

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

AQUMELDI 0,25 mg orodispergovateľné tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

AQUMELDI 0,25 mg orodispergovateľné tablety

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 0,25 mg enalapril maleátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1. **Error! No document variable supplied.**

## 3. LIEKOVÁ FORMA

orodispergovateľná tableta

Biele, okrúhle, bikonvexné orodispergovateľné tablety s priemerom 2 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek AQUMELDI je indikovaný na liečbu zlyhávania srdca u detí od narodenia do menej ako 18 rokov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom AQUMELDI má začať lekár so skúsenosťami s liečbou pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca.

#### Dávkovanie

#### Začiatočná/testovacia dávka

0,01 až 0,04 mg/kg (max. 2 mg) ako jedna počiatočná dávka.

- Pred podaním testovacej dávky sa má skontrolovať krvný tlak a funkcia obličiek. Ak je krvný tlak pod 5. percentilom alebo kreatinín je nad normálnou hranicou pre daný vek, enalapril sa nemá podávať.
- Testovacia dávka má byť na dolnej hranici intervalu u menej stabilných pacientov a u dojčiat vo veku < 30 dní.
- Krvný tlak treba sledovať v intervaloch 1 – 2 hodiny po podaní počiatočnej dávky. Ak je systolický krvný tlak nižší ako 5. percentil, podávanie enalaprilu sa má zastaviť a má sa poskytnúť vhodná klinická starostlivosť.

### Cieľová/udržiavacia dávka

0,15 až 0,3 mg/kg (max. 20 mg) denne v jednej alebo dvoch rozdelených dávkach 8 hodín po testovacej dávke.

Dávka sa má individualizovať podľa krvného tlaku, reakcie na kreatinín a draslík v sére.

- Ak je systolický krvný tlak väčší alebo rovný 5. percentilu a kreatinín v sére nie je vyšší ako 1,5-násobok základnej hodnoty, zväžte titráciu dávky enalaprilu nahor.
- Ak je systolický krvný tlak pod 5. percentilom a kreatinín v sére je viac ako 2-násobok základnej hodnoty, podávanie enalaprilu by sa malo zastaviť.
- Ak je systolický krvný tlak nižší ako 5. percentil a kreatinín v sére je v rozmedzí od 1,5- do 2-násobku východiskovej hodnoty, dávka enalaprilu sa musí titrovať nadol.
- Ak je hodnota systolického krvného tlaku vyššia ako 5. percentil a kreatinín v sére je viac ako 2-násobok základnej hodnoty, dávka enalaprilu sa titruje nadol.
- Ak je systolický krvný tlak väčší alebo rovný 5. percentilu a kreatinín v sére je v rozmedzí od 1,5- do 2-násobku základnej hodnoty, podávanie enalaprilu má pokračovať s rovnakou dávkou.

Ak je draslík  $\geq 5,5$  mmol/l v ktoromkoľvek štádiu liečby, liečbu enalaprilom prerušite. Po odstránení hyperkaliémie začnite podávať enalapril na rovnakej alebo nižšej úrovni dávky. Ak sa hyperkaliémia vráti, zopakujte vyššie uvedené a znovu začnite na nižšej úrovni. Ak je draslík opakovane nad 5,5 mmol/l, napriek viacnásobnému zníženiu dávky, ukončíte podávanie enalaprilu.

Ak sa vynechá dávka lieku AQUMELDI, ďalšia dávka sa má podať ako zvyčajne. Nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### Osobitné populácie

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa majú dodržiavať osobitné preventívne opatrenia (pozri časť 4.3 a 4.4):

- Enalapril je kontraindikovaný u pediatrických pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (GFR)  $< 30$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (pozri časť 4.3).
- GFR  $\geq 50$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>: Úprava dávky sa nevyžaduje.
- GFR  $\geq 30 - < 50$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>: Začnite s 50 % jednorazovej dávky a dávajte v 12-hodinových intervaloch.
- V prípade dialýzy: Začnite s 25 % bežnej jednotlivej dávky a dávajte v 12-hodinových intervaloch.

Dávka sa má zvýšiť na najvyššiu možnú tolerovanú dávku v závislosti od účinku. V závislosti od klinického stavu pacienta sa majú koncentrácie kreatinínu a draslíka skontrolovať do 2 týždňov od začiatku liečby a potom najmenej raz ročne.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene. Úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú, takéto deti by sa však mali liečiť enalaprilom len pod prísny dohľadom. Liečba detí mladších ako 1 mesiac s poruchou funkcie pečene sa neodporúča (pozri časť 4.4).

#### *Deti mladšie ako 30 dní*

Liečba dojčiat vo veku  $< 30$  dní sa má vykonávať len pri dôslednom monitorovaní vrátane monitorovania krvného tlaku, hladín draslíka v sére a funkcie obličiek.

### Spôsob podávania

Len na orálne použitie. Položte na jazyk alebo do ústnej dutiny a nechajte rozpustiť.

Liek AQUMELDI sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pokyny na podávanie začiatkových dávok < 0,25 mg a v prípade podávania cez kŕmiacu hadičku nájdete v časti 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na akýkoľvek iný inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi).
- Anamnéza angioedému spojeného s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi.
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné použitie lieku AQUMELDI s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s ochorením diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Kombinácia so sakubitriolom/valsartanom (liekom obsahujúcim inhibítor neprilyzínu) z dôvodu zvýšeného rizika angioedému. AQUMELDI sa nemá podávať do 36 hodín po prechode na sakubitriol/valsartan alebo z neho (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Pediatrickí pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časť 4.2).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Symptomatická hypotenzia

U pacientov so zlyhávaním srdca, s pridruženou renálnou insuficienciou alebo bez nej, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Najpravdepodobnejšie sa to vyskytne u pacientov so závažnejším stupňom zlyhávania srdca, čo sa odzrkadľuje v používaní vysokých dávok indukčných diuretík, hyponatriémii alebo poruche funkcie obličiek. U týchto pacientov sa má liečba začať pod lekárskym dohľadom a pacienti majú byť starostlivo sledovaní vždy, keď sa upraví dávka lieku AQUMELDI a/alebo diuretika. Podobné kritériá sa môžu vzťahovať na pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo cerebrovaskulárnej príhode.

U niektorých pacientov so zlyhávaním srdca, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, sa pri použití lieku AQUMELDI môže vyskytnúť ďalšie zníženie systémového krvného tlaku. Tento účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo lieku AQUMELDI.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má umiestniť do polohy na chrbte a v prípade potreby má dostať intravenóznú infúziu injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prechodná hypotenzívna reakcia nie je kontraindikáciou pre ďalšie dávky, ktoré sa zvyčajne môžu podávať bez problémov v prípade zvýšenia krvného tlaku po rozšírení objemu.

#### Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako u všetkých vasodilatačných liekov, inhibítory ACE sa majú podávať opatrne u pacientov s obštrukciou ľavých komorových chlopni a odtokových ciest a je potrebné sa im vyhnúť v prípadoch kardiogénneho šoku a hemodynamicky významnej obštrukcie.

#### Porucha funkcie obličiek

Zlyhanie obličiek bolo hlásené v súvislosti s enalaprilom a pozorovalo sa najmä u pacientov so závažným zlyhávaním srdca alebo so skrytým ochorením obličiek vrátane stenózy artérie obličiek. Keď sa zlyhanie obličiek, ak je spojené s liečbou enalaprilom, okamžite rozozná a primerane lieči, je zvyčajne reverzibilné (pozri časť 4.8).

U niektorých hypertenzívnych pacientov bez zjavného už existujúceho ochorenia obličiek sa vyvinulo zvýšenie hladiny močoviny a kreatinínu v krvi, keď sa enalapril podával súbežne s diuretikom. Môže

byť potrebné zníženie dávky enalaprilu a/alebo vysadenie diuretika (pozri časť 4. 2). Táto situácia by mala zvýšiť možnosť základnej stenózy obličiek (pozri renovaskulárnu hypertenziu).

### Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie a renálnej insuficiencie, keď sú pacienti s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie na jednu funkčnú obličku liečení inhibítormi ACE. Strata renálnej funkcie sa môže vyskytnúť už pri miernych zmenách kreatinínu v sére. U týchto pacientov sa má liečba začať pod starostlivým lekárske dohľadom s nízkymi dávkami, obozretnou titráciou a monitorovaním funkcie obličiek.

### Transplantácia obličiek

Pokiaľ ide o podávanie lieku AQUMELDI, nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti u pacientov s nedávnou transplantáciou obličky. Liečba liekom AQUMELDI sa preto neodporúča.

### Zlyhanie pečene

V zriedkavých prípadoch sa ACE inhibítory spájajú so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltáčkou alebo hepatitídou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti, ktorí dostávajú inhibítory ACE a u ktorých sa objaví žltáčka alebo výrazné zvýšenie pečeňových enzýmov, by mali inhibítor ACE prestať užívať a mali by byť primerane lekárske sledovaní.

### Neutropénia/agranulocytóza

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE boli hlásené neutropénie/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Enalapril sa má používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s ochorením spojivového tkaniva, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokainamidom, alebo s kombináciou týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak už existovala porucha funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niektorých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa enalapril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelné sledovanie počtu bielych krviniek a pacienti majú byť poučení, aby hlásili akýkoľvek príznak infekcie.

### Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane enalaprilu bol hlásený angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu. To sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa liek AQUMELDI musí okamžite zastaviť a pred prepustením pacienta by sa malo zaviesť primerané monitorovanie na zabezpečenie úplného vyriešenia príznakov. Dokonca aj keď ide len o opuch jazyka, môžu pacienti bez dýchacích ťažkostí vyžadovať dlhodobé pozorovanie, pretože liečba antihistaminikami a kortikosteroidmi nemusí byť dostatočná.

