

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AQUMELDI 0,25 mg orodisperzibilne tablete

AQUMELDI 1 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

AQUMELDI 0,25 mg orodisperzibilne tablete

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 0,25 mg enalaprilijevega maleata.

AQUMELDI 1 mg orodisperzibilne tablete

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 1 mg enalaprilijevega maleata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

AQUMELDI 0,25 mg orodisperzibilne tablete

Bele, okrogle, bikonveksne orodisperzibilne tablete premera 2 mm.

AQUMELDI 1 mg orodisperzibilne tablete

Rumenkaste do rumene, okrogle, bikonveksne orodisperzibilne tablete premera 2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo AQUMELDI je indicirano za zdravljenje srčnega popuščanja pri otrocih od rojstva do starosti manj kot 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo AQUMELDI lahko uvede le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pediatričnih bolnikov s srčnim popuščanjem.

Odmerjanje

Začetni/preskusni odmerek

Od 0,01 do 0,04 mg/kg (največ 2 mg) v enkratnem začetnem odmerku.

- Pred dajanjem preskusnega odmerka je treba preveriti krvni tlak in delovanje ledvic. Če je vrednost sistoličnega krvnega tlaka pod 5. percentilom ali če je kreatinin nad normalno mejo za starost, se enalapril ne sme uporabiti.
- Pri manj stabilnih bolnikih in dojenčkih, starih < 30 dni, mora biti preskusni odmerek na spodnji meji razpona.

- 1–2 uri po začetnem odmerku je treba v intervalih spremljati krvni tlak. Če je sistolični krvni tlak nižji od 5. percentila, je treba z uporabo enalapрила prenehati in zagotoviti ustrezno klinično oskrbo.

Ciljni/vzdrževalni odmerek

Od 0,15 do 0,3 mg/kg (največ 20 mg) na dan v enem ali dveh razdeljenih odmerkih 8 ur po preskusnem odmerku.

Odmerek je treba prilagoditi bolniku glede na njegov krvni tlak, serumski kreatinin in odziv kalija.

- Če je sistolični krvni tlak višji ali enak 5. percentilu, serumski kreatinin pa ni višji od 1,5-kratne izhodiščne vrednosti, je treba razmisliti o titriranju odmerka enalapрила navzgor.
- Če je sistolični krvni tlak nižji od 5. percentila in serumski kreatinin višji od 2-kratne izhodiščne vrednosti, je treba z uporabo enalapрила prenehati.
- Če je sistolični krvni tlak nižji od 5. percentila in serumski kreatinin med 1,5 in 2-kratno izhodiščno vrednostjo, je treba odmerek enalapрила titrirati navzdol.
- Če je sistolični krvni tlak višji ali enak 5. percentilu in serumski kreatinin presega 2-kratno izhodiščno vrednost, je treba odmerek enalapрила titrirati navzdol.
- Če je sistolični krvni tlak višji ali enak 5. percentilu in serumski kreatinin med 1,5 in 2-kratno izhodiščno vrednostjo, je treba z enalaprilom nadaljevati v enakem odmerku.

Če je na kateri koli stopnji kalij $\geq 5,5$ mmol/l, je treba zdravljenje z enalaprilom začasno prekiniti. Ko se hiperkaliemija odpravi, se zdravljenje z enalaprilom nadaljuje z enakim ali manjšim odmerkom. Če se hiperkaliemija ponovi, se navedeni postopek ponovi in se zdravljenje ponovno začne z manjšim odmerkom. Če kalij kljub večkratnemu zmanjšanju odmerka še vedno presega 5,5 mmol/l, je treba z uporabo enalapрила prenehati.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila AQUMELDI, je treba naslednji odmerek vzeti kot običajno. Ne dajte dvojnega odmerka, če ste pozabili dati prejšnji odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije je treba upoštevati posebne previdnostne ukrepe (glejte poglavji 4.3 in 4.4):

- Enalapril je kontraindiciran pri pediatričnih bolnikih s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) < 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.3).
- GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m²: prilagajanje odmerka ni potrebno.
- GFR ≥ 30 – < 50 ml/min/1,73 m²: uvedba 50 % enkratnega odmerka v 12-urnih intervalih.
- Za dializo: uvedba 25 % običajnega enkratnega odmerka v 12-urnih intervalih.

Odmerek je treba povečati na največji možni odmerek, ki ga bolniki še prenašajo, odvisno od učinka. Glede na klinično stanje bolnika je treba koncentracijo kreatinina in kalija preveriti dva tedna po začetku zdravljenja in nato vsaj enkrat letno.

Okvara jeter

Podatki o zdravljenju pediatričnih bolnikov z okvaro jeter niso na voljo. Čeprav se prilagoditev odmerka ne šteje za potrebno, je treba take otroke zdraviti z enalaprilom le pod strogim nadzorom. Zdravljenje otrok z okvaro jeter, mlajših od 1 meseca, ni priporočljivo (glejte poglavje 4. 4).

Otroci, mlajši od 30 dni

Zdravljenje dojenčkov, starih < 30 dni, se lahko izvaja samo ob strogem spremljanju, ki vključuje spremljanje krvnega tlaka, ravni serumskega kalija in delovanja ledvic.

Način uporabe

Samo za peroralno uporabo. Položite na jezik ali v ustno votlino in počakajte, da se raztopi.

Zdravilo AQUMELDI se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Navodila za dajanje začetnih odmerkov $< 0,25$ mg in v primeru uporabe cevke za hranjenje so na voljo v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE),
- anamneza angioedema zaradi predhodnega zdravljenja z zaviralci ACE,
- dedni ali idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- sočasna uporaba zdravila AQUMELDI z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- kombinacija s sakubitrilom/valsartanom (zdravilom, ki vsebuje zaviralec neprilizina) zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravila AQUMELDI se ne sme dajati prej kot 36 ur po prehodu s sakubitriila/valsartana ali obratno (glejte poglavji 4.4 in 4.5);
- pediatrični bolniki s hudo okvaro ledvic ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, s pridružno ledvično insuficienco ali brez nje, so opazili simptomatsko hipotenzijo. Ta se najpogosteje pojavi pri bolnikih s hujšimi stopnjami srčnega popuščanja in se kaže z uporabo velikih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali motnjo delovanja ledvic. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom in bolnike pozorno spremljati pri vsaki prilagoditvi odmerka zdravila AQUMELDI in/ali diuretika. Podobni pomisleki lahko veljajo tudi za bolnike z ishemično srčno boleznijo ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih bi prevelik padec krvnega tlaka lahko povzročil miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzult.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko pri uporabi zdravila AQUMELDI sistemski krvni tlak dodatno zniža. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, bo morda treba zmanjšati odmere in/ali ukiniti zdravljenje z diuretikom in/ali zdravilom AQUMELDI.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika položiti na hrbet in mu po potrebi intravensko infundirati 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerke, ki se lahko običajno dajejo brez težav, ko se krvni tlak po povečanju količine tekočin v obtoku poveča.

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot vse vazodilatatorje je treba pri bolnikih z obstrukcijo zaklopke in iztočne poti levega prekata tudi zaviralce ACE uporabljati previdno, v primeru kardiogenega šoka in hemodinamsko pomembne obstrukcije pa se jim izogibati.

Okvara ledvic

V povezavi z enalaprilom so poročali o odpovedi ledvic, ki so jo večinoma opazili pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem in obstoječo ledvično boleznijo, vključno z zožitvijo ledvične arterije. Če

je odpoved ledvic, ki je povezana z zdravljenjem z enalaprilom, ugotovljena takoj in ustrezno zdravljena, je običajno reverzibilna (glejte poglavje 4.8).

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne že obstoječe ledvične bolezni se je raven sečnine in kreatinina v krvi zvišala, ko so prejeli enalapril sočasno z diuretikom. Morda bo treba zmanjšati odmerke enalapрила in/ali ukiniti zdravljenje z diuretikom (glejte poglavje 4.2). To stanje naj bi povečalo možnost pridružene zožitve ledvične arterije (glejte renovaskularno hipertenzijo v nadaljevanju).

Renovaskularna hipertenzija

Tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco pri zdravljenju z zaviralci ACE je povečano pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo ledvične arterije edine delujoče ledvice. Odpoved delovanja ledvic se lahko pojavi celo pri majhnih spremembah serumske koncentracije kreatinina. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki, skrbno titracijo in spremljanjem delovanja ledvic.

Presaditev ledvice

Izkušnje z uporabo zdravila AQUMELDI pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni. Zdravljenje z zdravilom AQUMELDI zato ni priporočljivo.

