

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 0,25 mg Enalaprilmaleat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Weiß, runde, bikonvexe Schmelztabletten mit einem Durchmesser von 2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AQUMELDI wird angewendet zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AQUMELDI sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz erfahren ist.

Dosierung

Anfangs-/Testdosis

0,01 bis 0,04 mg/kg (max. 2 mg) als eine einzige Anfangsdosis.

- Vor Gabe einer Testdosis sollten der Blutdruck und die Nierenfunktion überprüft werden. Wenn der Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt oder das Kreatinin über dem normalen Altersgrenzwert liegt, sollte Enalapril nicht angewendet werden.
- Die Testdosis sollte bei weniger stabilen Patienten und bei Säuglingen im Alter von < 30 Tagen am unteren Ende des Bereichs liegen.
- Der Blutdruck sollte während 1 bis 2 Stunden nach der Anfangsdosis in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt, sollte die Behandlung mit Enalapril abgebrochen und eine geeignete klinische Behandlung eingeleitet werden.

Ziel-/Erhaltungsdosis

0,15 bis 0,3 mg/kg (max. 20 mg) pro Tag in einer oder in zwei getrennten Dosen 8 Stunden nach der Testdosis.

Die Dosis sollte je nach Blutdruck, Serumkreatinin und Kaliumveränderungen individuell angepasst werden.

- Wenn der systolische Blutdruck größer oder gleich dem 5. Perzentil ist und das Serumkreatinin nicht mehr als das 1,5-Fache des Ausgangswerts beträgt, ist eine Erhöhung der Enalapril-Dosis in Betracht zu ziehen.

- Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin mehr als das 2-Fache des Ausgangswerts beträgt, sollte Enalapril abgesetzt werden.
- Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin zwischen dem 1,5-Fachen und dem 2-Fachen des Ausgangswerts liegt, sollte die Dosis von Enalapril reduziert werden.
- Wenn der systolische Blutdruck über dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin mehr als das 2-Fache des Ausgangswerts beträgt, sollte die Dosis von Enalapril herabtitriert werden.
- Wenn der systolische Blutdruck größer als oder gleich dem 5. Perzentil ist und das Serumkreatinin zwischen dem 1,5-Fachen und dem 2-Fachen des Ausgangswerts liegt, sollte die Anwendung von Enalapril mit derselben Dosis fortgesetzt werden.

Wenn der Kaliumspiegel zu einem beliebigen Zeitpunkt $\geq 5,5$ mmol/l beträgt, ist die Behandlung mit Enalapril zu unterbrechen. Sobald die Hyperkaliämie abgeklungen ist, fahren Sie mit Enalapril mit derselben oder einer niedrigeren Dosis fort. Wenn eine Hyperkaliämie erneut auftritt, wiederholen Sie die oben genannte Vorgehensweise und beginnen Sie mit einer niedrigeren Dosis. Wenn der Kaliumspiegel trotz mehrfacher Dosisverringering wiederholt über 5,5 mmol/l liegt, ist Enalapril abzusetzen.

Wenn eine Dosis von AQUMELDI versäumt wird, sollte die nächste Dosis wie gewohnt angewendet werden. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn eine vorherige Dosis vergessen wurde.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):

- Enalapril ist bei Kindern und Jugendlichen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 30 ml/min/1,73 m² kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m²: Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- GFR ≥ 30 - < 50 ml/min/1,73 m²: Beginnen Sie mit 50 % der Einzeldosis und geben Sie eine Dosis in Abständen von 12 Stunden.
- Bei Dialyse: Beginnen Sie mit 25 % der normalen Einzeldosis und geben Sie eine Dosis in Abständen von 12 Stunden.

Die Dosis sollte in Abhängigkeit von der Wirkung auf die höchstmögliche verträgliche Dosis erhöht werden. Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten sollten die Kreatinin- und Kaliumkonzentrationen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung und anschließend mindestens einmal jährlich überprüft werden.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörung vor. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet. Diese Kinder und Jugendlichen sollten jedoch nur unter strenger Überwachung mit Enalapril behandelt werden. Die Behandlung von Kindern unter einem Alter von einem Monat mit Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder im Alter von unter 30 Tagen

Die Behandlung von Säuglingen im Alter von unter 30 Tagen sollte nur mit strenger Überwachung, einschließlich Blutdruck, Serumkaliumspiegel und Nierenfunktion, erfolgen.

Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen. Auf die Zunge oder in die Wangentasche legen und auflösen lassen.

AQUMELDI kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Hinweise zur Gabe von Anfangsdosen < 0,25 mg und im Falle einer Gabe über eine Magensonde, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer, ACEi).
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie.
- Erblisches oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von AQUMELDI mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Kombination mit Sacubitril/Valsartan (ein Arzneimittel, das einen Neprilysin-Inhibitor enthält) aufgrund des erhöhten Risikos von für ein Angioödem. AQUMELDI darf nicht innerhalb von 36 Stunden vor oder nach dem Wechsel zu oder von Sacubitril/Valsartan angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Kinder und Jugendliche mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz – wurden symptomatische Hypotonien beobachtet. Insbesondere Patienten mit schweren Graden der Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von AQUMELDI und/oder des Diuretikums neu eingestellt wird. Ähnlich ist auch bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Insult führen könnte.