Veľmi zriedkavo boli hlásené úmrtia v dôsledku angioedému spojeného s edémom hrtanu alebo edémom jazyka. U pacientov so zapojením jazyka, hlasiviek alebo hrtanu bude pravdepodobne dochádzať k obštrukcii dýchacích ciest, najmä u pacientov, ktorí podstúpili v minulosti operáciu dýchacích ciest. Pri zapojení jazyka, hlasiviek alebo hrtanu, ktoré by mohli spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa musí okamžite podať vhodná liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánny roztok epinefrínu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

U pacientov čiernej pleti, ktorí dostávajú inhibítory ACE, bol zaznamenaný vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi inej pleti.

Pacienti s angioedémom nesúvisiacim s liečbou inhibítorov ACE v anamnéze môžu byť vystavení zvýšenému riziku angioedému pri podávaní inhibítora ACE (pozri časť 4.3).

Opatrnosť je potrebná pri začatí užívania racekadotrilu, inhibítorov mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínu u pacienta, ktorý už užíva ACE inhibítor.

Pacienti, ktorí dostávajú súbežne inhibítor ACE a liečbu inhibítorom neprilyzínu (napr. sakubitril, racecadotril), môžu byť vystavení zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.5). Kombinácia enalaprilu so sakubitriplom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan sa nesmie začať podávať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky liečby enalaprilom. Ak sa liečba sakubitriplom/valsartanom ukončí, terapia enalaprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

#### Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie hymenoptera

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas desenzibilizácie jedom hymenopterov sa zriedkavo vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa zabránilo dočasným prerušením liečby inhibítormi ACE pred každou desenzibilizáciou.

#### Anafylaktoidné reakcie počas LDL-aferézy

V zriedkavých prípadoch sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL) aferézy s dextran sulfátom vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa zabránilo dočasným prerušením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

#### Pacienti, ktorí sa podrobujú hemodialýze

Anafylaktoidné reakcie boli hlásené u pacientov dialyzovaných s vysokofluxnými membránami (napr. AN 69<sup>®</sup>) a liečených súbežne s inhibítorom ACE. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

#### Hypoglykémia

Diabetickým pacientom liečeným perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, ktorí začínajú liečbu ACE inhibítorom treba odporučiť, aby pozorne sledovali hypoglykémiu, najmä počas prvého mesiaca kombinovaného používania (pozri časť 4. 5).

#### Kašeľ

Pri používaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Charakteristicky je kašeľ, ktorý nie je produktívny, pretrvávajúci a ustúpi po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE sa má považovať za súčasť diferenciálnej diagnózy kašľa.

#### Chirurgický zákrok/anestézia

U pacientov, ktorí podstupujú rozsiahlu operáciu alebo počas anestézie s liekmi, ktoré vyvolávajú hypotenziu, enalapril blokuje tvorbu angiotenzínu II sekundárne po uvoľnení kompenzačného renínu. Ak dôjde k hypotenzii a predpokladá sa, že je dôsledkom tohto mechanizmu, môže sa upraviť rozšírením objemu.

#### Hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi vrátane enalaprilu, sa pozorovalo zvýšenie hladiny draslíka v sére. K rizikovým faktorom vzniku hyperkaliémie patria pacienti s renálnou insuficienciou, zhoršením funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, interkurentnými príhodami, najmä dehydratáciou, akútnou dekompenzáciou srdca, metabolickou acidózou a súbežným užívaním diuretík šetriacich draslík (napr. spironolakton, eplerenón, triamterén alebo aminid), doplnkami draslíka alebo náhradami soli obsahujúcimi draslík; alebo pacienti užívajúci iné lieky súvisiace so zvýšením hladiny draslíka v sére (napr. heparín, lieky obsahujúce trimetoprim, ako je kotrimoxazol). Novorodenci majú

zvýšené riziko vzniku hyperkaliémie. Používanie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, môže viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy smrteľné arytmie. Ak sa súbežné užívanie enalaprilu a ktoréhokoľvek z vyššie uvedených látok považuje za vhodné, majú sa používať s opatrnosťou a s častým monitorovaním draslíka v sére (pozri časť 4.5).

### Lítium

Kombinácia lítia a enalaprilu sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri časť 4.5).

### Blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterónu (RAAS).

Existujú dôkazy, že súbežné používanie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek). Blokáda RAAS prostredníctvom kombinovaného použitia inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri oddiely 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou blokádou považuje za absolútne nevyhnutnú, mala by sa uskutočniť len pod dohľadom špecialistu a mala by byť predmetom častého starostlivého monitorovania funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku.

Inhibítory ACE a blokátory receptora angiotenzínu II sa nemajú používať súčasne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

### Tehotenstvo

ACE inhibítory sa nemajú začať podávať počas tehotenstva. Ak sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce tehotenstvo majú prejsť na alternatívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie počas tehotenstva. Keď sa diagnostikuje gravidita, liečba inhibítormi ACE sa musí okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

### Etnické rozdiely

Tak ako iné ACE inhibítory, enalapril je zjavne menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u černochoch ako u iných, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v čiernej populácii s hypertenziou.

### Pediatrická populácia

AQUMELDI sa neodporúča u detí pri iných indikáciách ako srdcové zlyhanie. Opatrnosť sa odporúča u detí mladších ako 1 mesiac, pretože môžu byť veľmi citlivé na liek. Údaje o používaní lieku Aqumeldi u detí mladších ako 1 mesiac v klinických štúdiách sú obmedzené (n = 4). Akékoľvek príznaky nežiaducich udalostí a elektrolytov by sa mali pozorne sledovať.

### *Porucha funkcie pečene*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe pediatrických pacientov s už existujúcimi ochoreniami pečene. Pediatrické subjekty s už existujúcimi ochoreniami pečene by sa preto mali liečiť enalaprilom len pod prísny dohľadom. Liečba detí mladších ako 1 mesiac s poruchou funkcie pečene sa neodporúča.

### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom AQUMELDI u dospelých alebo pediatrickej populácie. Interakčné štúdie s enalaprilom sa uskutočnili len u dospelých.

##### Blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterónu (RAAS).

Údaje z klinických štúdií ukázali, že duálna blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) prostredníctvom kombinovaného použitia inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím jednej látky pôsobiacej na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

##### Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo iné lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére

Inhibítory ACE zmiernujú stratu draslíka vyvolanú diuretikom. Draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, eplerenón, triamteren alebo amilorid), doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík alebo iné lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín, produkty obsahujúce trimetoprim, ako je kotrimoxazol) môžu viesť k zvýšeniu draslíka v sére. Ak sa súbežné použitie enalaprilu a ktoréhokoľvek z predtým uvedených látok považuje za vhodné, majú sa používať s opatrnosťou a s častým monitorovaním draslíka v sére (pozri časť 4.4).

##### Diuretiká (tiazidové alebo slučkové diuretiká)

Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie pri začatí liečby enalaprilom (pozri časť 4.4). Hypotenzívne účinky možno znížiť prerušením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu soli alebo začatím liečby nízkou dávkou enalaprilu.

##### Antihypertenzíva

Súbežné používanie týchto liekov môže zvýšiť hypotenzívne účinky enalaprilu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými dusičnanmi alebo inými vazodilatanciami môže ďalej znížiť krvný tlak.

##### Lítium

Reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia a toxicity v sére boli hlásené počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE. Súbežné používanie tiazidových diuretických látok môže ďalej zvýšiť hladinu lítia a zvýšiť riziko toxicity lítia s inhibítormi ACE. Použitie enalaprilu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa táto kombinácia ukáže ako nevyhnutná, má sa starostlivo monitorovať hladina lítia v sére (pozri časť 4.4).

##### Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká/narkotiká

Súbežné užívanie určitých anestetických liekov, tricyklických antidepresív a antipsychotík s inhibítormi ACE môže viesť k zníženiu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

##### Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2)

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2) môžu znížiť účinok diuretík a iných antihypertenzív. Z tohto dôvodu môže byť antihypertenzívny účinok antagonistov receptora angiotenzínu II alebo ACE inhibítorov oslabený NSA vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov.

Súbežné podávanie liekov NSAID (vrátane inhibítorov COX-2) a antagonistov receptora angiotenzínu II alebo inhibítorov ACE má aditívny účinok na zvýšenie draslíka v sére a môže viesť k zhoršeniu



funkcie obličiek. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Zriedkavo sa môže vyskytnúť akútne zlyhanie obličiek, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek (napríklad u starších pacientov alebo pacientov s vyčerpaním objemu vrátane pacientov s diuretickou liečbou). Preto sa má kombinácia podávať s opatrnosťou u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a je potrebné zväžiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej terapie a potom v pravidelných intervaloch.

### Zlato

Nitritoidové reakcie (príznaky zahŕňajú návaly horúčavy tváre, nevoľnosť, vracanie a hypotenziu) boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených injekčne podaným zlatom (aurotiomalát sodný) a súbežnou liečbou inhibítormi ACE, vrátane enalaprilu.

### Inhibítory kinázy cicavčieho cieľa rapamycínu (mTOR)

Pacienti užívajúci súbežný inhibítor mTOR (napr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) môžu byť vystavení zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

### Inhibítory neprilyzínu

Pacienti, ktorí dostávajú súbežne inhibítor ACE a liečbu inhibítorom nelyzínu (napr. sakubitril, racecadotril), môžu byť vystavení zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4). Súbežné použitie enalaprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu a ACE môže zvýšiť riziko angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky enalaprilu. Terapia enalaprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzívne účinky inhibítorov ACE.