Odpoved jeter

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) povzroči smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, pri katerih se ob prejetju zaviralcev ACE pojavi zlatenica ali izrazito povišanje jetrnih encimov, morajo prenehati z jemanjem zaviralca ACE in prejeti ustrezno zdravniško pomoč.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih ni drugih dejavnikov, ki bi povzročali zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Enalapril je treba zelo previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo ter bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi, alopurinolom ali prokainamidom ali kombinacijo teh dejavnikov, ki lahko povzročijo zaplete, zlasti če je že prisotna motnja delovanja ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se pri teh bolnikih uporablja enalapril, se priporoča redno spremljanje števila belih krvnih celic, bolnike pa je treba opozoriti, naj sporočijo, če se pojavi kakršen koli znak okužbe.

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno z enalaprilom, so poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. To se lahko zgodi kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje z zdravilom AQUMELDI takoj ukiniti in zagotoviti ustrezno spremljanje, dokler ne izginejo vsi simptomi; šele potem se lahko bolnika odpusti. Tudi v primerih, ko oteklina prizadene le jezik in bolnik nima težav z dihanjem, bo morda potrebno daljše opazovanje, saj zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi morda ne bo zadostovalo.

Zelo redko so poročali o smrtnih izidih zaradi angioedema, povezanega z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih angioedem prizadene jezik, glotis ali grlo, zlasti pri bolnikih, ki so v preteklosti že prestali operacijo na dihalnih poteh, je verjeten nastanek zapore dihalnih poti. Kadar so prizadeti jezik, glotis ali grlo in je verjetno, da bo prišlo do zapore dihalnih poti, je treba takoj začeti z ustreznim zdravljenjem, ki lahko zajema subkutano dajanje raztopine adrenalina v razmerju 1 : 1 000 in/ali ukrepe za zagotovitev prehodnosti dihalnih poti.

Angioedem je pri temnopoltih bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE pogostejši, kot pri bolnikih drugih ras.

Pri bolnikih z anamnezo angioedema, ki ni povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, se lahko med zdravljenjem z zaviralci ACE tveganje za angioedem poveča (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je potrebna previdnost pri začetku zdravljenja z racekadotrilom, zaviralci prijemališča rapamicina pri sesalcih (mTOR – mammalian target of rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralec ACE in zaviralce neprilizina (npr. sakubitril, racekadotril), je tveganje za angioedem lahko večje (glejte poglavje 4.5). Sočasna raba enalapila s sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje s sakubitrilom/valsartanom se ne sme začeti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku enalapila. Če se zdravljenje s sakubitrilom/valsartanom prekine, se zdravljenje z enalaprilom ne sme začeti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku sakubitrila/valsartana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na kožekrilce

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijo proti strupu kožekrilcev prejemali zaviralce ACE, pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Te reakcije so preprečili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE pred vsako desenzibilizacijo.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo LDL

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov nizke gostote (low-density lipoprotein – LDL) z dekstranovim sulfatom prejemali zaviralce ACE, opazili smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Te reakcije so preprečili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE pred vsako aferezo.

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo

O anafilaktoidnih reakcijah so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z dializo z visokoprepustnimi membranami (npr. AN 69®) in sočasno z zaviralcem ACE. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali drugi skupini zdravil proti hipertenziji.

Hipoglikemija

Bolnike s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom in začenjajo zdravljenje z zaviralcem ACE, je treba opozoriti, naj skrbno spremljajo morebitno hipoglikemijo, zlasti v prvem mesecu sočasnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Kašelj

Pri zdravljenju z zaviralci ACE so poročali o kašlju. Značilno je, da je kašelj neproduktiven, trdovraten in mine po prekinitvi zdravljenja. Kašelj, ki ga povzroča zaviralec ACE, je treba upoštevati v diferencialni diagnozi kašlja.

Kirurški poseg/anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg, ali prejmejo anestezijo z zdravili, ki povzročajo hipotenzijo, enalapril zaradi kompenzacijskega sproščanja renina zavira tvorbo angiotenzina II. Če pride do hipotenzije, ki je po oceni posledica tega mehanizma, se lahko popravi s povečanjem količine tekočine v obtoku.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno z enalaprilom, so opazili zvišane vrednosti kalija v serumu. Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije pri bolnikih so ledvična insuficienca, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorna bolezen, vmesni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), jemanje prehranskih dopolnil s kalijem ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali jemanje drugih zdravil, ki povzročajo povečanje serumske koncentracije kalija (npr. heparina, zdravil, ki vsebujejo trimetoprim, kot je kotrimoksazol). Pri novorojenčkih obstaja povečano tveganje za nastanek hiperkaliemije. Uporaba prehranskih dopolnil s kalijem, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo serumsko koncentracijo kalija, lahko zlasti pri bolnikih z motnjo delovanja ledvic povzroči znatno povečanje serumske koncentracije kalija. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtno nevarne aritmije. Če se presodi, da je sočasna uporaba enalapрила in katerega od zgoraj navedenih zdravil primerna, jih je treba uporabljati previdno in ob pogostem spremljanju kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij

Sočasno jemanje litija in enalapрила na splošno ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo). Blokada sistema RAAS s sočasno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Nosečnost

Zdravljenje z zaviralci ACE se med nosečnostjo ne sme začeti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Etnične razlike

Kot ostali zaviralci ACE je tudi enalapril očitno manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, verjetno zaradi pogostejše nizke koncentracije renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Pediatrična populacija

Zdravilo AQUMELDI se pri drugih indikacijah, razen srčnega popuščanja pri otrocih ne priporoča. Pri otrocih, mlajših od 1 meseca, se priporoča previdnost, saj so lahko zelo občutljivi na zdravilo. Podatkov o uporabi zdravila AQUMELDI pri otrocih, mlajših od 1 meseca, v kliničnih študijah je malo (n = 4). Kakršne koli znake neželenih učinkov in elektrolite je treba skrbno spremljati.

Okvara jeter

Podatki o zdravljenju pediatričnih bolnikov z že obstoječimi boleznimi jeter niso na voljo. Zato se smejo pediatrične osebe z že obstoječimi boleznimi jeter zdraviti z enalaprilom le ob strogem spremljanju. Zdravljenje otrok, mlajših od 1 meseca, z okvaro jeter ni priporočljivo.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni, „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom AQUMELDI pri odrasli ali pediatrični populaciji niso izvedli. Študije medsebojnega delovanja z enalaprilom so izvedli le pri odraslih.

Blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podatki iz kliničnih študij so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s sočasno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali druga zdravila, ki lahko povečajo serumsko koncentracijo kalija

Zaviralci ACE zmanjšujejo izgubo kalija, ki jo povzroča diuretik. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilklorid), prehranska dopolnila s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali druga zdravila, ki lahko povečajo serumsko koncentracijo kalija (npr. heparin, zdravila, ki vsebujejo trimetoprim, kot je kotrimoksazol), lahko povzročijo znatno povečanje serumske koncentracije kalija. Če se presodi, da je sočasna uporaba enalapрила in katerega od zgoraj navedenih zdravil primerna, jih je treba uporabljati previdno in ob pogostem spremljanju kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje količine tekočin v obtoku in tveganje za hipotenzijo ob začetku zdravljenja z enalaprilom (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivni učinki se lahko zmanjšajo z ukinitvijo diuretika, povečanjem količine tekočin ali vnosa soli ali z uvedbo zdravljenja z majhnim odmerkom enalapрила.

Antihipertenzivna zdravila

Sočasna uporaba teh zdravil lahko poveča hipotenzivne učinke enalapрила. Sočasno jemanje nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko dodatno zniža krvni tlak.

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnih povečanjih serumskih koncentracij litija in toksičnosti. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko še dodatno zviša koncentracijo litija in poveča tveganje za toksičnost litija v kombinaciji z zaviralci ACE. Uporaba enalapрила z litijem ni priporočljiva, če pa se izkaže, da je kombinacija nujna, je treba skrbno spremljati serumsko koncentracijo litija (glejte poglavje 4.4).

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

Sočasna uporaba nekaterih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko povzroči znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2), lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivov. Zato lahko NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II ali zaviralcev ACE.

Sočasna uporaba NSAID (vključno z zaviralci COX-2) in antagonistov receptorjev angiotenzina II ali zaviralcev ACE ima aditivni učinek na zvišanje vrednosti serumskega kalija in lahko povzroči poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redko se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (kot so starejši bolniki ali bolniki s hipovolemijo, vključno s tistimi, ki se zdravijo z diuretiki). Zato je pri uporabi te kombinacije pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic potrebna previdnost. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, razmisliti je treba tudi o spremljanju delovanja ledvic po začetku sočasnega zdravljenja in občasno v času zdravljenja.