Bei manchen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann der systemische Blutdruck durch die Anwendung von AQUMELDI noch weiter absinken. Diese nicht unerwartete Wirkung ist normalerweise kein Grund, das Arzneimittel abzusetzen. Wird der Blutdruckabfall symptomatisch, kann es notwendig werden, die Dosis von AQUMELDI zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder AQUMELDI abzusetzen.

Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumenssubstitution normalisiert hat.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollten wie alle Vasodilatoren bei Patienten mit einer linksventrikulären Klappenobstruktion und Ausflussbehinderung mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei kardiogenem Schock und hämodynamisch deutlicher Ausflussbehinderung sollte ihre Anwendung vermieden werden.

Nierenfunktionsstörung

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrunde liegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung kam es zu einer Erhöhung des Harnstoff- und Kreatininspiegels im Blut, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum angewendet wurde. Es kann eine Verringerung der Enalapril-Dosis und/oder ein Absetzen des Diuretikums erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrunde liegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe „Renovaskuläre Hypertonie“ unten).

Renovaskuläre Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit beidseitiger Stenose der Nierenarterie oder Stenose der Arterie zu einer einzelnen funktionierenden Niere mit ACE-Hemmern behandelt werden. Es kann ein Verlust der Nierenfunktion mit nur leichten Veränderungen des Kreatininspiegels im Serum auftreten. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen, vorsichtiger Titration und Überwachung der Nierenfunktion einzuleiten.

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von AQUMELDI bei Patienten vor, die vor Kurzem eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Behandlung mit AQUMELDI wird daher nicht empfohlen.

Leberversagen

In seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischer Gelbsucht oder Hepatitis beginnt und zu fulminanter Lebernekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die ACE-Hemmer erhalten und Gelbsucht oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden.

Neutropenie/Agranulozytose

Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril sollte bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, wird eine regelmäßige Überwachung der Anzahl der Leukozytenzahl empfohlen, und die Patienten sind anzuweisen, alle Anzeichen einer Infektion zu melden.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, behandelt wurden, wurde über Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Dies kann während der Behandlung zu jeder Zeit auftreten. In solchen Fällen muss AQUMELDI unverzüglich abgesetzt werden, und es sollte eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung des Patienten sicherzustellen. Auch in Fällen, in denen nur eine Schwellung der Zunge ohne Atemnot auftritt, sollten die Patienten

gegebenenfalls länger beobachtet werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Corticosteroiden unzureichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle aufgrund von Angioödem mit Beteiligung des Kehlkopfes oder der Zunge berichtet. Bei Patienten mit Beteiligung der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfes ist mit einer Atemwegsobstruktion zu rechnen, insbesondere bei Patienten mit einer Operation der Atemwege in der Anamnese. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, so dass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe von 0,3 ml – 0,5 ml Adrenalin [1:1.000 verdünnt]) und/oder sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Bei Patienten afrikanisch/afroamerikanischer Herkunft, die ACE-Hemmer erhielten, wurde im Vergleich zu Patienten anderer ethnischer Herkunft eine höhere Inzidenz von Angioödem berichtet.

Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht mit einer Therapie mit ACE-Hemmern in Zusammenhang steht, können während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer einem erhöhten Risiko, ein Angioödem zu entwickeln, ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Beginn der Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen, ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit ACE-Hemmern und Neprilysin-Inhibitoren erhalten (z. B. Sacubitril, Racecadotril), besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte
Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbricht

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbricht.

Hämodialyse-Patienten

Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z. B. AN 69®) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist daher entweder eine andere Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Substanzklasse zu verwenden.

Hypoglykämie

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten bei Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie angewiesen werden, auf Hypoglykämien zu achten, insbesondere im ersten Monat der kombinierten Therapie (siehe Abschnitt 4.5).

Husten

Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistent und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte in der Differenzialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

Operation/Anästhesie

Bei Patienten, die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, hemmt Enalapril als Reaktion auf die kompensatorische Reninsekretion die Bildung von Angiotensin II. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypotonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden.

Hyperkaliämie

Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration wurde bei manchen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie schließen ein: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse - insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und eine gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie eine gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin, Trimethoprim-haltige Präparate wie etwa Cotrimoxazol). Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzsubstituten oder anderen Arzneimitteln, die das Serum-Kalium erhöhen können, kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Kaliumanstieg führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal auch letale Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung von Enalapril mit einer der o. g. Substanzen angezeigt, sollte diese mit Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung der Serum-Kalium-Werte erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Die Kombination von Lithium und Enalapril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit ACE-Hemmern sollte während der Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Therapie mit einem ACE-Hemmer nicht als unbedingt notwendig angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative Behandlungen mit einem nachgewiesenen Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern

unverzöglich beendet und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer ist Enalapril bei der Senkung des Blutdrucks bei Personen afrikanischer/afroamerikanischer Herkunft offenbar weniger wirksam als bei Personen anderer ethnischer Herkunft, vermutlich weil bei der afrikanischen/afroamerikanischen Population mit Hypertonie häufig ein niedriger Plasma-Renin-Spiegel vorliegt.