### Antidiabetiká

Epidemiologické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulínov, perorálnych hypoglykemických agensov) môže spôsobiť zvýšený účinok na zníženie glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Zdá sa, že tento jav sa častejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacienti užívajúci súbežnú liečbu vildagliptínom môžu byť vystavení zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

### Alkohol

Alkohol zvyšuje hypotenzívny účinok inhibítorov ACE.

### Kyselina acetyl salicylová, trombolytice a $\beta$ -blokátory

Enalapril sa môže bezpečne podávať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkach), trombolitikami a  $\beta$ - blokátormi.

### Cyklosporín

Počas súbežného používania inhibítorov ACE s ciklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu draslíka.

### Heparín

Počas súbežného používania inhibítorov ACE s heparínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu draslíka.

## 4.6 Fertilita, tehotenstvo a laktácia

### Tehotenstvo

Na základe skúseností u ľudí inhibítory ACE vrátane enalaprilu spôsobujú pri podávaní počas tehotenstva vrodené malformácie (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnion, spomalenie osifikácie lebky, kontraktúry končatín, kraniofaciálne deformácie a hypoplastický vývoj pľúc) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu).

AQUMELDI je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva a neodporúča sa v prvom trimestri (pozri časti 4.3 a 4.4).

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a do 1 týždňa po jej skončení.

Vyskytla sa materská oligohydramnióza, ktorá pravdepodobne predstavuje zníženú funkciu obličiek plodu, a môže viesť k kontrakciám končatín, kraniofaciálnym deformáciám a hypoplastickému vývoju pľúc. Ak by došlo k expozícii ACE inhibítorm od druhého trimestra tehotenstva, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory sa majú pozorne sledovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

### Dojčenie

AQUMELDI a jeho metabolity sa vylučujú do ľudského mlieka v takej miere, že nemožno vylúčiť účinky na dojčených novorodencov/dojčatá (pozri časť 5.2).

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom AQUMELDI sa má prijať po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku enalaprilu na fertilitu u ľudí. U potkanov pri liečbe enalaprilom nedošlo k žiadnemu účinku na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek AQUMELDI má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť závraty alebo únava, ktoré môžu ovplyvniť koncentráciu a koordináciu. To môže zmeniť výkon pri kvalifikovaných úlohách, ako je vedenie vozidla, jazdenie na bicykli alebo obsluha strojov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace s liekom hlásené u detí boli kašeľ (5,7 %), vracanie (3,1 %), mikroalbuminúria (3,1 %), hyperkaliémia (2,9 %), hypotenzia (1,4 %) a posturálne závraty (1,2 %).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií na liek

#### Deti

Frekvencia nežiaducich reakcií uvedená v tabuľke 1 je odvodená z klinických štúdií u detí, ktoré dostávali AQUMELDI na zlyhanie srdca. Celkovo 86 detí v týchto štúdiách dostávalo enalapril až 1 rok; údaje ako také sú obmedzené.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu, pričom najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé s týmito usmerneniami: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1. Zoznam nežiaducich reakcií u detí so zlyhávaním srdca.**

| Nežiaduce reakcie                                      | Frekvencia |
|--|------------|
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       |            |
| Posturálne závraty                                     | Časté      |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    |            |
| Hypotenzia   | Časté      |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |            |
| Kašeľ  | Časté      |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             |            |
| Vracanie   | Časté      |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                |            |
| Hyperkaliémia  | Časté      |
| Mikroalbuminúria                                       | Časté      |

### Dospelí

Enalaprilové tablety boli vyhodnotené z hľadiska bezpečnosti u viac ako 10 000 dospelých pacientov a v kontrolovaných klinických štúdiách, na ktorých sa zúčastnilo 2314 hypertenzívnych pacientov a 363 pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca. Nežiaduce reakcie a frekvencia u dospeljej populácie sú uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2. Zoznam nežiaducich reakcií u dospeljej populácie**

| Nežiaduce reakcie  | Frekvencia  |
|--|-------------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>                         |             |
| Aplastická anémia  | Menej časté |
| Hemolytická anémia   | Menej časté |
| Anémia   | Menej časté |
| Depresia kostnej drene   | Zriedkavé   |
| Neutropénia  | Zriedkavé   |
| Agranulocytóza   | Zriedkavé   |
| Pancytopenia   | Zriedkavé   |
| Trombocytopenia  | Zriedkavé   |
| lymfadenopatia   | Zriedkavé   |
| Znížená hladina hemoglobínu  | Zriedkavé   |
| Zníženie hematokritu   | Zriedkavé   |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                                  |             |
| Angioedém  | Časté       |
| Autoimunitné ochorenia   | Zriedkavé   |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b>                                |             |
| Syndróm neprimeraného vylučovania antidiuretického hormónu (SIADH) | Neznáme     |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                                |             |
| Hypoglykémia   | Menej časté |
| <b>Psychické poruchy</b>   |             |
| Depresia   | Časté       |
| Zmätenosť  | Menej časté |
| Nervozita  | Menej časté |
| Nespavosť  | Menej časté |
| Abnormálne sny   | Zriedkavé   |

| <b>Nežiaduce reakcie</b>                          | <b>Frekvencia</b> |
|---|-------------------|
| Poruchy spánku                                    | Zriedkavé         |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                  |                   |
| Závrat  | Veľmi časté       |
| Bolesť hlavy                                      | Časté             |
| Synkopa   | Časté             |
| Zmena chuti                                       | Časté             |
| Parestézia  | Menej časté       |
| Ospanlivosť                                       | Menej časté       |
| Vertigo   | Menej časté       |
| <b>Poruchy očí</b>                                |                   |
| Rozmazané videnie                                 | Veľmi časté       |
| <b>Poruchy uší a labyrintu</b>                    |                   |
| Ušný šelest                                       | Menej časté       |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>          |                   |
| Bolesť v hrudníku                                 | Časté             |
| Poruchy rytmu                                     | Časté             |
| Angína pectoris                                   | Časté             |
| Tachykardia                                       | Časté             |
| Infarkt myokardu                                  | Menej časté       |
| Cerebrovaskulárna príhoda                         | Menej časté       |
| Palpitácie  | Menej časté       |
| <b>Poruchy ciev</b>                               |                   |
| Hypotenzia  | Časté             |
| Ortostatická hypotenzia                           | Menej časté       |
| Návaly horúčavy                                   | Menej časté       |
| Raynaudov fenomén                                 | Zriedkavé         |
| <b>Respiračné, hrudné a mediastinálne poruchy</b> |                   |
| Kašeľ   | Veľmi časté       |
| Dyspnoe   | Časté             |
| Astma   | Menej časté       |
| Bronchospazmus                                    | Menej časté       |
| Bolesť hrdla                                      | Menej časté       |
| Rinorea   | Menej časté       |
| Zachrípnutosť                                     | Menej časté       |
| Pľúcne infiltráty                                 | Zriedkavé         |
| Alergická alveolitída                             | Zriedkavé         |
| Eozinofilná pneumónia                             | Zriedkavé         |
| Rinitída  | Zriedkavé         |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>        |                   |
| Nevoľnosť   | Veľmi časté       |
| Hnačka  | Časté             |
| Bolesť brucha                                     | Časté             |
| Vracanie  | Časté             |
| Ileus   | Menej časté       |
| Pankreatitída                                     | Menej časté       |
| Peptický vred                                     | Menej časté       |
| Zápcha  | Menej časté       |
| Anorexia  | Menej časté       |
| Podráždenie žalúdka                               | Menej časté       |
| Dyspepsia   | Menej časté       |
| Sucho v ústach                                    | Menej časté       |
| Stomatitída                                       | Zriedkavé         |
| Aftózna ulcerácia                                 | Zriedkavé         |
| Glositída   | Zriedkavé         |

| <b>Nežiaduce reakcie</b>  | <b>Frekvencia</b> |
|---|-------------------|
| Intestinálny angioedém  | Veľmi zriedkavé   |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                            |                   |
| Zlyhanie pečene   | Zriedkavé         |
| Cholestáza  | Zriedkavé         |
| Hepatitída  | Zriedkavé         |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          |                   |
| Vyrážka   | Časté             |
| Svrbenie (pruritus)   | Menej časté       |
| Diaforéza   | Menej časté       |
| Alopécia  | Menej časté       |
| Multiformný erytém  | Zriedkavé         |
| Stevensov-Johnsonov syndróm                                       | Zriedkavé         |
| Exfoliatívna dermatitída  | Zriedkavé         |
| Toxická epidermálna nekrolýza                                     | Zriedkavé         |
| Pemfigus  | Zriedkavé         |
| Erytroderma   | Zriedkavé         |
| Závažné kožné reakcie   | Neznáme           |
| Reakcie z precitlivenosti   | Neznáme           |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |                   |
| Svalové kŕče  | Menej časté       |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |                   |
| Zlyhávanie obličiek   | Menej časté       |
| Dysfunkcia obličiek   | Menej časté       |
| Proteinúria   | Menej časté       |
| Oligúria  | Zriedkavé         |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   |                   |
| Impotencia  | Menej časté       |
| Gynekomastia  | Zriedkavé         |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 |                   |
| Asténia   | Veľmi časté       |
| Únava   | Časté             |
| Horúčka   | Menej časté       |
| Malátnosť   | Menej časté       |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           |                   |
| Hyperkaliémia   | Časté             |
| Mikroalbuminúria  | Časté             |
| Zvýšený kreatinín v sére  | Časté             |
| Zvýšená hladina močoviny v krvi                                   | Menej časté       |
| Hyponatriémia   | Menej časté       |
| Zvýšenie pečenejových enzýmov                                     | Zriedkavé         |
| Zvýšenie sérového bilirubínu                                      | Zriedkavé         |

\* Bol hlásený komplex príznakov, ktorý môže zahŕňať niektoré alebo všetky z nasledujúcich príznakov: horúčku, serositídu, vaskulitídu, myalgiu/myozitídu, artralgiu/artritídu, pozitívnu ANA, zvýšenú ESR, eozinofíliu a leukocytózu. Môže sa vyskytnúť vyrážka, fotosenzitivita alebo iné dermatologické prejavy.