Zlato

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zlato (natrijev aurotiomalat) v obliki injekcij in zaviralce ACE, vključno z enalaprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

Zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus), se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci neprilizina

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci ACE in zaviralci neprilizina (npr. sakubitril, racekadotril), je tveganje za angioedem lahko večje (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba enalapрила s sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana, saj lahko sočasno zaviranje neprilizina in ACE poveča tveganje za angioedem. Zdravljenje s sakubitrilom/valsartanom se ne sme začeti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku enalapрила. Zdravljenje z enalaprilom se ne sme začeti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku sakubitrila/valsartana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Simpatomimetiki

Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetikov (inzulinov, peroralnih hipoglikemičnih zdravil) poveča vpliv na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje za hipoglikemijo. Izkazalo se je, da je ta pojav verjetnejši v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z vildagliptinom, je tveganje za angioedem lahko večje (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Alkohol poveča hipotenzivni učinek zaviralcev ACE.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in antagonisti receptorjev beta

Enalapril se lahko varno uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (pri kardioloških odmerkih), trombolitiki in antagonisti receptorjev beta.

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporoča se spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporoča se spremljanje kalija v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh zaviralci ACE, vključno z enalaprilom, če se jemljejo med nosečnostjo, povzročajo prirojene motnje (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznelo zakostenitev lobanje, kontrakture okončin, kraniofacialne deformacije in hipoplazijo pljuč) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija).

Zdravilo AQUMELDI je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, v prvem trimesečju pa njegova uporaba ni priporočljiva (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in do enega tedna po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Oligohidramniji, do katerega je prišlo pri materi, domnevno odraža zmanjšano delovanje ledvic pri plodu in lahko povzroči kontrakture okončin, kraniofacialne deformacije in hipoplazijo pljuč. Pri izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti naprej se priporoča ultrazvočni pregled ledvičnega delovanja in lobanje. Dojenčke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba skrbno opazovati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Zdravilo AQUMELDI in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko do te mere, da učinkov pri dojenih novorojenčkih/otrocih ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.2).

Ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom AQUMELDI za žensko se je treba odločiti o prenehanju dojenja ali prenehanju zdravljenja z zdravilom AQUMELDI.

Plodnost

Podatki o učinku enalapрила na plodnost pri človeku niso na voljo. Pri podganah, ki so prejemale enalapril, ni bilo učinka na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo AQUMELDI ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Lahko se pojavi omotica ali zaspanost, ki lahko vplivata na zbranost in koordinacijo. To lahko spremeni sposobnost opravljanja zahtevnih nalog, kot so vožnja, kolesarjenje ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši z zdravilom povezani neželeni učinki, o katerih so poročali pri otrocih, so bili kašelj (5,7 %), bruhanje (3,1 %), mikroalbuminurija (3,1 %), hiperkaliemija (2,9 %), hipotenzija (1,4 %) in posturalna omotica (1,2 %).

Preglednica neželenih učinkov

Otroci

Pogostnost neželenih učinkov, navedena v preglednici 1, izhaja iz kliničnih študij pri otrocih, ki so za zdravljenje srčnega popuščanja prejeli zdravilo AQUMELDI. V teh študijah je enalapril v trajanju do enega leta prejelo skupno 86 otrok, zato je podatkov malo.

Neželeni učinki so navedeni v nadaljevanju po organskih sistemih in pogostosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej, in sicer po naslednjih smernicah: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Seznam neželenih učinkov pri otrocih s srčnim popuščanjem.

Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni živčevja	
posturalna omotica	pogosti
Žilne bolezni	
hipotenzija	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
kašelj	pogosti
Bolezni prebavil	
bruhanje	pogosti
Preiskave	
hiperkaliemija	pogosti
mikroalbuminurija	pogosti

Odrasli

Varnost tablet enalapрила so ocenjevali pri več kot 10 000 odraslih bolnikih in v kontroliranih kliničnih študijah, v katere je bilo vključenih 2314 bolnikov s hipertenzijo in 363 bolnikov s kongestivnim srčnim popuščanjem. Neželeni učinki in pogostnost pri odraslih bolnikih so navedeni v preglednici 2.

Preglednica 2. Seznam neželenih učinkov pri odraslih bolnikih

Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
aplastična anemija	občasni
hemolitična anemija	občasni
anemija	občasni
depresija kostnega mozga	redki
nevtropenija	redki
agranulocitoza	redki
pancitopenija	redki
trombocitopenija	redki
limfadenopatija	redki
zmanjšanje vrednosti hemoglobina	redki
zmanjšanje vrednosti hematokrita	redki

Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
angioedem	pogosti
avtoimunske bolezni	redki
Bolezni endokrinega sistema	
sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	
hipoglikemija	občasni
Psihiatrične motnje	
depresija	pogosti
zmedenost	občasni
živčnost	občasni
nespečnost	občasni
nenormalne sanje	redki
motnje spanja	redki
Bolezni živčevja	
omotica	zelo pogosti
glavobol	pogosti
omedlevica	pogosti
sprememba okusa	pogosti
parestezija	občasni
zaspanost	občasni
vrtočlavica	občasni
Očesne bolezni	
zamegljen vid	zelo pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
tinitus	občasni
Srčne bolezni	
bolečina v prsnem košu	pogosti
motnje srčnega ritma	pogosti
angina pectoris	pogosti
tahikardija	pogosti
miokardni infarkt	občasni
cerebrovaskularni inzult	občasni
palpitacije	občasni
Žilne bolezni	
hipotenzija	pogosti
ortostatska hipotenzija	občasni
pordevanje	občasni
Raynaudov pojav	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
kašelj	zelo pogosti
dispneja	pogosti
astma	občasni
bronhospazem	občasni
boleče žrelo	občasni
rinoreja	občasni
hripavost	občasni
pljučni infiltrati	redki
alergijski alveolitis	redki
eozinofilna pljučnica	redki
rinitis	redki
Bolezni prebavil	
navzea	zelo pogosti

Neželeni učinki	Pogostnost
driska	pogosti
bolečine v trebuhu	pogosti
bruhanje	pogosti
ileus	občasni
pankreatitis	občasni
peptična razjeda	občasni
zaprtje	občasni
anoreksija	občasni
draženje želodca	občasni
dispepsija	občasni
suha usta	občasni
stomatitis	redki
aftozne razjede	redki
glositis	redki
intestinalni angioedem	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
odpoved jeter	redki
holestaza	redki
hepatitis	redki
Bolezni kože in podkožja	
izpuščaj	pogosti
srbenje	občasni
diaforeza	občasni
alopecija	občasni
multiformni eritem	redki
Stevens-Johnsonov sindrom	redki
eksfoliativni dermatitis	redki
toksična epidermalna nekroliza	redki
pemfigus	redki
eritroderma	redki
hude kožne reakcije*	neznana pogostnost
preobčutljivostne reakcije	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
mišični krči	občasni
Bolezni sečil	
odpoved ledvic	občasni
disfunkcija ledvic	občasni
proteinurija	občasni
oligurija	redki
Reprodukivni sistem in motnje dojk	
impotenca	občasni
ginekomastija	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
astenija	zelo pogosti
utrujenost	pogosti
povišana telesna temperatura	občasni
splošno slabo počutje	občasni
Preiskave	
hiperkaliemija	pogosti
mikroalbuminurija	pogosti
zvišana vrednost serumskega kreatinina	pogosti
zvišana raven sečnine v krvi	občasni
hiponatriemija	občasni
zvišane vrednosti jetrnih encimov	redki

Neželeni učinki	Pogostnost
zvišane vrednosti serumskega bilirubina	redki

* Poročali so o kompleksu simptomov, ki lahko vključuje nekatere ali vse naslednje simptome: povišana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitivna vrednost ANA, zvišan ESR, eozinofilija in levkocitoza. Lahko se pojavijo izpuščaj, preobčutljivost na svetlobo ali drugi dermatološki znaki.

Pediatrična populacija

Krvni tlak in srčni utrip

Pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki še niso bili zdravljeni ali so bili predhodno zdravljeni z zaviralci ACE, v osmih urah opazovanja po prvem zaužitju zdravila AQUMELDI niso poročali o spremembah krvnega tlaka ali srčnega utripa. V prvih osmih tednih zdravljenja se povprečne vrednosti krvnega tlaka niso spremenile. Enak trend so opazili pri srčnem utripu. Povprečni arterijski tlak (mean arterial pressure – MAP), ki temelji na sistoličnem in diastoličnem krvnem tlaku, se je v celotnem trajanju sledečega 10-mesečnega obdobja študije povišal v vsaki starostni skupini, razen pri otrocih, starih 6–12 mesecev, pri katerih se je krvni tlak nekoliko znižal.