Kinder und Jugendliche

AQUMELDI wird bei Kindern für andere Indikationen als Herzinsuffizienz nicht empfohlen. Bei Kindern unter einem Alter von 1 Monat ist Vorsicht geboten, da sie sehr empfindlich auf das Arzneimittel reagieren können. Es liegen kaum Daten zur Anwendung von AQUMELDI bei Kindern unter einem Alter von 1 Monat in den klinischen Studien vor (n = 4). Jegliche Anzeichen von unerwünschten Ereignissen und die Elektrolyte sollten engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit bereits bestehenden Lebererkrankungen liegen keine Daten vor. Daher sollten Kinder und Jugendliche mit bereits bestehenden Lebererkrankungen nur unter strenger Überwachung mit Enalapril behandelt werden. Die Behandlung von Kindern unter einem Alter von 1 Monat mit Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit AQUMELDI bei der erwachsenen oder pädiatrischen Bevölkerungsgruppe durchgeführt. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Enalapril wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS)

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum erhöhen können

ACE-Hemmer mindern Kaliumverlust durch Diuretika. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum erhöhen können (z. B. Heparin, Trimethoprim-enthaltende Arzneimittel wie Cotrimoxazol), können zu einem signifikanten Anstieg des Kaliumspiegels im Serum führen. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und einem der oben genannten Mittel als angemessen erachtet wird, sollte bei der Anwendung mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung des Kaliumspiegels im Serum vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika)

Eine Vorbehandlung mit hochdosierten Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Enalapril zu Volumenmangel und zum Risiko einer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Die blutdrucksenkenden Wirkungen können durch Absetzen des Diuretikums, einem Ausgleich des Volumenmangels bzw. Gabe von Salz oder durch die Einleitung der Therapie mit Enalapril in niedriger Dosierung vermindert werden.

Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril verstärken. Auch die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serum-Lithium-Konzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serum-Lithium-Konzentrationen sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Neuroleptika mit ACE-Inhibitoren kann zu einer verstärkten Senkung des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2(Cox-2)-Hemmer

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2(Cox-2)-Hemmer, können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva verringern. Daher kann die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder ACE-Hemmern durch NSAR, einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, abgeschwächt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR (einschließlich COX-2-Hemmern) und Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder ACE-Inhibitoren übt eine additive Wirkung auf den Anstieg des Kaliumspiegels im Serum aus und kann so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Dies ist gewöhnlich reversibel. In seltenen Fällen kann akutes Nierenversagen auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren Patienten oder Patienten mit Volumenmangel, einschließlich Patienten unter diuretischer Therapie). Daher sollte die Kombination bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und die Überwachung der Nierenfunktion nach der Einleitung der gemeinsamen Therapie sowie danach in regelmäßigen Abständen ist in Erwägung zu ziehen.

Gold

Nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Gesichtsrötung (Flush), Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die unter einer Therapie mit Goldinjektionslösungen (Natriumaurothiomalat) gleichzeitig ACE-Hemmer einschließlich Enalapril erhielten.

mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren

Bei Patienten, die gleichzeitig eine mTOR-Inhibitor-Therapie (z. B. Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus) erhalten, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).

Neprilysin-Inhibitoren

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit ACE-Hemmern und Neprilysin-Inhibitoren erhalten (z. B. Sacubitril, Racecadotril), besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödem (siehe Abschnitt 4.4). Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die antihypertensiven Wirkungen von ACE-Hemmern verringern.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, so dass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Beta-Blocker

Enalapril kann problemlos gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in zur kardiovaskulären Prophylaxe geeigneten Dosierungen), Thrombolytika und Beta-Blockern angewendet werden.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erfahrungen am Menschen zeigen, dass eine Anwendung von ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, während der Schwangerschaft zu angeborenen Fehlbildungen (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Ossifikation des Schädels, Kontrakturen der Gliedmaßen, kraniofaziale Deformationen und hypoplastische Lungenentwicklung) und neonataler Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) führt.

AQUMELDI ist während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert und wird im ersten Trimester nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einer Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Es sind mütterliche Oligohydramnien aufgetreten, die vermutlich eine verminderte fetale Nierenfunktion darstellen und zu Kontrakturen der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformationen und hypoplastischer Lungenentwicklung führen können. Sollte es nach dem zweiten Trimester der Schwangerschaft zu einer Exposition gegenüber ACE-Hemmern gekommen sein, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

AQUMELDI und seine Metaboliten werden in die Muttermilch in solchem Ausmaß ausgeschieden, dass Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge nicht ausgeschlossen werden können (siehe Abschnitt 5.2).