### Pediatrická populácia

#### Krvný tlak a srdcová frekvencia

Po prvom podaní lieku AQUMELDI neboli počas 8-hodinového obdobia pozorovania hlásené žiadne zmeny krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie u pediatrických pacientov so zlyhaním srdca bez predchádzajúcej liečby alebo predtým liečených ACEi. Počas prvých 8 týždňov liečby sa priemerné hodnoty krvného tlaku v priebehu času nezmenili. Rovnaký trend sa pozoroval v prípade srdcovej

frekvencie. Priemerný arteriálny tlak (MAP) v závislosti od systolického a diastolického krvného tlaku sa v každej vekovej skupine počas nasledujúceho 10-mesačného obdobia štúdie zvýšil, s výnimkou detí vo veku 6 – 12 mesiacov, v prípade ktorých sa preukázal mierny pokles.

#### Parametre bezpečnosti obličiek

Počas 12-mesačného obdobia štúdie boli hladiny kreatinínu v sére, dusíka močoviny v krvi (BUN), GFR a draslíka zvyčajne v normálnom rozsahu a konštantné u pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca. Jediný rozdiel je u detí vo veku od narodenia do 3 mesiacov, kde úrovne BUN boli na konci štúdie výrazne vyššie ako na začiatku, priemerná hodnota ( $\pm$  štandardná odchýlka (SD)) 4.4 ( $\pm$  1,8) oproti 2,8 ( $\pm$  1,4),  $p = 0,0001$ ). U pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca bola mikroalbuminúria konzistentne hlásená len u jedného pacienta s dilatovanou kardiomyopatiou z prvej návštevy štúdie. Keďže tento pacient predčasne opustil štúdiu a jeho sledovanie sa skončilo, sú k dispozícii len obmedzené údaje. Mikroalbuminúria bola hlásená náhodne v troch ďalších prípadoch, ale pri iných návštevách bol mikroalbumín v normálnom rozsahu. V prípade ostatných pacientov boli hodnoty podobné vo všetkých vekových skupinách počas celej štúdie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

O predávkovaní enalaprilom u dospelých sú k dispozícii len obmedzené údaje a o deťoch nie sú k dispozícii žiadne konkrétne údaje. Najvýraznejšími doteraz hlásenými príznakmi predávkovania sú výrazná hypotenzia začínajúca približne šesť hodín po požití tabliet, sprevádzaná blokádou systému renín-angiotenzín, a stupor. Symptómy súvisiace s predávkovaním inhibítorov ACE môžu zahŕňať obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závraty, úzkosť a kašeľ. Sérové hladiny enalaprilínu sú 100- a 200-násobne vyššie ako tie, ktoré sa zvyčajne pozorujú po podaní terapeutických dávok, ktoré boli hlásené po požití 300 mg, resp. 440 mg enalaprilu.

Odporúčaná liečba predávkovania je intravenózna infúzia injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak sa vyskytne hypotenzia, pacienta treba uložiť do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže sa zvažovať aj liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi. Ak je požitie nedávne, prijať opatrenia zamerané na odstránenie enalaprilu maleátu (napr. eméza, výplach žalúdka, podávanie absorbentov a síran sodný). Enalapril možno odstrániť z celkového obehu hemodialýzou (pozri časť 4.4). Liečba kardiostimulátorom je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Dôležité znaky, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu by sa mali nepretržite monitorovať.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Látky pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, inhibitory ACE, jednoduchý ATC kód: C09AA02.

Enalapril maleát je maleátová soľ enalaprilu, ktorá je derivátom dvoch aminokyselínov, L-alanínu a L-prolínu.

## Mechanizmus účinku

### Blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterónu (RAAS).

Po perorálnom podaní u dospelých sa enalapril hydrolyzuje cez pečeňový CES 1 na aktívny metabolit enalaprilat, ktorý pôsobí ako inhibítor ACE. ACE je peptidyldipeptidáza, ktorá katalyzuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstrikčnú látku angiotenzín II, a preto inhibícia ACE vedie k zníženiu plazmatického angiotenzínu II. To tiež vedie k zvýšenej aktivite plazmatického renínu (v dôsledku odstránenia negatívnej spätnej väzby na uvoľňovanie renínu) a k zníženej sekrécii aldosterónu. Mechanizmus účinku enalaprilu je preto v prvom rade prostredníctvom potlačenia RAAS. ACE je však identická s kininázou II, a preto enalapril môže pôsobiť aj zablokovaním degradácie bradykinínu, silného peptidu vasodepresoru. Zostávajú otázky týkajúce sa rozdielnych účinkov inhibície ACE na os RAA v závislosti od príslušného pediatrického vekového rozpätia.

### Farmakodynamické účinky

Výskumná farmakodynamika mozgových natriuretických peptidov (Nt-proBNP), skracovacia frakcia a RAAS spojené s enalaprilom orodispergovateľnými tabletami u detí so srdcovým zlyhaním sa skúmala v dvoch klinických štúdiách; u 32 detí vo veku od 1 mesiaca do < 12 rokov so srdcovým zlyhaním v dôsledku dilatačnej kardio myopatie (DCM) (WP08) a u 70 detí vo veku od narodenia do 6 rokov so srdcovým zlyhaním v dôsledku vrodenej srdcovej chyby (CHD) (WP09). Priemerný vek 555 dní, priemerná hmotnosť 8,92 kg a výška 74,01 cm. 46 % boli ženy a 54 % muži. Údaje sú uvedené nižšie.

U detí s DCM sa mediánové hodnoty (rozsah) Nt-proBNP nezmenili z 32 (5 až 1777) pmol/l na začiatku na 35 (3 až 1302) pmol/l ( $p = n$ ) na konci štúdie. Iba 10 % pacientov v tejto kohorte bolo bez ACEi. U detí s ochorením CHD boli hladiny Nt-proBNP na konci štúdie nižšie v porovnaní so začiatkom štúdie. Priemerná hodnota Nt-proBNP na začiatku štúdie bola 171 (1 až 2789) pmol/l a 73 (5 až 2165) pmol/l ( $p = ns$ ) na konci štúdie. V tejto kohorte nebolo 44 % pacientov liečených ACEi.

U pacientov s DCM echokardiografia (skrátaná frakcia) priemerné hodnoty ( $\pm$  SD) sa mierne, ale výrazne zvýšili u všetkých pacientov z 22,3 % (SD 7,3) na 25,1 % (SD 7,8) ( $p < 0,05$ , t-test), čo odráža zlepšenie srdcových ochorení pacientov vo všetkých vekových skupinách. U pacientov s CHD zostala počas obdobia štúdie skrátaná frakcia takmer rovnaká. Priemerné hodnoty ( $\pm$  SD) pri skríningu a na konci štúdie boli 38,7 % (SD 8,6) a 38,5 % (SD 6,2).

Pokiaľ ide o účinky na RAAS, renín, aktivitu plazmatického renínu a angiotenzín I, všetky sa na konci oboch štúdií zvýšili v porovnaní s hodnotami pred podaním dávky. Koncentrácie aldosterónu sa znížili po 4 hodinách od podania enalaprilových orodispergovateľných tabliet, ako aj na konci štúdie. Pozorované zmeny pravdepodobne neboli dôsledkom prirodzeného priebehu choroby alebo zmien v závislosti od dozrievania systému RAAS. Porovnateľný trend pre 4 parametre systému RAAS bol pozorovaný v kohortách bez predchádzajúcej liečby ACEi kohort pred liečbou ACEi, pričom hlavný rozdiel bol v základných hodnotách pred podaním dávky. Pozorované zmeny v markeroch RAAS v priebehu liečby orodispergovateľnými tabletami enalaprilu sú v rámci očakávaného modelu inhibície ACE.

Údaje o používaní lieku Aqumeldi u detí mladších ako 1 mesiac v klinických štúdiách sú obmedzené ( $n = 4$ ).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Perorálny enalapril sa rýchlo absorbuje, pričom maximálne sérové koncentrácie enalaprilu sa dosiahnu do jednej hodiny. Na základe spätého získania v moči je rozsah absorpcie enalaprilu z perorálnej enalaprilovej tablety približne 60 %. Enalapril sa rýchlo a vo veľkej miere hydrolyzuje na enalaprilat, silný inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu.

Nepredpokladá sa, že by absorpcia orodispergovateľných tabliet AQUMELDI bola ovplyvnená jedlom.

### Distribúcia

Ako je opísané u dospeljej populácie, v rozsahu koncentrácií, ktoré sú terapeuticky relevantné, enalaprilat viažuci sa na proteíny v ľudskej plazme nepresahuje 60 %. U dospelých bol zjavný distribučný objem (V/F) enalaprilu z AQUMELDI 93,15 l (SD 33,23 l).

### Biotransformácia

Okrem konverzie na enalapril neexistuje dôkaz o významnom metabolizme enalaprilu.