Varnostni parametri delovanja ledvic

V 12-mesečnem obdobju študije so bile pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem ravni serumskega kreatinina, sečninskega dušika v krvi (blood urea nitrogen – BUN), GFR in kalija na splošno v okviru normalnega razpona in stalne. Edina razlika je bila pri otrocih, starih od rojstva do 3 mesece, pri katerih so bile ravni BUN na koncu študije znatno višje kot na začetku, povprečje ($\pm$ standardni odklon – SD) 4,4 ($\pm$ 1,8) v primerjavi z 2,8 ($\pm$ 1,4), $p = 0,0001$). Pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem so od prvega študijskega obiska dosledno poročali o mikroalbuminuriji le pri enem bolniku z dilatativno kardiomiopatijo. Ker je ta bolnik študijo predčasno zapustil in zato ni bil vključen v nadaljnje spremljanje, je na voljo le malo podatkov. O mikroalbuminuriji so naključno poročali pri treh drugih primerih, pri drugih obiskih pa je bil mikroalbumin v normalnem razponu. Pri ostalih bolnikih so bile vrednosti v celotni študiji podobne v vseh starostnih skupinah.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje enalapril pri odraslih je na voljo malo podatkov, za otroke pa ni posebnih podatkov. Najizrazitejše značilnosti prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali do danes, so izrazita hipotenzija, ki se začne približno šest ur po zaužitju tablet, sočasno z blokado sistema renin-angiotenzin, in duševno otopelostjo (stupor). Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo cirkulacijski šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotičnost, tesnobo in kašelj. Po zaužitju odmerka 300 mg oziroma 440 mg enalaprilata so poročali o serumski vrednosti enalaprilata, ki je bila 100-krat oziroma 200-krat višja, kot je običajno ugotovljeno po zaužitju terapevtskih odmerkov.

Po prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskem dajanju kateholaminov, če so na voljo. Če je bilo zdravilo zaužito pred kratkim, se izvajajo ukrepi za odstranitev enalaprilovega maleata (npr. bruhanje, izpiranje želodca, dajanje absorbentov in natrijevega sulfata). Enalapril se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z bradikardijo, ki se ne odziva na zdravljenje, se vstavi srčni spodbujevalnik. Pri bolniku je treba redno spremljati življenjske znake ter serumske koncentracije elektrolitov in kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09AA02.

Enalapriljev maleat je maleatna sol enalapрила, derivata dveh aminokislin, L-alanina in L-prolina.

Mehanizem delovanja

Blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Po peroralni uporabi pri odraslih se enalapril preko jetrne karboksilesteraze 1 hidrolizira v aktivni presnovek enalaprilat, ki deluje kot zaviralec ACE. ACE je peptidil dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktorsko snov angiotenzin II, zato zaviranje ACE zmanjša plazemsko koncentracijo angiotenzina II. To povzroči tudi povečano aktivnost plazemskega renina (zaradi odstranitve negativne povratne zanke sproščanja renina) in zmanjšano izločanje aldosterona. Mehanizem delovanja enalapрила je zato predvsem prek blokiranja RAAS. Vendar je ACE identičen kininazi II, zato lahko enalapril učinkuje tudi tako, da zavira razgradnjo bradikininina, močnega vazodepresornega peptida. Odprta ostajajo vprašanja v zvezi z diferencialnimi učinki zaviranja ACE na os RAA v odvisnosti od zadevnega starostnega razpona pri pediatrični populaciji.

Farmakodinamični učinki

V dveh kliničnih študijah so raziskovali farmakodinamiko za možganske natriuretične peptide (Nt-proBNP), skrčitvene deleže in RAAS, povezane z orodisperzibilnimi tabletami enalapрила pri otrocih s srčnim popuščanjem; študiji sta zajemali 32 otrok, starih od enega meseca do < 12 let, s srčnim popuščanjem zaradi dilatativne kardiomiopatije (dilated cardio myopathy – DCM) (WP08), in 70 otrok, starih od rojstva do šest let s srčnim popuščanjem zaradi prirojene srčne bolezni (congenital heart disease – CHD) (WP09). Povprečna starost je bila 555 dni, povprečna telesna masa 8,92 kg in višina 74,01 cm, 46 % jih je bilo ženskega in 54 % moškega spola. Podatki so predstavljeni v nadaljevanju.

Pri otrocih z DCM se mediane vrednosti (razpon) Nt-proBNP niso spremenile, znašale so od 32 (od 5 do 1777) pmol/l ob začetku študije do 35 (od 3 do 1 302) pmol/l ($p = ns$) ob koncu študije. Samo 10 % bolnikov v tej kohorti še ni bilo zdravljenih z zaviralci ACE. Pri otrocih s CHD so bile ravni Nt-proBNP ob koncu študije nižje kot ob začetku študije. Mediana vrednost Nt-proBNP na začetku študije je bila 171 (od 1 do 2789) pmol/l in 73 (od 5 do 2 165) pmol/l ($p = ns$) ob koncu študije. V tej kohorti je bilo 44 % bolnikov, ki se še niso zdravili z zaviralci ACE.

Pri bolnikih z DCM so se povprečne ($\pm SD$) vrednosti ehokardiografije (skrčitveni delež) nekoliko, vendar pomembno povečale pri vseh bolnikih, z 22,3 % (SD 7,3) na 25,1 % (SD 7,8) ($p < 0,05$, t-test), kar odraža izboljšanje srčnih stanj pri bolnikih v vseh starostnih skupinah. Pri bolnikih s CHD je skrčitveni delež v obdobju študije ostal skoraj enak. Povprečne vrednosti ($\pm SD$) ob presejalnem postopku (screening) in obiskih na koncu študije so bile 38,7 % (SD 8,6) oziroma 38,5 % (SD 6,2).

Z vidika učinkov na RAAS so se renin, aktivnost plazemskega renina in angiotenzin I ob koncu obeh študij povečali v primerjavi z vrednostmi pred odmerkom. Koncentracije aldosterona so se zmanjšale v štirih urah po zaužitju orodisperzibilnih tablet enalapрила in ob koncu študije. Ugotovljene spremembe verjetno niso bile posledica naravnega poteka bolezni ali sprememb sistema RAAS, odvisnih od zorenja. Primerljiv trend za štiri parametre sistema RAAS je bil ugotovljen pri kohortah, ki še niso prejemale zaviralcev ACE, in kohortah, ki so bile predhodno zdravljene z zaviralci ACE, pri čemer je bila najpomembnejša razlika v izhodiščnih vrednostih pred odmerkom. Ugotovljene

spremembe označevalcev RAAS med zdravljenjem z orodisperzibilnimi tabletami enalapila so v okviru pričakovanega vzorca zaviranja ACE.

Podatkov o uporabi zdravila AQUMELDI pri otrocih, mlajših od 1 meseca, v kliničnih študijah je malo ($n = 4$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno dan enalapril se hitro absorbira, pri čemer se najvišje serumske koncentracije enalapila pojavijo v eni uri. Glede na količino učinkovine, ugotovljeno v urinu, je obseg absorpcije enalapila iz peroralnih tablet enalapila približno 60 %. Enalapril se hitro in obsežno hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec angiotenzinske konvertaze.

Pričakuje se, da hrana ne vpliva na absorpcijo orodisperzibilnih tablet AQUMELDI.

Porazdelitev

Kot je opisano pri odrasli populaciji, vezava enalaprilata na beljakovine v plazmi v območju koncentracij, ki so terapevtsko pomembne, pri ljudeh ne presega 60 %. Pri odraslih je navidezni volumen porazdelitve (V/F) enalapila iz zdravila AQUMELDI 93,15 l (SD 33,23 l).

Biotransformacija

Razen pretvorbe v enalaprilat ni dokazov o pomembni presnovi enalapila.

Izločanje

Enalaprilat se izloča predvsem skozi ledvice. Pri odraslih so po enkratnem peroralnem odmerku enalapila (10 mg) 18 % zaužitega odmerka našli v urinu, 6 % pa v blatu kot nespremenjeni enalapril v primerjavi s 43 % enalaprilata v urinu in 27 % v blatu. Kinetika izločanja enalaprilata je dvofazna z začetno fazo, ki odraža ledvično filtracijo (razpolovni čas izločanja od 2 do 6 ur), in naslednjo podaljšano fazo (končni razpolovni čas izločanja 36 ur), za katero se domneva, da predstavlja ravnoesje zdravila na mestih, kjer se veže na encime ACE.