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit AQUMELDI verzichtet werden soll / die Behandlung mit AQUMELDI zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Daten über die Auswirkungen von Enalapril auf die Fertilität beim Menschen liegen nicht vor. Bei Ratten wurden im Zusammenhang mit der Enalapril-Behandlung keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AQUMELDI hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es können Schwindel oder Müdigkeit auftreten, die sich auf das Konzentrations- und Koordinationsvermögen auswirken können. Dadurch kann die Fähigkeit zu qualifizierten Aufgaben, wie z. B. dem Führen von Fahrzeugen, Fahrradfahren oder Bedienen von Maschinen, beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofil

Die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen bei Kindern waren Husten (5,7 %), Erbrechen (3,1 %), Mikroalbuminurie (3,1 %), Hyperkaliämie (2,9 %), Hypotonie (1,4 %) und orthostatischer Schwindel (1,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Kinder

Die in Tabelle 1 aufgeführte Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus den klinischen Studien bei Kindern abgeleitet, die wegen Herzinsuffizienz AQUMELDI erhielten. Insgesamt erhielten 86 Kinder in diesen Studien Enalapril über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr; daher sind die Daten begrenzt.

Die Nebenwirkungen werden nachstehend nach der Systemorganklasse (SOC) und nach Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt sind und die folgenden Definitionen gelten: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der

verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Liste der Nebenwirkungen bei Kindern mit Herzinsuffizienz.

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Orthostatischer Schwindel	Häufig
Gefäßerkrankungen	
Hypotonie	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Häufig
Untersuchungen	
Hyperkaliämie	Häufig
Mikroalbuminurie	Häufig

Erwachsene

Enalapril-Tabletten wurden in Bezug auf die Sicherheit bei mehr als 10 000 erwachsenen Patienten und in kontrollierten klinischen Studien mit 2 314 hypertensiven Patienten und 363 Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht. Die Nebenwirkungen und die Häufigkeit bei Erwachsenen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Auflistung der Nebenwirkungen in der erwachsenen Population

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Aplastische Anämie	Gelegentlich
Hämolytische Anämie	Gelegentlich
Anämie	Gelegentlich
Knochenmarkdepression	Selten
Neutropenie	Selten
Agranulozytose	Selten
Panzytopenie	Selten
Thrombozytopenie	Selten
Lymphadenopathie	Selten
Hämoglobin erniedrigt	Selten
Hämatokrit erniedrigt	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	
Angioödem	Häufig
Autoimmunerkrankungen	Selten
Endokrine Erkrankungen	
Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	
Depression	Häufig
Verwirrung	Gelegentlich
Nervosität	Gelegentlich
Schlaflosigkeit	Gelegentlich
Abnormale Träume	Selten
Schlafstörungen	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindelgefühl	Sehr häufig

Nebenwirkung	Häufigkeit
Kopfschmerzen	Häufig
Ohnmacht	Häufig
Geschmacksänderung	Häufig
Parästhesie	Gelegentlich
Somnolenz	Gelegentlich
Vertigo (Schwindel)	Gelegentlich
Augenerkrankungen	
Verschwommenes Sehen	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Tinnitus	Gelegentlich
Herzerkrankungen	
Schmerzen im Brustkorb	Häufig
Rhythmusstörungen	Häufig
Angina pectoris	Häufig
Tachykardie	Häufig
Myokardinfarkt	Gelegentlich
Schlaganfall	Gelegentlich
Palpitationen	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	
Hypotonie	Häufig
orthostatische Hypotonie	Gelegentlich
Erröten (Flush)	Gelegentlich
Raynaud-Syndrom	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	Sehr häufig
Dyspnoe	Häufig
Asthma	Gelegentlich
Bronchospasmus	Gelegentlich
Halsschmerzen	Gelegentlich
Rhinorrhoe	Gelegentlich
Heiserkeit	Gelegentlich
Pulmonale Infiltrate	Selten
Allergische Alveolitis	Selten
Eosinophile Pneumonie	Selten
Rhinitis	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Sehr häufig
Diarrhö	Häufig
Abdominalschmerz	Häufig
Erbrechen	Häufig
Ileus	Gelegentlich
Pankreatitis	Gelegentlich
Peptisches Ulkus	Gelegentlich
Obstipation	Gelegentlich
Anorexie	Gelegentlich
Magenreizung	Gelegentlich
Dyspepsie	Gelegentlich
Mundtrockenheit	Gelegentlich
Stomatitis	Selten
Aphthöse Ulzeration	Selten
Glossitis	Selten
Intestinales Angioödem	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	