### Eliminácia

Vylučovanie enalaprillátu je primárne renálne. U dospelých sa po jednorazovej perorálnej dávke enalaprilu (10 mg) zistilo 18 % podanej dávky v moči a 6 % v stolici vo forme nezmeneného enalaprilu v porovnaní so 43 % enalaprilátu v moči a 27 % v stolici. Kinetika eliminácie enalaprilínu je dvojfázová, s počiatočnou fázou odzrkadľujúcou renálnu filtráciu (polčas eliminácie 2 až 6 hodín) a následnou predĺženou fázou (terminálny polčas eliminácie 36 hodín), ktorá podľa predpokladu predstavuje rovnováhu lieku z miest viazania enzýmu ACE.

Koncentrácie enalaprilátu v ustálenom stave sa dosiahnu po 3 alebo 4 dávkach enalaprilu. Hlavné zložky v moči sú enalaprilát, ktorý tvorí približne 40 % dávky, a intaktný enalapril (približne 20 %). Polčas eliminácie enalaprilu z AQUMELDI u dospelých bol 0,77 h (SD 0,11 h) a perorálny klírens (CL/F) 87,54 l/h (SD 33,45 l/h).

### Špeciálne populácie

#### Porucha funkcie obličiek

Expozícia enalaprilu a enalaprilátu sa zvyšuje u pacientov s nedostatočnosťou obličiek. U pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 40 – 60 ml/min.) bola AUC enalaprilátu v ustálenom stave približne dvojnásobne vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek po podaní 5 mg raz denne. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\leq$  30 ml/min) sa AUC zvýšila približne 8-násobne. Efektívny polčas enalaprilátu po opakovaných dávkach enalapril maleátu sa predlžuje pri tejto úrovni renálnej insuficiencie a čas do dosiahnutia rovnovážneho stavu je oneskorený (pozri časť 4.2). Enalaprilát je možné z celkového obehu odstrániť hemodialýzou. Klírens dialýzy je 62 ml/min.

#### Laktácia

Po jednej perorálnej dávke 20 mg u piatich žien po pôrode bola priemerná maximálna hladina enalaprilu v mlieku 1,7  $\mu$ g/l (rozsah 0,54 až 5,9  $\mu$ g/l) po 4 až 6 hodinách po podaní dávky. Priemerná maximálna hladina enalaprilátu bola 1,7  $\mu$ g/l (rozsah 1,2 až 2,3  $\mu$ g/l); vrcholy sa vyskytli v rôznych časoch počas 24 hodín. Na základe údajov o maximálnej hladine mlieka by odhadovaný maximálny príjem výlučne dojčeného dieťaťa predstavoval približne 0,16 % dávky upravenej podľa telesnej hmotnosti matky.

Žena, ktorá užívala perorálne enalapril v dávke 10 mg denne počas 11 mesiacov, mala maximálne hladiny enalaprilu v mlieku 2  $\mu$ g/l 4 hodiny po podaní dávky a maximálne hladiny enalaprilu 0,75  $\mu$ g/l asi 9 hodín po podaní dávky. Celkové množstvo enalaprilu a enalaprilátu merané v mlieku počas 24 hodín bolo 1,44  $\mu$ g/l a 0,63  $\mu$ g/l mlieka.

Hladiny enalaprilu v mlieku boli nezistiteľné ( $<$  0,2  $\mu$ g/l) 4 hodiny po jednej dávke enalaprilu 5 mg u jednej matky a 10 mg u dvoch matiek; hladiny enalaprilu sa nestanovili.



### Pediatrická populácia

V prípade detí s DCM boli dávkovanie a hmotnosť normalizované maximálne koncentrácie v plazme ( $C_{max}$ ) 203 ng/ml/mg × kg pre enalapril a 155 ng/ml/mg × kg pre enalaprilát s vysokými variačnými koeficientmi 73 % pre enalapril a 61 % pre enalaprilát. Maximálne plazmatické koncentrácie ( $T_{max}$ ) boli 1,7 hodiny pre enalapril a 4,6 hodiny pre enalaprilát po podaní enalaprilu orodispergovateľnej tablety (ODT). V prípade detí s ochorením CHD boli dávka a hmotnosť normalizované maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) 274 ng/ml/mg × kg pre enalapril a 178 ng/ml/mg × kg pre enalaprilát, s vysokým koeficientom variácie 58 % pre enalapril a 82 % pre enalaprilát. Maximálne koncentrácie v plazme ( $T_{max}$ ) po podaní enalaprilu ODT boli 1,8 hodiny v prípade enalaprilu a 6,3 hodiny v prípade enalaprilátu.

Údaje z klinických štúdií u detí so zlyhávaním srdca, ktoré dostávali AQUMELDI, umožňujú porovnanie farmakokinetických parametrov u detí s DCM a CHD u pacientov vo veku od 1 mesiaca do 6 rokov (pozri tabuľku nižšie). V tejto vekovej skupine pacienti s DCM vykazovali 50 % nižšiu expozíciu (AUC) voči enalaprilu v porovnaní s pacientmi s ochorením CHD. Metabolizmus aktívneho metabolitu enalaprilátu bol však v oboch skupinách rovnaký. Čas na dosiahnutie maximálnych koncentrácií  $T_{max}$  enalaprilu bol podobný.

|                                 |          | Enalapril                                       | Enalaprilát               | Enalapril                                    | Enalaprilát          | Enalapril                               | Enalaprilát         |
|---------------------------------|----------|---|---------------------------|--|----------------------|---|---------------------|
|                                 | <i>n</i> | AUC <sub>tau, ss, norm</sub><br>(ng/ml·h/mg·kg) |                           | C <sub>max, ss, norma</sub><br>(NG/ml/mg·kg) |                      | t-max alebo t <sub>max, ss</sub><br>(h) |                     |
| DCM<br>1 mesiac až<br>< 6 rokov | 20       | 428,3<br>(235,5 –<br>1338,2)                    | 1040,1<br>(0 –<br>4468,2) | 136,4<br>(44 –<br>760,8)                     | 120,4<br>(0 – 516,3) | 1,99<br>(0,93 –<br>4,17)                | 5,37<br>(0 – 12,02) |
| CHF<br>1 mesiac až<br>< 6 rokov | 60       | 785,1   | 1166,3                    | 261,0  | 142,1                | 1,98                                    | 6,0                 |
| p DCM v<br>porovnaní s<br>CHD   |          | 0,0025  | 0,4517                    | 0,051  | 0,9543               | 0,7632                                  | 0,0095              |

Polčas eliminácie ( $T_{1/2}$ ) enalaprilu z AQUMELDI u detí bol 1,67 hod. a v prípade enalaprilátu 21,66 h.

Hoci nie sú k dispozícii žiadne publikované výsledky opisujúce farmakokinetiku enalaprilu u detí s poruchou funkcie obličiek, keďže tento liek a jeho aktívny metabolit sa vylučujú prevažne obličkami, predpokladá sa, že poškodenie funkcie obličiek bude viesť k zvýšeným hladinám enalaprilu a enalaprilátu. Dávka enalaprilu by sa preto mala zodpovedajúcim spôsobom upraviť a mala by sa monitorovať funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity naznačujú, že enalapril nemá žiadne účinky na fertilitu a reprodukčnú výkonnosť u potkanov, a nie je teratogénny. V štúdiu, v ktorej sa samiciam potkanov podávali dávky pred párením počas gravidity, sa počas laktácie pozoroval zvýšený výskyt úmrtí mláďat potkanov. Preukázalo sa, že zlúčenina prechádza placentou a vylučuje sa do mlieka. Ukázalo sa, že inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu ako triedy sú fetotoxické (spôsobujú poškodenie a/alebo smrť plodu), keď sa podávajú v druhom alebo treťom trimestri.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol (E421)  
Krospovidón  
Polyvinylacetát  
Povidón  
Laurylsulfát sodný  
Stearylumaran sodný  
Koloidný bezvodý oxid kremičitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.  
Po prvom otvorení použite do 100 dní.

### **6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Povaha a obsah balenia a špeciálneho vybavenia na použitie**

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou s polypropylénovým viečkom (vybavená detským bezpečnostným uzáverom a integrovaným vysúšadlom s oxidom kremičitým) a jednou odmerkou, ktorá umožňuje extrakciu tabliet z fľaše.

AQUMELDI sa dodáva vo fľašiach po 50, 100 alebo 200 tabletách.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Po prvom otvorení fľaše je potrebné uzáver zlomiť:

- Držte fľašku pevne jednou rukou.
- Na druhej strane: dôrazne zatlačte dole a súčasne krúťte päťicu proti smeru hodinových ručičiek.
- Pokračujte v otáčaní, až kým sa tesnenie nezlomí.

Vzhľadom na malú veľkosť orodispergovateľných tabliet použite na uľahčenie extrakcie z fľaše odmerku, ktorá je súčasťou balenia. Pokiaľ je to možné, nedotýkajte sa tabliet rukami.

#### Podávanie dávok < 0,25 mg

Ak je počiatočná dávka menšia ako 0,25 mg, nižšia dávka sa môže dosiahnuť umiestnením jednej 0,25 mg tablety do 10 ml perorálnej striekačky, pridaním vody z vodovodu do 10 ml odmerky, miešaním injekčnej striekačky počas 3 minút, aby sa tableta úplne rozptýlila, a podaním požadovaného objemu pacientovi (1 ml bude obsahovať 0,025 mg enalaprilu, 4 ml bude obsahovať 0,1 mg enalaprilu). U detí mladších ako 6 mesiacov by sa mala používať sterilná voda. Po úplnom rozpustení orodispergovateľnej tablety v orálnej injekčnej striekačke by sa mal ihneď použiť požadovaný objem.