Koncentracije enalaprilata v stanju dinamičnega ravnoesja se dosežejo po treh ali štirih odmerkih enalapila. Glavni sestavini v urinu sta enalaprilat, ki predstavlja približno 40 % odmerka, in nespremenjeni enalapril (približno 20 %). Razpolovni čas izločanja enalapila iz zdravila AQUMELDI pri odraslih je 0,77 h (SD 0,11 h), peroralni očistek pa (CL/F) 87,54 l/h (SD 33,45 l/h).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Izpostavljenost enalaprilu in enalaprilatu je večja pri bolnikih z ledvično insuficienco. Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina 40–60 ml/min) je bila po prejemanju 5 mg enalaprilata enkrat na dan izpostavljenost (AUC) v ravnovesnem stanju približno dvakrat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) se je AUC povečala za približno 8-krat. Pri tej stopnji ledvične insuficiencie se dejanski razpolovni čas enalaprilata po več odmerkih enalaprilijevega maleata podaljša, čas do doseganja dinamičnega ravnoesja pa zakasni (glejte poglavje 4.2). Enalaprilat se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo. Dializni očistek je 62 ml/min.

Dojenje

Po enkratnem 20-miligramskem peroralnem odmerku pri petih ženskah po porodu je bila povprečna največja koncentracija enalapрила v mleku 1,7 µg/l (razpon od 0,54 do 5,9 µg/l) 4 do 6 ur po odmerku. Povprečna najvišja raven enalaprilata je bila 1,7 µg/l (razpon od 1,2 do 2,3 µg/l); najvišje ravni so se pojavile ob različnih časih v 24-urnem obdobju. Na podlagi podatkov o najvišji ravni v mleku bi ocenjen največji vnos pri izključno dojenem otroku znašal približno 0,16 % odmerka, prilagojenega glede na telesno maso matere.

Pri ženski, ki je 11 mesecev prejela enalapril peroralno v odmerku 10 mg na dan, so bile najvišje ravni enalapрила v mleku 2 µg/l 4 ure po odmerku, najvišje ravni enalaprilata pa 0,75 µg/l približno 9 ur po odmerku. Skupna količina enalapрила in enalaprilata, izmerjena v mleku v 24-urnem obdobju, je bila 1,44 µg/l oziroma 0,63 µg/l mleka.

Ravni enalaprilata v mleku niso bile zaznavne (< 0,2 µg/l) 4 ure po enkratnem 5-miligramskem odmerku enalapрила pri eni materi in 10-miligramskem odmerku pri dveh materah; ravni enalapрила niso bile določene.

Pediatrična populacija

Pri otrocih z DCM so najvišje plazemske koncentracije, normalizirane glede na odmere in telesno maso (C_{max}), znašale 203 ng/ml/mg × kg za enalapril in 155 ng/ml/mg × kg za enalaprilat, z visokimi koeficienti variacije – 73 % za enalapril in 61 % za enalaprilat. Najvišje plazemske koncentracije (T_{max}) so bile za enalapril dosežene v 1,7 ure, za enalaprilat pa v 4,6 ure po prejemu orodisperzibilne tablete enalapрила. Pri otrocih s CHD so najvišje plazemske koncentracije, normalizirane glede na odmere in telesno maso (C_{max}), znašale 274 ng/ml/mg × kg za enalapril in 178 ng/ml/mg × kg za enalaprilat, z visokimi koeficienti variacije – 58 % za enalapril in 82 % za enalaprilat. Najvišje plazemske koncentracije (T_{max}) so bile za enalapril dosežene v 1,8 ure, za enalaprilat pa v 6,3 ure po prejemu orodisperzibilne tablete enalapрила.

Podatki iz kliničnih študij pri otrocih s srčnim popuščanjem, ki so prejeli zdravilo AQUMELDI, omogočajo primerjavo farmakokinetičnih parametrov pri otrocih z DCM in CHD, starih od 1 meseca do manj kot 6 let (glejte preglednico v nadaljevanju). V tej starostni skupini je bila pri bolnikih z DCM ugotovljena 50 % manjša izpostavljenost (AUC) enalaprilu kot pri bolnikih s CHD. Vendar je bila presnova aktivnega presnovka enalaprilata za obe skupini enaka. Čas do doseganja najvišje koncentracije T_{max} enalapрила je bil podoben.

		Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat
	<i>n</i>	AUC _{tau} , ss, norm (ng/ml·h/mg·kg)		C _{max} , ss, norm (ng/ml/mg·kg)		t _{max} ali t _{max} , ss (h)	
DCM od 1 meseca do < 6 let	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 meseca do < 6 let	60	785,1	1166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DCM v primerjavi s CHD		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

Razpolovni čas izločanja ($T_{1/2}$) za enalapril iz zdravila AQUMELDI pri otrocih je bil 1,67 h, za enalaprilat pa 21,66 h.

Čeprav niso na voljo objavljeni rezultati, ki bi opisovali farmakokinetiko enalapрила pri otrocih z ledvično okvaro, saj se zdravilo in njegov aktivni presnovek večinoma izločata skozi ledvice, se

pričakuje, da bo okvara delovanja ledvic povzročila povišane ravni enalapрила in enalaprilata. Zato je treba odmerke enalapрила ustrezno prilagoditi in spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije reproduktivne toksičnosti kažejo, da enalapril ne vpliva na plodnost in razmnoževanje pri podganah ter ni teratogen. V študiji, v kateri so podganjim samicam dajali odmerke pred parjenjem in med brejostjo, je med laktacijo prišlo do povečane pojavnosti smrti pri podganjih mladičih. Ugotovljeno je bilo, da spojina prehaja skozi placento in se izloča v mleko. Pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot skupini se je pokazalo, da so fetotoksični (povzročajo poškodbe in/ali smrt ploda), kadar se dajejo v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
krospovidon
polivinilacetat
povidon
natrijev lavrilsulfat
natrijev stearilfumarat
koloidni brezvodni silicijev dioksid – samo pri 0,25-mg tabletah
rumeni železov oksid (E172) – samo pri 1-mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

AQUMELDI 0,25 mg orodisperzibilne tablete

2 leti.

Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.

AQUMELDI 1 mg orodisperzibilne tablete

18 mesecev.

Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo

Plastenka iz polietilena visoke gostote s polipropilensko zaporko (opremljena s sistemom zapiranja, ki je varen za otroke in so na njem vidni znaki odpiranja, ter vključenim sušilnim sredstvom iz silikagela) in žlička za zajemanje tablet iz plastenke.

Zdravili AQUMELDI 0,25 mg in AQUMELDI 1 mg sta na voljo v plastenkah s po 50, 100 ali 200 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ko plastenko prvič odprete, je treba prelomiti pečat:

- Z eno roko trdno držite plastenko.
- Z drugo roko med obračanjem zaporka v nasprotni smeri urinega kazalca čvrsto pritisnite navzdol.
- Nadaljujte z obračanjem, dokler se pečat ne prelomi.

Zaradi majhnosti orodisperzibilnih tablet uporabite žličko, priloženo pakiranju, da jih lažje zajamete iz plastenke. Dotikanju tablet z rokami se čim bolj izogibajte.

Dajanje odmerkov < 0,25 mg

Če je začetni odmerek manjši od 0,25 mg, lahko manjši odmerek dosežete tako, da eno 0,25-miligramsko tableto stresete v 10-mililitrsko peroralno brizgo, dodate vodo iz pipe do oznake za 10 mililitrov, brizgo tri minute valjate, da se tableta v celoti raztopi, in zahtevani volumen daste bolniku (1 ml vsebuje 0,025 mg enalapрила, 4 ml bodo vsebovali 0,1 mg enalapрила). Pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, je treba uporabiti sterilno vodo. Ko se orodisperzibilna tableta v peroralni brizgi popolnoma raztopi, je treba zahtevano količino porabiti takoj.

Dajanje z enteralno cevko

Pri nekaterih bolnikih bo morda treba dati zdravilo s cevko za enteralno hranjenje. Zdravilo AQUMELDI se v vodi iz pipe hitro raztopi in se lahko uporabi, ko je raztopljeno. Pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, je treba uporabiti sterilno vodo. Zdravilo AQUMELDI se sme raztopiti le v vodi s triminutnim valjanjem ali mešanjem v brizgi. Naenkrat lahko v 1 ml raztopite največ štiri orodisperzibilne tablete. Če otroku zdravilo dajete s cevko za hranjenje, jo po dajanju zdravila splaknite z najmanj 3 ml vode.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AQUMELDI 0,25 mg orodisperzibilne tablete

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg orodisperzibilne tablete

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 15. november 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Aqumeldi 0,25 mg orodisperzibilne tablete
enalaprilijev maleat
Za otroke od rojstva do starosti manj kot 18 let

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 0,25 mg enalaprilijevega maleata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

orodisperzibilne tablete

ena platenka s 50 orodisperzibilnimi tabletami
ena platenka s 100 orodisperzibilnimi tabletami
ena platenka z 200 orodisperzibilnimi tabletami
ena žlička

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.
Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

AQUMELDI 0,25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Aqumeldi 0,25 mg orodisperzibilne tablete
enalaprilijev maleat
Za otroke od rojstva do starosti manj kot 18 let