Nebenwirkung	Häufigkeit
Leberversagen	Selten
Cholestase	Selten
Hepatitis	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Ausschlag	Häufig
Pruritus	Gelegentlich
Diaphoresis	Gelegentlich
Alopezie	Gelegentlich
Erythema multiforme	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Selten
Exfoliative Dermatitis	Selten
Toxische epidermale Nekrolyse	Selten
Pemphigus	Selten
Erythrodermie	Selten
Schwerwiegende Hautreaktionen*	Nicht bekannt
Überempfindlichkeitsreaktionen	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nierenfunktionsstörungen	Gelegentlich
Nierenversagen	Gelegentlich
Proteinurie	Gelegentlich
Oligurie	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Impotenz	Gelegentlich
Gynäkomastie	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Asthenie	Sehr häufig
Ermüdung	Häufig
Fieber	Gelegentlich
Unwohlsein	Gelegentlich
Untersuchungen	
Hyperkaliämie	Häufig
Mikroalbuminurie	Häufig
Erhöhtes Kreatinin im Serum	Häufig
Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich
Hyponatriämie	Gelegentlich
Leberenzyme erhöht	Selten
Bilirubin im Serum erhöht	Selten

* Es wurde über einen Symptomkomplex berichtet, der einige oder alle der folgenden Symptome umfassen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, ANA-Titer positiv, BSG erhöht, Eosinophilie und Leukozytose. Es können Ausschlag, Lichtempfindlichkeit oder andere dermatologische Manifestationen auftreten.

Kinder und Jugendliche

Blutdruck und Herzfrequenz

Nach der ersten Aufnahme von AQUMELDI wurden während des Beobachtungszeitraums von 8 Stunden keine Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz bei naiven oder mit ACEi vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz berichtet. In den ersten acht Wochen der Behandlung änderten sich die Mittelwerte des Blutdrucks im Laufe der Zeit nicht. Derselbe Trend wurde bei der Herzfrequenz beobachtet. Der mittlere arterielle Druck (MAP), der auf dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck basiert, erhöhte sich in allen Altersgruppen über die Dauer des

folgenden 10-monatigen Studienzeitraums, mit Ausnahme von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten, bei denen ein geringfügiger Rückgang zu verzeichnen war.

Nierensicherheitsparameter

Während der 12-monatigen Studien-Behandlungsphase lagen Serumkreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), die GFR und die Kaliumspiegel im Allgemeinen im Normalbereich und waren bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz konstant. Der einzige Unterschied besteht bei Kindern im Alter von der Geburt bis zu 3 Monaten, bei denen die BUN-Werte am Ende der Studie deutlich höher waren als zu Beginn, Mittelwert (\pm Standardabweichung (SD)) 4,4 (\pm 1,8) gegenüber 2,8 (\pm 1,4), $p=0,0001$). Bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz wurde bei einem Patienten mit dilatierte Kardiomyopathie bei der 1. Untersuchung in der Studie über Mikroalbuminurie berichtet. Da dieser Patient die Studie vorzeitig abgebrochen hat und zur Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stand, liegen nur begrenzte Daten vor. Bei drei anderen Fällen wurde vereinzelt Mikroalbuminurie beobachtet, bei anderen Besuchen lag das Mikroalbumin aber im Normalbereich. Für die übrigen Patienten waren die Werte in allen Altersgruppen während der gesamten Studie unverändert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zu Überdosierungen bei Erwachsenen vor, und es gibt keine spezifischen Daten für Kinder. Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet. Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufversagen, Elektrolytverluste, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten.

Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200fache höhere Serumkonzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.

Zur Behandlung einer Überdosierung wird eine intravenöse Infusion von Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamininfusion in Erwägung gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sollten Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat getroffen werden (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, ACE-Hemmer, rein, ATC-Code: C09AA02.

Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Derivat von zwei Aminosäuren, L-Alanin und L-Prolin.

Wirkmechanismus

Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS)

Nach oraler Gabe bei Erwachsenen wird Enalapril über die hepatische CES 1 zu dem wirksamen Metaboliten Enalaprilat hydrolysiert, der als ACE-Hemmer wirkt. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-Dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach Resorption wird Enalaprilmaleat zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme von Angiotensin II im Plasma. Dies führt zu einer erhöhten Plasmapreninaktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und einer Abnahme der Aldosteronsekretion. Der blutdrucksenkende Mechanismus von Enalapril wird daher in erster Linie auf die Hemmung des RAAS zurückgeführt. Allerdings ist ACE mit der Kininase II identisch, sodass Enalapril seine Wirkungen auch entfalten könnte, indem es den Abbau von Bradykinin, einem starken Vasodepressor-Peptid, blockiert. Es bestehen weiterhin Fragen hinsichtlich der unterschiedlichen Auswirkungen der ACE-Hemmung auf die RAA-Achse in Abhängigkeit von der jeweiligen pädiatrischen Altersspanne.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die explorative Pharmakodynamik für natriuretische Peptide im Gehirn (Nt-proBNP), die fraktionelle Verkürzung und RAAS in Verbindung mit Enalapril-Schmelztabletten bei Kindern mit Herzinsuffizienz wurden in zwei klinischen Studien untersucht: 32 Kinder im Alter von 1 Monat bis < 12 Jahren mit Herzinsuffizienz aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) (WP08) und 70 Kinder im Alter von der Geburt bis zu 6 Jahren mit Herzinsuffizienz aufgrund einer kongenitalen Herzerkrankung (CHD) (WP09). Durchschnittsalter 555 Tage, mittleres Körpergewicht 8,92 kg und mittlere Körpergröße 74,01 cm. 46 % waren weiblich und 54 % männlich. Die Ergebnisse sind nachstehend aufgeführt.