### Podávanie cez enterálnu sondu

Niektorí pacienti môžu vyžadovať podávanie cez enterálnu výživovú sondu. AQUMELDI sa rýchlo rozptýli vo vode z vodovodu a po rozptýlení sa môže podať. U detí mladších ako 6 mesiacov by sa mala používať sterilná voda. AQUMELDI sa má rozptýliť vo vode len valcovaním alebo miešaním v striekačke počas 3 minút. Maximálne štyri orodispergovateľné tablety sa môžu kedykoľvek rozpustiť v 1 ml. Ak sa dieťaťu podáva liek cez výživovú sondu, po podaní lieku prepláchnite sondu aspoň 3 ml vody.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Proveca Pharma Limited  
2 Dublin Landings  
Severný Wall Quay  
Dublin 1  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pharbil Waltrop GmbH  
IM Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Aqumeldi 0,25 mg orodispergovateľné tablety  
enalapril maleát  
Pre deti od narodenia do menej ako 18 rokov

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 0,25 mg enalapril maleátu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Orodispergovateľné tablety

Jedna fľaša obsahujúca 50 orodispergovateľných tabliet  
Jedna fľaša obsahujúca 100 orodispergovateľných tabliet  
Jedna fľaša obsahujúca 200 orodispergovateľných tabliet  
Jedna odmerka

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení použite do 100 dní.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_



**9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Proveca Pharma Limited  
2 Dublin Landings  
Severný Wall Quay  
Dublin 1  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AQUMELDI 0,25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**FEAŠKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Aqumeldi 0,25 mg orodispergovateľné tablety  
enalapril maleát  
Pre deti od narodenia do menej ako 18 rokov

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 0,25 mg enalapril maleátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Orodispergovateľné tablety

50 orodispergovateľných tabliet  
100 orodispergovateľných tabliet  
200 orodispergovateľných tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU**

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení použite do 100 dní.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Proveca Pharma Limited  
2 Dublin Landings  
Severný Wall Quay  
Dublin 1  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia Písomná informácia pre používateľa**

### **Aqumeldi 0,25 mg orodispergovateľné tablety enalapril maleát**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo vaše dieťa.
- Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Aqumeldi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Aqumeldi
3. Ako užívať Aqumeldi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aqumeldi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Aqumeldi a na čo sa používa**

Aqumeldi obsahuje liečivo enalapril maleát.

Používa sa u detí a dospelých od narodenia do 17 rokov na liečbu zlyhávania srdca (neschopnosti srdca pumpovať do tela dostatočné množstvo krvi).

Enalapril maleát patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory enzýmu konvertujúce angiotenzín (inhibítory ACE), čo znamená, že blokuje enzým (proteín) v tele pri vytváraní hormónu angiotenzínu II. Zúžením krvných ciev môže angiotenzín II spôsobiť vysoký krvný tlak, ktorý núti srdce vynakladať väčšiu námahu pri pumpovaní krvi do tela. Angiotenzín II tiež uvoľňuje hormóny, napríklad aldosterón, ktoré zvyšujú krvný tlak tým, že spôsobujú zadržiavanie tekutín.

Zablokovaním tvorby angiotenzínu II Aqumeldi upravuje hormonálny systém, ktorý ovplyvňuje krvný tlak a rovnováhu tekutiny v tele. To pomáha znížiť krvný tlak a zvyšuje zásobovanie srdca krvou a kyslíkom. Liek zvyčajne začne účinkovať do jednej hodiny, môže byť potrebných niekoľko týždňov liečby, kým nastane zlepšenie stavu.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Aqumeldi**

**Nepodávajte Aqumeldi, ak vy alebo vaše dieťa**

- ste alergickí na enalapril maleát, na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na iné ACE inhibítory (napríklad kaptopril, lisinopril alebo ramipril). Inhibítory ACE sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo zlyhania srdca).
- mali niekedy reakciu, ktorá sa nazýva angioedém (rýchly opuch pod kožou v oblastiach, ako je napríklad tvár, hrdlo, ruky a nohy, ktorý môže ohroziť život, ak opuch hrdla zablokuje dýchacie

cesty) pri užívaní iného inhibítora ACE, alebo keď príčina angioedému nebola známa alebo bola dedičná.

- ak ste viac ako 3 mesiace tehotná. Je tiež lepšie vyhnúť sa užívaniu Aqumeldi v skorom štádiu tehotenstva – (pozri časť 2 „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).
- máte cukrovku alebo zníženú funkciu obličiek a liečite sa liekom na zníženie krvného tlaku obsahujúcim aliskiren (pozri časť 2 „Iné lieky a Aqumeldi“).
- užívali ste alebo v súčasnosti užívate sakubitril/valsartan, liek, ktorý sa používa na liečbu typu dlhodobého (chronického) zlyhávania srdca, keďže riziko angioedému je zvýšené. Pred užitím Aqumeldi počkajte najmenej 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu.
- máte závažné ochorenie obličiek,

Ak nemáte istotu, obráťte sa na svojho alebo detského lekára alebo lekárnika predtým, ako podáte liek Aqumeldi.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete podávať Aqumeldi, obráťte sa na svojho lekára, ak vy alebo vaše dieťa:

- máte problém so srdcom nazývaný obštrukcia ľavých komorových chlopní alebo obštrukcia výtoky alebo kardiogénny šok.
- máte ochorenie, postihujúce krvné cievy v mozgu (napr. stenóza, trombóza, embólia, krvácanie).
- máte kolagénovú vaskulárnu chorobu (choroby, ktoré spôsobujú dlhodobý zápal v spojivového tkaniva, tkaniva, ktoré držia vaše kosti, svaly a väzy spolu).
- užívate imunosupresívnu liečbu (používa sa na zníženie imunitnej odpovede tela), liečbu alopurinolom (používa sa na zníženie hladín kyseliny močovej) alebo prokaínamid (používaný na liečbu porúch srdcového rytmu). V týchto prípadoch môže enalapril zvýšiť riziko nízkych hladín neutrofilov (neutropénie), druhu bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii, veľmi nízkych hladín druhu bielych krviniek nazývaných granulocyty (agranulocytóza), ktoré sú dôležité v boji proti infekcii, nízkych hladín krvných doštičiek (trombocytopenie), ktoré môžu viesť ku krvácaniu a tvorbe modrín a nízkych hladín červených krviniek (anémie), ktoré môžu spôsobiť únavu a bledú kožu (pozri časť 2 „Iné lieky a Aqumeldi“).
- mali ste niekedy alergickú reakciu na inhibítory ACE s opuchom tváre, pier, jazyka alebo hrdla s ťažkosťami pri prehltnutí alebo dýchaní (angioedém). Angioedém sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby Aqumeldi. Ak sa objavia príznaky, Aqumeldi treba prestať podávať a okamžite vyhľadať liečbu. Je potrebné si uvedomiť, že u pacientov čiernej pleti je zvýšené riziko týchto typov reakcií na ACE inhibítory (lieky, ktoré pôsobia ako Aqumeldi). Riziko angioedému sa môže zvýšiť u pacientov užívajúcich iné lieky (pozri časť 2 „Iné lieky a Aqumeldi“).
- máte problém s obličkami (vrátane transplantácie obličiek), dehydratáciu, náhle zhoršenie zlyhávania srdca, hromadenie kyseliny v tele alebo použitie diuretík (tablety na odvodnenie), ktoré udržiavajú množstvo draslíka v krvi (ako napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid) alebo náhrad, ktoré obsahujú draslík alebo lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka v krvi (napríklad heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol). Tieto situácie môžu viesť k vysokým hladinám draslíka v krvi (hyperkaliémia), čo môže spôsobiť únavu, svalovú slabosť, pocit nevoľnosti a poruchy srdcového rytmu. Je možné, že váš lekár alebo lekár vášho dieťaťa bude musieť upraviť dávku Aqumeldi alebo pravidelne kontrolovať množstvo draslíka v krvi (pozri časť 2 „Iné lieky a Aqumeldi“).
- máte problém s tepnami obličiek, pretože to môže zvýšiť riziko nízkeho krvného tlaku alebo nesprávneho fungovania obličiek.
- ste boli veľmi chorí (nadmerné vracanie) alebo ste nedávno mali silnú hnačku.
- máte cukrovku. Je potrebné skontrolovať nízku hladinu glukózy v krvi, najmä počas prvého mesiaca liečby. Množstvo draslíka v krvi môže byť tiež vyššie.
- ste dialyzovaní, pretože môže byť potrebné zmeniť dávku Aqumeldi.
- máte nízky krvný tlak (môže sa zaznamenať ako mdloby alebo závrat, najmä pri státí).
- užívate niektorý z nasledujúcich liekov používaných na liečbu vysokého krvného tlaku: blokátor receptora angiotenzínu II (ARB) (známy tiež ako sartany – napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan), pretože tieto môžu zvýšiť riziko nízkeho krvného tlaku, vysokej hladiny draslíka v krvi a problémov s obličkami (pozri časť 2 „Iné lieky a Aqumeldi“).

- je vaše dieťa mladšie ako 1 mesiac a má problém s pečeňou alebo žltáčku (zožltnutie kože a bielok oka),
- je vaše dieťa mladšie ako 1 mesiac, pretože veľmi malé deti sú vystavené väčšiemu riziku problémov s nízkym krvným tlakom, problémami s obličkami a vysokou hladinou draslíka v krvi.

Lekár vám alebo vášmu dieťaťu môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a hladinu elektrolytov (napr. draslíka) v krvi.

Ak nemáte istotu, či sa na vás alebo na vaše dieťa vzťahuje niečo z uvedeného, obráťte sa predtým, ako začnete užívať Aqumeldi, na svojho lekára alebo lekárnika.