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 0,25 mg enalaprilijevega maleata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

orodisperzibilne tablete

50 orodisperzibilnih tablet
100 orodisperzibilnih tablet
200 orodisperzibilnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.
Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Aqumeldi 1 mg orodisperzibilne tablete
enalaprilijev maleat
Za otroke od rojstva do starosti manj kot 18 let

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 1 mg enalaprilijevega maleata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

orodisperzibilne tablete

ena platenka s 50 orodisperzibilnimi tabletami
ena platenka s 100 orodisperzibilnimi tabletami
ena platenka z 200 orodisperzibilnimi tabletami
ena žlička

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.
Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

AQUMELDI 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Aqumeldi 1 mg orodisperzibilne tablete
enalaprilijev maleat
Za otroke od rojstva do starosti manj kot 18 let

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 1 mg enalaprilijevega maleata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

orodisperzibilne tablete

50 orodisperzibilnih tablet
100 orodisperzibilnih tablet
200 orodisperzibilnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.
Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Aqumeldi 0,25 mg orodisperzibilne tablete Aqumeldi 1 mg orodisperzibilne tablete enalaprilijev maleat

Preden začnete vi ali vaš otrok jemati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim ali otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom, ki jih imate vi ali vaš otrok.
- Če pri sebi ali otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim ali otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Aqumeldi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok uporabili zdravilo Aqumeldi
3. Kako uporabljati zdravilo Aqumeldi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Aqumeldi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aqumeldi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Aqumeldi vsebuje učinkovino enalaprilijev maleat.

Uporablja se pri otrocih in mladostnikih od rojstva do 17. leta starosti za zdravljenje srčnega popuščanja (nezmožnosti srca, da črpa dovolj krvi po telesu).

Enalaprilijev maleat spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), kar pomeni, da zavira encim (beljakovino) v telesu pri tvorbi hormona angiotenzin II. Z zoževanjem krvnih žil lahko angiotenzin II povzroči visok krvni tlak, zato mora srce močneje črpati kri po telesu. Angiotenzin II sprošča tudi hormon, kot je aldosteron, ki zvišuje krvni tlak tako, da povzroči zadrževanje tekočin.

Zdravilo Aqumeldi z zaviranjem tvorbe angiotenzina II spremeni hormonski sistem, ki vpliva na krvni tlak in ravnovesje tekočin v telesu. To pripomore k znižanju krvnega tlaka ter poveča dotok krvi in kisika v srce. Zdravilo začne običajno delovati v eni uri, vendar bo morda potrebnih več tednov zdravljenja, preden se stanje izboljša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok uporabili zdravilo Aqumeldi

Ne uporabljajte zdravila Aqumeldi, če ste vi ali vaš otrok

- alergični na enalaprilijev maleat, katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali druge zaviralce ACE (kot so kaptopril, lizinopril ali ramipril). Zaviralci ACE se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali srčnega popuščanja;

- kadar koli imeli reakcijo, ki se imenuje angioedem (hitro podkožno otekanje na področjih, kot so obraz, grlo, roke in noge, ki je lahko smrtno nevarno, če otekanje grla zapre dihalno pot), ko ste jemali drug zaviralec ACE ali vzrok za angioedem ni bil znan ali je bil podedovan;
- več kot 3 mesece noseči. Uporabi zdravila Aqumeldi se je bolje izogniti tudi v zgodnji nosečnosti (glejte poglavje 2 „Nosečnost, dojenje in plodnost“);
- imate sladkorno bolezen ali zmanjšano delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren (glejte poglavje 2 „Druga zdravila in zdravilo Aqumeldi“);
- ste jemali ali trenutno jemljete sakubitril/valsartan, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje vrste dolgotrajnega (kroničnega) srčnega popuščanja, saj je tveganje za angioedem povečano. Preden vzamete zdravilo Aqumeldi, počakajte vsaj 36 ur po zadnjem odmerku sakubitrila/valsartana;
- v primeru hudega obolenja ledvic.

Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila Aqumeldi posvetujte s svojim ali otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Aqumeldi se posvetujte z zdravnikom, če imate vi ali vaš otrok:

- težave s srcem, ki se imenujejo obstrukcija zaklopke levega prekata ali obstrukcija iztočnega trakta ali kardiogeni šok;
- bolezen, ki zajema krvne žile v možganih (npr. stenoza, tromboza, embolizem, krvavitev);
- kolagensko žilno bolezen (bolezenska stanja, ki povzročajo dolgotrajno vnetje veznih tkiv, tj. tkiv, ki povezujejo kosti, mišice in vezi);
- se zdravite z imunosupresivi (ki se uporabljajo za zmanjšanje imunskega odziva telesa), alopurinolom (ki se uporablja za znižanje ravni sečne kisline) ali prokainamidom (ki se uporablja za zdravljenje motenj srčnega ritma). V teh primerih lahko enalapril poveča tveganje za nizke ravni nevtrofilcev (nevtropenija), vrste belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam, zelo nizke ravni vrste belih krvnih celic, imenovanih granulociti (agranulocitoza), ki so pomembne za preprečevanje okužbe, nizke ravni trombocitov v krvi (trombocitopenija), ki lahko povzročijo krvavitev in podplutbe, ter nizke ravni rdečih krvnih celic (anemija), ki lahko povzročijo utrujenost in bledico (glejte poglavje 2 „Druga zdravila in zdravilo Aqumeldi“);
- ste kadar koli imeli alergijsko reakcijo na zaviralce ACE z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali grla s težavami s požiranjem ali dihanjem (angioedem). Angioedem se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Aqumeldi. Če se pojavijo simptomi, je treba zdravljenje z zdravilom Aqumeldi prekiniti in takoj poiskati zdravniško pomoč. Vedeti morate, da je tveganje za te vrste reakcij na zaviralce ACE (zdravila, ki delujejo kot zdravilo Aqumeldi) povečano pri temnopoltih bolnikih. Tveganje za angioedem se lahko poveča pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila (glejte poglavje 2 „Druga zdravila in zdravilo Aqumeldi“);
- imate težave z ledvicami (vključno s presaditvijo ledvic), sladkorno bolezen, dehidracijo, nenadno poslabšanje srčnega popuščanja, kopičenje kisline v telesu ali uporabljate diuretike (tablete za odvajanje vode), ki zadržujejo količino kalija v krvi (kot so spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), ali nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, ali zdravila, za katera je znano, da povečujejo raven kalija v krvi (kot so heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol). Te okoliščine lahko povzročijo visoke ravni kalija v krvi (hiperkaliemijo), kar lahko povzroči utrujenost, šibkost mišic, siljenje na bruhanje in motnje srčnega ritma. Vaš ali otrokov zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Aqumeldi ali redno preverjati količino kalija v krvi (glejte poglavje 2 „Druga zdravila in zdravilo Aqumeldi“);
- imate težave z ledvičnimi arterijami, saj lahko to poveča tveganje za nizek krvni tlak ali nepravilno delovanje ledvic;
- ste v zadnjem času močno bruhal ali ste imeli hudo drisko;
- imate sladkorno bolezen. Preveriti je treba, ali je raven glukoze v krvi nizka, zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Tudi količina kalija v krvi je lahko večja;
- se zdravite z dializo, saj bo morda treba odmerek zdravila Aqumeldi spremeniti;
- imate nizek krvni tlak (občasno se lahko pojavi omedlevica ali omotica, zlasti ko vstanete);

- vi ali vaš otrok jemljete katero koli od naslednjih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka: antagonisti receptorjev angiotenzina II (znani tudi kot sartani, na primer valsartan, telmisartan, irbesartan), saj lahko povečajo tveganje za nizek krvni tlak, visoko raven kalija v krvi in težave z ledvicami (glejte poglavje 2 „Druga zdravila in zdravilo Aquameldi“);
- je vaš otrok mlajši od enega meseca in ima težave z jetri ali zlatenico (porumenitev kože in očesnih beločnic);
- je vaš otrok mlajši od enega meseca, saj so zelo majhni otroci bolj izpostavljeni težavam z nizkim krvnim tlakom, ledvicami in visokim kalijem v krvi.

Zdravnik bo morda redno preverjal delovanje vaših ali otrokovih ledvic, krvni tlak in koncentracijo elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Če niste prepričani, ali se katera od zgornjih navedb nanaša na vas ali vašega otroka, se pred uporabo zdravila Aquameldi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če boste vi ali vaš otrok v kratkem vključeni v postopek zdravljenja

Zdravniku sporočite, da vi ali vaš otrok uporabljate zdravilo Aquameldi, če boste vključeni v katerega koli od naslednjih postopkov:

- kakršen koli kirurški poseg ali anestezijo (tudi pri zobozdravniku);
- desenzibilizacijo kot zdravljenjem alergije, na primer na čebelji ali osji strup (strup kože/krilcev);
- odstranjevanje holesterola iz krvi, ki se imenuje afereza LDL.