Bei Kindern mit DCM änderten sich die Nt-proBNP-Medianwerte (Spanne) nicht (32 (5 bis 1 777) pmol/l zu Beginn, 35 (3 bis 1 302) pmol/l ($p = ns$) am Ende der Studie). Nur 10 % der Patienten in dieser Kohorte waren ACEi-naiv. Bei Kindern mit CHD waren die Nt-proBNP-Spiegel am Ende der Studie niedriger als zu Beginn der Studie. Der mediane Nt-proBNP-Wert betrug zu Beginn der Studie 171 (1 bis 2 789) pmol/l und am Ende 73 (5 bis 2 165) pmol/l ($p = ns$). In dieser Kohorte waren 44 % der Patienten naiv bezüglich der ACEi-Behandlung.

Bei Patienten mit DCM stiegen die Mittelwerte (\pm SD) der Echokardiographie (fraktionelle Verkürzung) geringfügig, jedoch bei allen Patienten signifikant von 22,3 % (SD 7,3) auf 25,1 % (SD 7,8) ($p < 0,05$, t-Test) an, was eine Verbesserung des Herzzustands der Patienten in allen Altersgruppen widerspiegelt. Bei Patienten mit CHD blieb die fraktionelle Verkürzung während des Studienzeitraums nahezu gleich. Die Mittelwerte (\pm SD) beim Screening und am Ende der Studienuntersuchungen betragen 38,7 % (SD 8,6) bzw. 38,5 % (SD 6,2).

In Bezug auf die Wirkungen auf das RAAS ist festzustellen, dass Renin, die Plasma-Renin-Aktivität und Angiotensin I alle am Ende der beiden Studien im Vergleich zu den Werten vor Studienbeginn zunahmten. Die Aldosteron-Konzentrationen waren 4 Stunden nach der Gabe von Enalapril-Schmelztabletten sowie am Ende der Studie gesunken. Es ist unwahrscheinlich, dass die beobachteten Veränderungen eine Folge des natürlichen Krankheitsverlaufs oder reifungsabhängiger Veränderungen des RAAS-Systems waren. Ein vergleichbarer Trend bei den vier Parametern des RAAS-Systems wurde in ACEi-naiven und ACEi-vorbehandelten Kohorten beobachtet, mit den größten Unterschieden zu den Werten vor Studienbeginn. Die beobachteten Veränderungen der Marker des RAAS während der Behandlung mit Enalapril-Schmelztabletten liegen innerhalb des erwarteten Musters der ACE-Hemmung.

Es liegen nur wenig Daten zur Anwendung von AQUMELDI bei Kindern unter einem Alter von 1 Monat aus den klinischen Studien vor ($n=4$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Enalapril wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen innerhalb einer Stunde erreicht werden. Nach oraler Einnahme von Enalapril in Tablettenform beträgt die Resorption ungefähr 60 %, basierend auf der Wiederfindungsrate im Urin. Enalapril wird rasch weitgehend zu Enalaprilat hydrolysiert, einem potenten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer.

Es wird davon ausgegangen, dass die Aufnahme von AQUMELDI-Schmelztabletten durch Lebensmittel nicht beeinträchtigt wird.

Verteilung

Wie für Erwachsene beschrieben, liegt die Bindung von Enalaprilat an humane Plasmaproteine über den therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich bei höchstens 60 %. Bei Erwachsenen betrug das Verteilungsvolumen (V/F) von Enalapril aus AQUMELDI 93,15 l (SD 33,23 l).

Biotransformation

Außer der Konversion zu Enalaprilat liegen keine weiteren Hinweise für eine signifikante Verstoffwechslung von Enalapril vor.

Elimination

Die Ausscheidung von Enalaprilat erfolgt in erster Linie über die Nieren. Bei Erwachsenen wurden nach einer oralen Einzeldosis von Enalapril (10 mg) 18 % der angewendeten Dosis im Urin und 6 % in den Fäzes als unverändertes Enalapril gefunden, verglichen mit 43 % von Enalaprilat im Urin und 27 % in den Fäzes. Die Eliminationskinetik von Enalaprilat ist biphasisch, wobei eine initiale Phase die renale Filtration (Eliminationshalbwertszeit 2 bis 6 Stunden) widerspiegelt und eine nachfolgende verlängerte Phase (terminale Eliminationshalbwertszeit 36 Stunden), von der angenommen wird, dass sie das Gleichgewicht der Bindung an die ACE-Enzyme darstellt.