### **Ak sa vy alebo vaše dieťa chystáte podstúpiť lekárske ošetrenie**

Povedzte lekárovi, že vy alebo vaše dieťa používate Aqumeldi, ak sa chystáte podstúpiť niektorý z týchto postupov:

- akúkoľvek operáciu alebo liek na pocit znecitlivenia (anestetikum) (dokonca aj u zubného lekára).
- desenzibilizáciu ako liečbu alergie, napríklad jedom včely alebo osy (jed hymenopter).
- liečbu na odstránenie cholesterolu z krvi, ktorý sa nazýva LDL-aféza.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, pred zákrokom sa poraďte so svojim lekárom alebo zubným lekárom, resp. lekárom alebo zubným lekárom vášho dieťaťa.

### **Ostatné lieky a Aqumeldi**

Ak ste vy alebo vaše dieťa užívali, nedávno užívali alebo by ste mohli užívať akékoľvek iné lieky vrátane liekov vydávaných bez lekárskeho predpisu, oznámte to lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj rastlinných liekov. Váš lekár možno bude musieť zmeniť vašu dávku, resp. dávku vášho dieťaťa alebo dávky a/alebo prijať iné preventívne opatrenia.

Užívanie Aqumeldi s týmito liekmi môže ovplyvniť spôsob, akým Aqumeldi alebo lieky uvedené v zozname účinkujú, alebo môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov:

- **antihypertenzíva**, lieky na zníženie krvného tlaku (rôzne typy sú uvedené nižšie):
  - blokátory receptora angiotenzínu II (ARB), ktoré sa niekedy nazývajú sartany (napr. losartan, valsartan),
  - aliskiren,
  - beta-blokátory (napr. atenolol, propranolol),
  - diuretiká (liek, ktorý zvyšuje produkciu moču) (napr. furosemid, chlórthiazid);
  - vazodilatanciá (liek na otvorenie (dilatáciu) krvných ciev) (napr. nitroglycerín, izosorbidmononitrát);
  - inhibítory neprilyzínu (napr. sakubitril, racekadotril).

Riziko angioedému (opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla s ťažkosťami pri prehltaní alebo dýchaní) môže byť zvýšené pri používaní týchto liekov (pozri časť 2 „Neužívajte Aqumeldi, ak vy alebo vaše dieťa“).
- **lieky na zachovanie draslíka**, lieky na zvýšenie hladiny draslíka v krvi môžu spôsobiť príliš vysokú hladinu draslíka (ďalej sú uvedené rôzne typy):
  - doplnky obsahujúce draslík a náhrady soli,
  - draslík šetriace diuretiká (liek, ktorý zvyšuje tvorbu moču) (napr. spironolaktón, amilorid),
  - antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií (napr. trimetoprim a kotrimoxazol),
  - heparín, ktorý sa používa na riedenie krvi a prevenciu tvorby krvných zrazenín.
- **lítium**, liek na liečbu depresie.
- **tricyklické antidepressíva** používané na liečbu depresie (napr. amitriptylín).
- **antipsychotiká**, lieky na liečbu problémov duševného zdravia.
- **lieky proti kašľu a nádche a lieky na zníženie hmotnosti** (napr. pseudoefedrín, amfetamín).
- **zlato**, používa sa na liečbu bolesti alebo artritídy.
- **antidiabetické lieky vrátane inzulínu a vildagliptínu**, ktoré sa používajú na zníženie hladiny cukru v krvi.

- **nesteroidné protizápalové lieky** (NSAID), lieky na zmiernenie zápalu a bolesti (rôzne typy sú uvedené ďalej):
  - selektívne inhibítory cyklooxygenázy-2 (napr. inhibítory COX-2, ibuprofén),
  - kyselina acetylsalicylová (aspirín).
- **lieky na zamietnutie transplantátu**, ktoré sa používajú na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu (napr. cyklosporín, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Ak si nie ste istý, či sa na vás alebo na vaše dieťa vzťahuje niečo z uvedeného, obráťte sa predtým, ako začnete užívať Aqumeldi, na lekára alebo lekárnika.

#### **Aqumeldi s jedlom, nápojmi a alkoholom**

Vy alebo vaše dieťa by ste počas užívania Aqumeldi nemali piť alkohol. Alkohol môže spôsobiť príliš vysoký pokles krvného tlaku a u vás alebo u vášho dieťaťa sa môžu vyskytnúť závraty, točenie hlavy alebo mdloby.

#### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak si myslíte, že vy alebo vaše dieťa ste tehotná (alebo by ste mohli otehotnieť), musíte to oznámiť svojmu lekárovi. Váš lekár vám zvyčajne odporučí prestať užívať Aqumeldi predtým, ako otehotniete alebo čo najskôr, ako sa dozvie o tehotenstve, a odporučí, aby ste namiesto Aqumeldi užívali iný liek.

Aqumeldi sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať počas viac ako 3 mesiacov tehotenstva, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva (pozri časť 2 „Neužívajte Aqumeldi, ak vy alebo vaše dieťa“).

Ak ste žena v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a do 1 týždňa po nej.

#### Dojčenie

Ak dojčíte alebo chystáte sa začať dojčiť, informujte o tom svojho lekára a porozprávajte sa s ním o tom, či je potrebné prerušiť dojčenie alebo ukončiť liečbu liekom Aqumeldi.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Aqumeldi môže u vás alebo u vášho dieťaťa vyvolať ospalosť alebo ovplyvniť koncentráciu a koordináciu. Môže to ovplyvniť vykonávanie náročnejších úloh, ako je vedenie vozidla, jazdenie na bicykli alebo obsluha strojov.

#### **Aqumeldi obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **3. Ako používať Aqumeldi**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekár vášho dieťaťa alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávku bude odporúčať váš lekár alebo lekár vášho dieťaťa a dávka bude závisieť od vašej hmotnosti alebo hmotnosti vášho dieťaťa a od odpovede na liečbu.

- Odporúčaná počiatočná dávka je až 2 mg vo forme jednej dávky.
- Odporúčaná udržiavacia dávka je 1 mg až 20 mg jedenkrát denne.

Lekár vášho dieťaťa vám poradí, kedy zvýšiť dávku na základe krvného tlaku dieťaťa, hladiny draslíka v krvi a funkcie obličiek.



## NÁVOD NA POUŽÍVANIE

### Pozorne si prečítajte pred použitím orodispergovateľných tabliet.

Aqumeldi sa má užívať len ústami. Je to orodispergovateľná tableta, čo znamená, že sa rozpúšťa v ústach alebo vo vode. Tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

1. Vzhľadom na malú veľkosť tabliet použite odmerku priloženú v balení, aby sa získal požadovaný počet orodispergovateľných tabliet z fľaše. Pokiaľ je to možné, nedotýkajte sa tabliet rukami.
2. Položte orodispergovateľnú tabletu (tablety) na jazyk alebo do priestoru medzi ďasnom a lícom (bukálnou dutinou) a nechajte rozptýliť.
3. Orodispergovateľné tablety nedrvté.

### Ak je dávka predpísaná lekárom nižšia ako 0,25 mg, možno ju dosiahnuť takto:

1. Vložte jednu 0,25 mg orodispergovateľnú tabletu, ktorá sa má rozpustiť v 10 ml perorálnej striekačke.
2. Do striekačky sa naleje 10 ml čerstvej vody z vodovodu (až do 10 ml odstupňovacej značky). U detí mladších ako 6 mesiacov by sa mala používať sterilná voda.
3. Opatrne pretrepávajte injekčnú striekačku počas 3 minút, kým sa orodispergovateľná tableta úplne nevyrozptýli.
4. Výsledkom je koncentrácia 0,025 mg/ml enalapril maleátu.
5. 1 ml výsledného roztoku bude obsahovať 0,025 mg enalaprilu, 4 ml bude obsahovať 0,1 mg enalaprilu.
6. Požadovaný objem disperzie sa má potom ihneď podať pacientovi; neuchovávajú disperziu v perorálnej injekčnej striekačke.

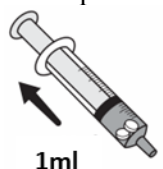
### Ak sa vám alebo vášmu dieťaťu podáva liek cez výživovú sondu, je potrebné dodržať nasledujúci postup:

1. Odstráňte piest z injekčnej striekačky, ktorú používate s výživovou sondou (injekčná striekačka nie je súčasťou dodávky), a vložte požadovaný počet orodispergovateľných tabliet do valca injekčnej striekačky.

Poznámka: maximálne štyri orodispergovateľné tablety sa môžu kedykoľvek dispergovať v 1 ml, na dosiahnutie odporúčanej dávky môže byť potrebné zopakovať nasledujúci postup.



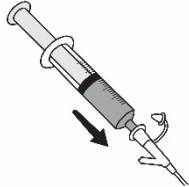
2. Nasadíte piest a natiahnete 1 ml vody z vodovodu. U detí mladších ako 6 mesiacov by sa mala používať sterilná voda.



3. Injekčnú striekačku uzavrite a opatrne rolujte alebo zmiešajte 3 minúty, aby sa orodispergovateľné tablety rozpustili.



4. Odstráňte viečko a podajte dávku pomocou výživovej sondy.



5. Po podaní lieku vypláchnite hadičku na kŕmenie aspoň 3 ml vody.

Roztok sa má podať okamžite vám alebo vášmu dieťaťu. Neskladujte.

Zistilo sa, že štandardné výživové sondy (polyuretán, polyvinylchlorid a silikón) sú vhodné na použitie s týmto liekom.

#### **Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac Aqumeldi, ako by ste mali**

Nepodávajte viac lieku, ako vám to odporučí váš lekár alebo lekár vášho dieťaťa. Ak vy alebo vaše dieťa prehltnete viac tabliet, ako vám predpísal lekár, ihneď kontaktujte oddelenie pohotovosti v najbližšej nemocnici alebo lekára. Vezmite so sebou škatuľku s liekmi.