Če kaj od naštetega velja za vas ali vašega otroka, se pred postopkom posvetujte z zdravnikom ali zobozdravnikom.

Druga zdravila in zdravilo Aquameldi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To vključuje tudi zdravila rastlinskega izvora. Zdravnik bo morda moral spremeniti vaš ali otrokov odmerek in/ali sprejeti druge previdnostne ukrepe.

Jemanje zdravila Aquameldi skupaj z naslednjimi zdravili lahko vpliva na način delovanja zdravila Aquameldi ali navedenih zdravil ali lahko poveča tveganje za neželene učinke:

- **antihipertenzivi**, tj. zdravila za zniževanje krvnega tlaka (različne vrste so navedene v nadaljevanju):
 - o antagonisti receptorjev angiotenzina II, ki se včasih imenujejo sartani (npr. losartan, valsartan),
 - o aliskiren,
 - o antagonisti receptorjev beta (npr. atenolol, propranolol),
 - o diuretiki (zdravila, ki povečajo nastajanje urina) (npr. furosemid, klorotiazid),
 - o vazodilatatorji (zdravila za širjenje (dilatacijo) krvnih žil) (npr. nitroglicerina, izosorbid mononitrat),
 - o zaviralci neprilizina (npr. sakubitril, racekadotril).
 Pri uporabi teh zdravil se lahko poveča tveganje za angioedem (otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla s težavami pri požiranju ali dihanju) (glejte poglavje 2 „Ne uporabljajte zdravila Aquameldi, če ste vi ali vaš otrok“);
- **zdravila za zadrževanje kalija**, tj. zdravila za povečanje ravni kalija v krvi, ki lahko povzročijo previsoko raven kalija (različne vrste so navedene v nadaljevanju):
 - o prehranska dopolnila s kalijem in nadomestki soli,
 - o diuretiki, ki varčujejo s kalijem (zdravilo, ki poveča nastajanje urina) (npr. spironolakton, amilorid),
 - o antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. trimetoprim in kotrimoksazol),
 - o heparin, ki se uporablja za redčenje krvi in preprečevanje strdkov;
- **litij**, tj. zdravilo za zdravljenje depresije;

- **triciklični antidepresivi**, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije (npr. amitriptilin);
- **antipsihotiki**, tj. zdravila za zdravljenje težav z duševnim zdravjem;
- **zdravila proti kašlju in prehladu ter zdravila za zmanjševanje telesne mase** (npr. psevdofedrin, amfetamin);
- **zlato**, ki se uporablja za zdravljenje bolečine ali artritisa;
- **antidiabetiki, vključno z insulinom in vildagliptinom**, ki se uporabljajo za znižanje ravni sladkorja v krvi;
- **nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)**, tj. zdravila za zmanjševanje vnetja in lajšanje bolečine (različne vrste so navedene v nadaljevanju):
 - selektivni zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2, npr. ibuprofen),
 - acetilsalicilna kislina (aspirin);
- **zdravila za preprečevanje zavračanja presadkov**, ki se uporabljajo za preprečevanje zavračanja presajenih organov (npr. ciklosporin, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Če niste prepričani, ali se katera od zgornjih navedb nanaša na vas ali vašega otroka, se pred uporabo zdravila Aquameldi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Aquameldi skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Če vi ali vaš otrok jemljete zdravilo Aquameldi, ne bi smeli piti alkohola. Alkohol lahko povzroči prevelik padec krvnega tlaka in pri vas ali vašem otroku se lahko pojavijo omotica, vrtoglavost ali omedlevica.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če vi ali vaš otrok menite, da ste noseči ali bi lahko zanosili, morate o tem obvestiti zdravnika. Zdravnik vam bo običajno svetoval, da prenehate jemati zdravilo Aquameldi, preden zanosite ali takoj ko se izkaže, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila Aquameldi jemljete drugo zdravilo.

V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aquameldi ni priporočljiva, če nosečnost traja več kot tri mesece, pa zdravila ne smete jemati, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje otroku (glejte poglavje 2 „Ne uporabljajte zdravila Aquameldi, če ste vi ali vaš otrok“).

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in do en teden po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali nameravate dojit, in se pogovorite o prenehanju dojenja ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Aquameldi.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Aquameldi lahko pri vas ali vašem otroku povzroči zaspanost ali vpliva na zbranost in koordinacijo. To lahko vpliva na sposobnost opravljanja zahtevnih nalog, kot so vožnja, kolesarjenje in upravljanje strojev.

Zdravilo Aquameldi vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Aquameldi

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega ali otrokovega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vaš ali otrokov zdravnik vam bo svetoval odmerek, ki bo odvisen od vaše telesne mase ali telesne mase vašega otroka in vašega/otrokovega odziva na zdravljenje.

- Priporočeni začetni odmerek je do 2 mg v obliki enkratnega odmerka.
- Priporočeni vzdrževalni odmerek je od 1 mg do 20 mg enkrat na dan.

Otrokov zdravnik vam bo na podlagi otrokovega krvnega tlaka, ravni kalija v krvi in delovanja ledvic svetoval, kdaj povečati odmerek.

NAVODILA ZA UPORABO

Pred uporabo orodisperzibilnih tablet natančno preberite navodilo.

Zdravilo Aqumeldi se lahko jemlje samo peroralno. Zdravilo je orodisperzibilna tableta, kar pomeni, da se raztopi v ustih ali vodi. Tableta se lahko vzame s hrano ali brez hrane.

1. Zaradi majhnosti tablet uporabite žličko, priloženo pakiranju, da iz plastenke lažje zajamete potrebno število orodisperzibilnih tablet. Dotikanju tablet z rokami se čim bolj izogibajte.
2. Eno ali več orodisperzibilnih tablet položite na jezik ali v prostor med dlesnijo in licem (ustna votlina) ter počakajte, da se raztopijo.
3. Orodisperzibilnih tablet ne smete zdrobiti.

Če je odmerek, ki ga je predpisal zdravnik, manjši od 0,25 mg, ga lahko dosežete na naslednji način:

1. Eno 0,25-miligramsko orodisperzibilno tableto, ki jo je treba raztopiti, dajte v 10-mililitrsko peroralno brizgo.
2. V brizgo povlecite 10 ml sveže vode iz pipe (do oznake za 10 ml). Pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, je treba uporabiti sterilno vodo.
3. Brizgo previdno valjajte tri minute, dokler se orodisperzibilna tableta popolnoma ne raztopi.
4. S tem dobite koncentracijo enalapriljevega maleata 0,025-mg/ml.
5. 1 ml tako pripravljene raztopine vsebuje 0,025 mg enalapрила, 4 ml pa 0,1 mg enalapрила.
6. Potrebno količino disperzije je treba takoj dati bolniku; disperzije ne shranjujte v peroralni brizgi.

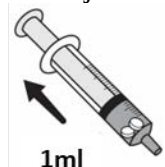
Če vi ali vaš otrok prejimate zdravilo s cevko za hranjenje, morate upoštevati naslednji postopek:

1. Odstranite bat iz brizge, ki jo uporabljate s cevko za hranjenje (brizga ni priložena), in stresite zahtevano število orodisperzibilnih tablet v cev brizge.

Opomba: v 1 ml vode hkrati lahko raztopite največ štiri orodisperzibilne tablete; da dosežete priporočeni odmerek, bo morda treba ponoviti naslednji postopek.



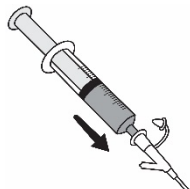
2. Ponovno namestite bat in povlecite 1 ml sveže vode iz pipe. Pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, je treba uporabiti sterilno vodo.



3. Brizgo zamašite in jo previdno povaljajte ali stresajte 3 minute, da se orodisperzibilne tablete raztopijo.



4. Odstranite pokrovček in dajte odmerek skozi cevko za hranjenje.



5. Po dajanju zdravila cevko za hranjenje splaknite z najmanj 3 ml vode.

Raztopino je treba vam ali vašemu otroku dati takoj. Ne shranjujte.

Ugotovljeno je, da so standardne cevke za hranjenje (poliuretan, polivinilklorid in silikon) primerne za dajanje tega zdravila.

Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Aquameldi, kot bi smeli

Ne jemljite zdravila, več kot vam je predpisal vaš ali otrokov zdravnik. Če ste vi ali vaš otrok zaužili več tablet, kot vam je predpisal zdravnik, se nemudoma obrnite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice ali svojega zdravnika. S seboj vzemite ovojnino zdravila.

Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerka so padec krvnega tlaka (znaki lahko vključujejo omotico ali vrtoglavost) in stanje skoraj popolnega pomanjkanja zavesti (stupor). Ostali simptomi lahko vključujejo močan in hiter srčni utrip, hiter pulz, tesnobo, kašelj, odpoved ledvic in hitro dihanje.

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Aquameldi

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Aquameldi, pozabljeni odmerek izpustite.

Naslednji odmerek vzemite kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo Aquameldi

Ne prenehajte jemati zdravila Aquameldi, razen če vam to svetuje vaš ali otrokov zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim ali otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri odraslih bolnikih so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih. Če se pri vas ali vašem otroku pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo in takoj poiščite zdravniško pomoč:

- otekanje ustnic, oči, ust ali grla, kar lahko povzroči težave z dihanjem ali požiranjem (angioedem) – pogosti;
- bolezni krvi, vključno s spremembami krvnih vrednosti, kot so manjše število belih in rdečih krvnih celic, nižja raven hemoglobina, manjše število trombocitov – občasni;

- srčni infarkt (morda zaradi zelo nizkega krvnega tlaka pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem, vključno z bolniki, ki imajo težave s pretokom krvi v srcu ali možganih) – občasni;
- možganska kap (morda zaradi zelo nizkega krvnega tlaka pri bolnikih z visokim tveganjem) – občasni;
- bolezni krvi (depresija kostnega mozga), vključno s spremembami krvnih vrednosti, kot so manjše število belih krvnih celic (nevtropenija), manjše število trombocitov (trombocitopenija), nižja raven hemoglobina, nižje ravni hematokrita, pancitopenija, agranulocitoza – redki;
- hude kožne reakcije z rdečico in luščenjem kože, mehurji ali odprtimi ranami (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) – redki;
- nenaden, nepričakovan izpuščaj ali pekoč občutek, rdeča koža ali luščenje kože – redki;
- kostni mozeg preneha proizvajati nove krvne celice, kar povzroča utrujenost, zmanjšano sposobnost za boj proti okužbam in nenadzorovane krvavitve (aplastična anemija) – redki;
- vnetje jeter, bolezen jeter, povečanje vrednosti jetrnih encimov ali bilirubina (izmerjena s preiskavo), zlatenica (porumenelost kože in/ali oči) – redki.

Neželeni učinki, ugotovljeni pri otrocih, ki so jemali zdravilo Aquameldi za zdravljenje srčnega popuščanja:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- omotica, nizek krvni tlak (posturalna omotica);
- kašelj;
- bruhanje;
- visoke ravni kalija (hiperkaliemija), izmerjene v krvi;
- rahlo povečanje količine beljakovine albumin v urinu (mikroalbuminurija).

Ob začetku jemanja zdravila Aquameldi se lahko vi ali vaš otrok počutite omotični. To je zaradi znižanja krvnega tlaka. Če se to zgodi, vam bo pomagalo, če ležete. Posvetujte se s svojim ali otrokovim zdravnikom.

Drugi možni neželeni učinki, ugotovljeni pri odraslih, ki jemljejo enalapril, so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- omotica;
- občutek šibkosti (astenija);
- siljenje na bruhanje (navzea);
- zamegljen vid;
- kašelj.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- driska;
- bolečine v trebuhu;
- bruhanje;
- izpuščaj;
- glavobol;
- omedlevica;
- nizek krvni tlak;
- spremembe srčnega ritma;
- hiter srčni utrip;
- angina pectoris;
- bolečina v prsnem košu;
- utrujenost (izčrpanost);
- depresija;
- povišana raven kalija (hiperkaliemija), izmerjena s krvnimi preiskavami;
- zvišane ravni kreatinina (zvišana vrednost serumskega kreatinina), izmerjene s krvnimi preiskavami;
- nenormalna izguba albumina v urinu (mikroalbuminurija), izmerjena pri preiskavah urina;

- spremenjeno okušanje;
- zasoplost (dispneja).

Občasni (pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- prebavne motnje;
- zaprtje;
- izguba apetita (anoreksija);
- počasen pretok hrane skozi črevesje;
- vnetje trebušne slinavke;
- razdražen želodec;
- suha usta;
- razjeda;
- oslajeno delovanje ledvic;
- odpoved ledvic;
- izcedek iz nosu;
- hripavost;
- boleče žrelo;
- hiter ali neenakomeren srčni utrip (palpitacije);
- čezmerna razgradnja rdečih krvnih celic, ki povzroča utrujenost in bledico (hemolitična anemija);
- zmedenost;
- težave s spanjem;
- zaspanost;
- živčnost;
- občutek mravljinčenja ali omrtvičenja;
- občutek vrtenja (vrtoglavica);
- zvonjenje v ušesih (tinitus);
- astma;
- z astmo povezano stiskanje v prsnem košu (bronhospazem);
- povečano znojenje;
- srbenje;
- koprivnica;
- izpadanje las;
- mišični krči;
- pordevanje;
- nizek krvni tlak ob vstajanju (posturalna hipotenzija);
- splošno slabo počutje;
- povišana telesna temperatura;
- erektilna disfunkcija (impotenca);
- visoka raven beljakovin v urinu (izmerjena s preiskavo);
- nizka raven sladkorja v krvi;
- nizka raven natrija (hiponatriemija), izmerjena v krvi;
- visoka raven sečnine v krvi, izmerjena v krvi.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- s tekočino napolnjene bulice na koži (pemfigus);
- odpoved jeter;
- holestaza (težave z pretokom žolča);
- zvišane vrednosti jetrnih encimov;
- Raynaudov pojav, pri katerem lahko roke in stopala zaradi nizkega pretoka krvi postanejo zelo mrzle in blede;
- avtoimunske bolezni;
- nenavadne sanje;
- težave s spanjem;
- kopičenje tekočine ali drugih snovi v pljučih (ugotovljeno z rentgenskim slikanjem);
- vnetje nosu;

- vnetje pljuč, ki ga povzroča kopičenje krvnih celic in povzroči težave pri dihanju (eozinofilna pljučnica);
- vnetje ust (stomatitis);
- vnetje jezika (glositis);
- rane v ustih (aftozne razjede);
- manjša količina proizvedenega urina;
- bolezni kože zaradi alergijske reakcije ali okužbe (multiformni eritem);
- povečane dojke pri moških;
- otekle bezgavke na vratu, pazduhi ali dimljah;
- otekanje rok, stopal ali gležnjev.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- otekanje črevesja (intestinalni angioedem).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- čezmerno nastajanje antidiuretičnega hormona, tj. hormona, ki ledvicam pomaga nadzorovati količino vode, ki jo telo izgubi z urinom, kar povzroči zastajanje tekočine in s tem šibkost, utrujenost ali zmedenost (sindrom nepravilnega izločanja antidiuretičnega hormona – SIADH);
- hude kožne reakcije. Poročali so o kompleksu simptomov, ki lahko vključuje nekatere ali vse od naslednjih simptomov: povišana telesna temperatura, vnetje krvnih žil (serozitis/vaskulitis), bolečine v mišicah (mialgija/miozitis), bolečine v sklepih (artralgija/artritis). Lahko se pojavijo izpuščaj, občutljivost na sončno svetlobo in UV-sevanje ali drugi kožni pojavi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če vi ali vaš otrok opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte s svojim ali otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aqumeldi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aqumeldi

- Učinkovina je enalapriljev maleat.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi so): manitol (E421), krospovidon, polivinilacetat, povidon, natrijev lavrilsulfat (glejte poglavje 2 „Zdravilo Aqumeldi vsebuje natrij“), natrijev stearilfumarat, koloidni brezvodni silicijev dioksid – (samo pri 0,25-mg orodisperzibilnih tabletah), rumeni železov oksid (E172) – (samo pri 1-mg orodisperzibilnih tabletah)

Izgled zdravila Aqumeldi in vsebina pakiranja

Aqumeldi 0,25 mg orodisperzibilne tablete so bele, okrogle, bikonveksne tablete premera 2 mm.

Aqumeldi 1 mg orodisperzibilne tablete so rumenkaste do rumene, okrogle, bikonveksne tablete premera 2 mm.

Oboje so na voljo v plastenki s plastično zaporko, ki je varna za otroke in so na njej vidni znaki odpiranja, v kartonski škatli. Ena škatla vsebuje eno plastenko in eno modro žličko.

Na voljo so pakiranja po 0,25 mg ali 1 mg po 50, 100 ali 200 orodisperzibilnih tablet na plastenko. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Ko plastenko prvič odprete, je treba prelomiti pečat:

- Z eno roko trdno držite plastenko.
- Z drugo roko med obračanjem zaporko v nasprotni smeri urnega kazalca čvrsto pritisnite navzdol.
- Nadaljujte z obračanjem, dokler se pečat ne prelomi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>