Steady-State-Konzentrationen von Enalaprilat werden nach 3 oder 4 Dosen Enalapril erreicht. Die Hauptbestandteile im Urin sind Enalaprilat, das etwa 40 % der Dosis ausmacht, und intaktes Enalapril (etwa 20 %). Die Eliminationshalbwertszeit für Enalapril aus AQUMELDI bei Erwachsenen betrug 0,77 h (SD 0,11 h) und die orale Clearance (CL/F) 87,54 l/h (SD 33,45 l/h).

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Enalapril- und Enalaprilatexposition sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40-60 ml/min) war die Steady-State-AUC von Enalaprilat nach der Anwendung von 5 mg/Tag ca. doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) war die AUC ca. achtmal größer. Die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Mehrfachdosen ist bei Niereninsuffizienz in diesem Stadium verlängert, das Erreichen des Steady-State ist verzögert (siehe Abschnitt 4.2). Enalaprilat kann mittels Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Enalaprilat ist mit einer Rate von 62 ml/min dialysierbar.

Laktation

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen *post partum* betrug der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7 μ g/l (Bereich 0,54 bis 5,9 μ g/l). Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betragen im Durchschnitt die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril 1,7 μ g/l

(Bereich 1,2 bis 2,3 µg/l). Ausgehend von diesen Daten ist die maximale Menge Enalapril bei einem ausschließlich gestillten Säugling auf etwa 0,16 % der verabreichten mütterlichen Dosis zu schätzen. Bei einer Frau, die täglich 11 Monate lang 10 mg Enalapril oral einnahm, betragen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2 µg/l und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/l. Die im Verlaufe von 24 Stunden betrug die in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat 1,44 µg/l bzw. 0,63 µg/l. Vier Stunden nach einer Einzeldosis von 5 mg Enalapril bei einer Mutter und 10 mg bei zwei Müttern konnten keine Enalaprilat-Mengen in der Milch nachgewiesen werden (<0,2 µg/l).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern mit DCM betragen die auf Dosis und Gewicht normalisierten maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) 203 ng/ml/mg × kg für Enalapril und 155 ng/ml/mg × kg für Enalaprilat, mit hohen Variationskoeffizienten von 73 % für Enalapril und 61 % für Enalaprilat. Der Zeitpunkt für die maximale Plasmakonzentration (T_{max}) betrug 1,7 Stunden für Enalapril und 4,6 Stunden für Enalaprilat nach Gabe einer Enalapril-Schmelztablette (ODT). Bei Kindern mit CHD betragen die auf Dosis und Gewicht normierten maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) 274 ng/ml/mg × kg für Enalapril und 178 ng/ml/mg × kg für Enalaprilat, mit hohen Variationskoeffizienten von 58 % für Enalapril und von 82 % für Enalaprilat. Der Zeitpunkt für die maximale Plasmakonzentration (T_{max}) betrug nach Gabe von Enalapril ODT 1,8 Stunden für Enalapril und 6,3 Stunden für Enalaprilat.

Daten aus klinischen Studien an Kindern mit Herzinsuffizienz, die AQUMELDI erhielten, ermöglichen einen Vergleich der pharmakokinetischen Parameter bei Kindern mit DCM und CHD bei Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 6 Jahren (siehe nachstehende Tabelle). In dieser Altersgruppe zeigten DCM-Patienten im Vergleich zu CHD-Patienten eine 50 % niedrigere Exposition (AUC) gegenüber Enalapril. Die Verstoffwechslung des wirksamen Metaboliten Enalaprilat war jedoch für beide Gruppen gleich. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentrationen T_{max} von Enalapril war ähnlich.

	<i>n</i>	Enalapril AUC _{tau, ss} , normalisiert (ng/ml h/mg kg)	Enalaprilat AUC _{tau, ss} , normalisiert (ng/ml h/mg kg)	Enalapril C _{max} , ss, normalisiert (NG/ml/mg kg)	Enalaprilat C _{max} , ss, normalisiert (NG/ml/mg kg)	Enalapril t-max oder tmax, ss (h)	Enalaprilat t-max oder tmax, ss (h)
DCM 1 Monat bis < 6 Jahre	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 1 Monat bis < 6 Jahre	60	785,1	1166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DCM versus CHD		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

Die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) für Enalapril aus AQUMELDI bei Kindern betrug 1,67 Stunden und für Enalaprilat 21,66 Stunden.