Najčastejšie príznaky a symptómy predávkovania sú pokles krvného tlaku (príznaky môžu zahŕňať závraty alebo točenie hlavy) a stav takmer úplného nedostatku vedomia (stupor). Ďalšie symptómy môžu zahŕňať silný a rýchly srdcový tep, rýchly pulz, úzkosť, kašeľ, zlyhanie obličiek a rýchle dýchanie.

#### **Ak vy alebo vaše dieťa zabudnete užiť Aqumeldi**

Ak vy alebo vaše dieťa zabudnete užiť Aqumeldi, vynechajte zabudnutú dávku.

Užite ďalšiu dávku ako obvykle.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak vy alebo vaše dieťa prestanete užívať Aqumeldi**

Neprestaňte podávať Aqumeldi, pokiaľ vám to nepovie váš lekár alebo lekár vášho dieťaťa.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho alebo detského lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Nasledujúce závažné vedľajšie účinky boli hlásené u dospelých pacientov. Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytnú ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, prestaňte liek užívať a vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc:**

- opuch pier, očí, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehltnutím (angioedém) – časté
- Krvné poruchy vrátane zmien v krvných hodnotách, ako je nižší počet bielych a červených krviniek, nižší hemoglobín, nižší počet krvných doštičiek – menej časté

- Srdcový infarkt (pravdepodobne z dôvodu veľmi nízkeho krvného tlaku u určitých vysokorizikových pacientov vrátane pacientov, ktorí majú problémy s prietokom krvi v srdci alebo mozgu) – menej časté
- Mozgová príhoda (možno v dôsledku veľmi nízkeho krvného tlaku u vysokorizikových pacientov) – menej časté
- Krvné poruchy (depresia kostnej drene) vrátane zmien krvných hodnôt, ako je nižší počet bielych krviniek (neutropénia), nižší počet krvných doštičiek (trombocytopenia), nižšie hladiny hemoglobínu, nižšie hladiny hematokritu, pancytopenie, agranulocytózy – zriedkavé
- Závažné kožné reakcie so sčervenaním a šupinatou kožou, pľuzgiermi alebo vredmi (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza) – zriedkavé
- Náhla, neočakávaná vyrážka alebo pálenie, červená alebo šúpajúca sa koža – zriedkavá
- Kostná dreň zastavuje tvorbu nových krviniek, čo spôsobuje únavu, nižšiu schopnosť bojovať proti infekcii a nekontrolované krvácanie (aplastická anémia) – zriedkavé
- Zápal pečene, ochorenie pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov alebo bilirubínu (merané v testoch), žltacka (ožltnutie kože a/alebo očí) – zriedkavé

#### **Vedľajšie účinky pozorované u detí užívajúcich Aqumeldi na zlyhanie srdca:**

##### ***Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)***

- Pocit závratu, nízky krvný tlak (posturálny závrat)
- Kašeľ
- Nevoľnosť (vracanie)
- Vysoké hladiny draslíka (hyperkalémia) merané v krvi
- Mierne zvýšenie proteínového albumínu v moči (mikroalbuminúria)

Keď začnete užívať Aqumeldi, môžete vy alebo vaše dieťa pociťovať závraty. Je to spôsobené znížením krvného tlaku. Ak sa tak stane, pomôže ľahnúť si. Obráťte sa na svojho lekára alebo lekára vášho dieťaťa.

#### **Ďalšie možné vedľajšie účinky pozorované u dospelých užívajúcich enalapril zahŕňajú:**

##### ***Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)***

- Pocit závratu
- Pocit slabosti (asténia)
- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Rozmazané videnie
- Kašeľ

##### ***Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)***

- Hnačka
- Bolesť brucha
- Vracanie
- Vyrážka
- Bolesť hlavy
- Mdloby (synkopa)
- Nízky krvný tlak
- Zmeny srdcového rytmu
- Rýchly srdcový pulz
- Angína
- Bolesť v hrudníku
- Únava (vyčerpanosť)
- Depresia
- Zvýšená hladina draslíka (hyperkaliémia), meraná v krvných testoch
- Zvýšená hladina kreatinínu (zvýšená hladina kreatínu v sére) meraná v krvných testoch
- Abnormálna strata albumínu v moči (mikroalbuminúria), meraná v testoch moču
- Zmena vnímania chuti

- Dýchavičnosť (dyspnoe)

***Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)***

- Zlé trávenie
- Zápcha
- Strata chuti do jedla (anorexia)
- Pomalý pohyb potravy cez črevá
- Zápal pankreasu
- Podráždený žalúdok (podráždenie žalúdka)
- Sucho v ústach
- Vred
- Poškodenie funkcie obličiek
- Zlyhanie obličiek
- Nádcha
- Zachrípnutosť
- Bolesť hrdla
- Rýchly alebo nerovnomerný srdcový tep (palpitácie)
- Nadmerný rozpad červených krviniek spôsobujúci únavu a bledú kožu (hemolytická anémia)
- Zmätenosť
- Ťažkosti so spaním
- Ospalosť
- Nervozita
- Pocit pichania pokožky alebo znecitlivenie kože
- Pocit točenia (vertigo)
- Zvonenie v ušiach (tinitus)
- Astma
- Zvieranie v hrudníku súvisiace s astmou (bronchospazmus)
- Zvýšené potenie
- Svrbenie
- Žihľavová vyrážka
- Strata vlasov
- Svalové kŕče
- Návaly horúčavy
- Nízky krvný tlak pri vstávaní (posturálna hypotenzia)
- Celkový pocit nevoľnosti (nevoľnosť)
- Horúčka
- Erektálna dysfunkcia (impotencia)
- Vysoká hladina proteínov v moči (meraná v teste)
- Nízka hladina cukru v krvi
- Nízka hladina sodíka (hyponatrémia), meraná v krvi
- Vysoká hladina močoviny v krvi meraná v krvi

***Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)***

- Malé hrbolčeky naplnené tekutinou na koži (pemfigus)
- Zlyhanie pečene (zlyhanie pečene)
- Cholestáza (problémy s prietokom žlče)
- Zvýšenie pečeneových enzýmov
- Raynaudov fenomén, kde ruky a chodidlá môžu byť veľmi studené a bledé z dôvodu nízkeho prietoku krvi
- Autoimunitné ochorenia
- Zvláštne sny
- Problémy so spánkom
- Hromadenie tekutiny alebo iných látok v pľúcach (ako vidieť na röntgenových snímkach)
- Zápal nosa
- Zápal pľúc spôsobený hromadením krvných buniek, čo vedie k problémom s dýchaním (eozinofilná pneumónia)

- Zápal úst (stomatitída).
- Zápal jazyka (glositída),
- Vredy v ústach (aftózna ulcerácia).
- Nižšie množstvo vyprodukovaného moču
- Poruchy kože v dôsledku alergickej reakcie alebo infekcie (multiformný erytém),
- Zväčšené prsníky u mužov
- Opuchnuté žľazy v krku, podpazuší alebo slabinách
- Opuch rúk, chodidiel alebo členkov

***Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí)***

- Opuch v čreve (intestinálny angioedém)

***Neznáme (častot' nemožno odhadnúť z dostupných údajov)***

- Nadprodukcia antidiuretického hormónu, hormón, ktorý pomáha obličkám kontrolovať množstvo vody, ktorú telo stráca močom, čo spôsobuje zadržiavanie tekutín, čo má za následok slabosť, únavu alebo zmätenie (SIADH).
- Závažné kožné reakcie. Bol hlásený komplex príznakov, ktorý môže zahŕňať niektoré alebo všetky z nasledujúcich prejavov: horúčka, zápal krvných ciev (serositída/vaskulitída), bolesť svalov (myalgia/myozitída), bolesť kĺbov (artralgia/artritída). Môže sa vyskytnúť vyrážka, citlivosť na slnečné svetlo a UV žiarenie alebo iné kožné prejavy.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru svojho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať liek Aqumeldi**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a fľaške za značkou EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchovávajú pri teplote vyššej ako 25 °C. Uchovávajú v pôvodnom obale.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Aqumeldi obsahuje**

- Účinná látka je enalapril maleát.
- Ďalšie pomocné látky sú: manitol (E421), krospovidón, poly(vinylacetát), povidón, laurylsulfát sodný (pozri časť 2 „Aqumeldi obsahuje sodík“), stearyl fumarát sodný, koloidný bezvodý oxid kremičitý – (len 0,25 mg orodispergovateľná tableta), žltý oxid železitý (E172) – (len 1 mg orodispergovateľná tableta).

**Ako vyzerá Aqumeldi a obsah balenia**

Aqumeldi 0,25 mg orodispergovateľné tablety sú biele, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 2 mm.

Liek je dodávaný v plastovej fľaštičke s plastovým detským bezpečnostným uzáverom v kartónovej škatuli. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu a jednu modrú naberačku.

Dostupné balenia obsahujú 50, 100 alebo 200 orodispergovateľných tabliet v jednej fľaši. Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

Po prvom otvorení fľaše je potrebné uzáver zlomiť:

- Držte fľašku pevne jednou rukou.
- Druhou rukou: pevne zatlačte nadol a súčasne krúťte uzáverom proti smeru hodinových ručičiek.
- Pokračujte v otáčaní, až kým sa tesnenie nezlomí.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Proveca Pharma Limited  
2 Dublin Landings  
Severný Wall Quay  
Dublín 1  
Írsko

#### **Výrobca**

Pharbil Waltrop GmbH  
IM Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Nemecko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

-----