą ucisk w klatce piersiowej (skurcz oskrzeli)
- Zwiększona produkcja potu
- Swędzenie
- Wysypka pokrzywkowa
- Wypadanie włosów
- Skurcze mięśni
- Nagłe zaczerwienienie skóry
- Niskie ciśnienie krwi w pozycji stojącej (niedociśnienie tętnicze)
- Ogólnie złe samopoczucie
- Gorączka
- Zaburzenia erekcji (impotencja)

- Duże stężenie białek w moczu (w badaniu)
- Małe stężenie cukru we krwi
- Małe stężenie sodu (hiponatremia) stwierdzone w badaniu krwi
- Duże stężenie mocznika we krwi stwierdzone w badaniu krwi

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Małe, wypełnione płynem grudki na skórze (pęcherzyca)
- Niewydolność wątroby
- Cholestaza (problemy z przepływem żółci)
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- Objaw Raynauda – dłonie i stopy mogą stać się bardzo zimne i blade z powodu słabego przepływu krwi
- Choroby autoimmunologiczne
- Dziwne sny
- Zaburzenia snu
- Gromadzenie płynów lub innych substancji w płucach (stwierdzone w badaniu rentgenowskim)
- Zapalenie błony śluzowej nosa
- Zapalenie płuc spowodowane gromadzeniem się komórek krwi skutkującym trudnością w oddychaniu (eozynofilowe zapalenie płuc);
- Zapalenie jamy ustnej
- Zapalenie języka
- Owrzodzenia w jamie ustnej (owrzodzenie aftowe)
- Mniejsza objętość wytwarzanego moczu
- Zaburzenia funkcji skóry spowodowane reakcją alergiczną lub zakażeniem (rumień wielopostaciowy)
- Powiększenie piersi u mężczyzn
- Obrzęk węzłów chłonnych w szyi, pachach lub pachwinach
- Obrzęk rąk, stóp lub kostek

Bardzo rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 000 osób)

- Obrzęk jelita (jelitowy obrzęk naczynioruchowy)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Nadprodukcja hormonu antydiuretycznego, który pomaga nerkom kontrolować ilość wody wydalanej przez organizm z moczem, co powoduje zatrzymanie płynów, prowadzi do osłabienia, zmęczenia lub dezorientacji (SIADH).
- Ciężkie reakcje skórne. Zgłoszono zespół objawów, który może obejmować niektóre lub wszystkie z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie błon surowiczych/zapalenie naczyń), bóle mięśni/zapalenie mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów. Może wystąpić wysypka, nadwrażliwość na światło słoneczne i promieniowanie UV lub inne objawy skórne.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce. Dotyczy to wszelkich objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Aqumeldi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Aqumeldi

- Substancją czynną leku jest enalaprylu maleinian.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: mannitol (E421), krospowidon, poli(octan winylu), powidon, sodu laurylosiarczan (patrz punkt 2 „Lek Aqumeldi zawiera sól”), sodu stearylofumaran, krzemionka koloidalna bezwodna – (tylko tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 0,25 mg), żelaza tlenek żółty (E172) – (tylko tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 1 mg)

Jak wygląda lek Aqumeldi i co zawiera opakowanie

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Aqumeldi 0,25 mg są białe, okrągłe, obustronnie wypukłe i o średnicy 2 mm.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Aqumeldi 1 mg są żółtawe do żółtych, okrągłe, obustronnie wypukłe i o średnicy 2 mm.

Obie moce są dostarczane w butelce z tworzywa sztucznego z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci i wyposażoną w plombę, umieszczoną w pudełku tekturowym. Każde pudełko zawiera jedną butelkę i jedną niebieską łyżkę.

Dostępne są opakowania 0,25 mg lub 1 mg zawierające 50, 100 lub 200 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej na butelkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Przy pierwszym otwarciu butelki należy złamać plombę:

- Butelkę trzymać mocno jedną ręką.
- Drugą ręką mocno wciskać podczas okręcania nakrętki w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Kontynuować odkręcanie się aż do złamania plomby.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirigen 25
45731 Waltrop
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.