Wenngleich keine veröffentlichten Ergebnisse zur Beschreibung der PK von Enalapril bei Kindern mit Nierenfunktionsstörung vorliegen, ist zu erwarten, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion zu erhöhten Konzentrationen von Enalapril und Enalaprilat führt, da das Arzneimittel und sein wirksamer Metabolit überwiegend renal ausgeschieden werden. Daher sollte die Dosis von Enalapril entsprechend angepasst und die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität deuten darauf hin, dass

Enalapril keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und Fortpflanzungsleistung bei Ratten hat und nicht teratogen ist. In einer Studie, in der es weiblichen Ratten ab vor der Paarung bis während der Trächtigkeit geben wurde, kam es während der Laktation zu einer erhöhten Sterberate bei Jungtieren. Es wurde nachgewiesen, dass die Verbindung die Plazenta passiert und in die Milch ausgeschieden wird. Die Klasse der Angiotensin-konvertierenden Enzym-Inhibitoren hat sich bei Gabe im zweiten oder dritten Trimester als fetotoxisch (verursachen Schädigungen und/oder den Tod des Fötus) erwiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)(E 421)
Crospovidon
Poly(vinylacetat)
Povidon
Natriumdodecylsulfat
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen: 100 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte mit Polypropylenschutzkappe (mit einem kindergesicherten Originalitätsverschluss und einem integrierten Siliciumdioxid-Trockenmittel) und einem Löffel, mit dem die Tabletten aus der Flasche entnommen werden können.

AQUMELDI ist in Flaschen mit jeweils 50, 100 oder 200 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim ersten Öffnen der Flasche muss die Versiegelung aufgebrochen werden:

- Halten Sie die Flasche mit einer Hand fest.
- Drücken Sie die Schutzkappe mit der anderen Hand kräftig nach unten, während Sie die Schutzkappe gegen den Uhrzeigersinn drehen.
- Drehen Sie weiter, bis die Versiegelung aufgebrochen ist.

Verwenden Sie aufgrund der geringen Größe der Schmelztabletten den in der Packung enthaltenen Löffel, um die Entnahme aus der Flasche zu erleichtern. Vermeiden Sie es, die Tabletten mit den Händen zu berühren.

Anwendung von Dosen < 0,25 mg

Wenn die Anfangsdosis weniger als 0,25 mg beträgt, kann eine niedrigere Dosis erreicht werden, indem eine 0,25-mg-Tablette in eine 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen gegeben wird, Leitungswasser bis zur 10-ml-Markierung hinzugefügt wird, die Spritze 3 Minuten lang geschwenkt wird, um die Tablette vollständig aufzulösen, und dem Patienten das erforderliche Volumen gegeben wird (1 ml enthält 0,025 mg Enalapril, 4 ml enthält 0,1 mg Enalapril). Bei Kindern unter 6 Monaten muss steriles Wasser verwendet werden. Nach der vollständigen Auflösung der Schmelztablette in der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen sollte die benötigte Menge sofort angewendet werden.

Anwendung über Magensonde

Bei einigen Patienten kann eine Anwendung über eine Magensonde erforderlich sein. AQUMELDI löst sich in Leitungswasser rasch auf und kann anschließend angewendet werden. Bei Kindern unter 6 Monaten muss steriles Wasser verwendet werden. AQUMELDI sollte in Wasser nur aufgelöst werden, indem es 3 Minuten lang in einer Spritze geschwenkt oder gemischt wird. Es können maximal vier Schmelztabletten gleichzeitig in 1 ml aufgelöst werden. Wenn das Arzneimittel beim Kind über eine Magensonde angewendet wird, die Sonde nach Anwendung des Arzneimittels mit mindestens 3 ml Wasser spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aqumeldi 0,25 mg Schmelztabletten
Enalaprilmaleat
Für Kinder ab der Geburt bis unter 18 Jahren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Schmelztablette enthält 0,25 mg Enalaprilmaleat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztabletten

Eine Flasche mit 50 Schmelztabletten
Eine Flasche mit 100 Schmelztabletten
Eine Flasche mit 200 Schmelztabletten
Ein Löffel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen: 100 Tage.

Anbruchdatum: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AQUMELDI 0,25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aqumeldi 0,25 mg Schmelztabletten
Enalaprilmaleat
Für Kinder ab der Geburt bis unter 18 Jahren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Schmelztablette enthält 0,25 mg Enalaprilmaleat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztabletten

50 Schmelztabletten
100 Schmelztabletten
200 Schmelztabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen: 100 Tage.

Anbruchdatum: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Aqumeldi 0,25 mg Schmelztabletten Enalaprilmaleat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie oder Ihr Kind.
- Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Aqumeldi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Aqumeldi bei Ihnen oder Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Aqumeldi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Aqumeldi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Aqumeldi und wofür wird es angewendet?

Aqumeldi enthält den Wirkstoff Enalaprilmaleat.

Es wird bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von 17 Jahren zur Behandlung von Herzinsuffizienz (Unvermögen des Herzens, genug Blut durch den Körper zu pumpen) angewendet.

Enalaprilmaleat gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) bezeichnet werden. Dies bedeutet, dass es ein Enzym (Protein) im Körper daran hindert, das Hormon Angiotensin II zu bilden. Durch Verengung der Blutgefäße kann Angiotensin II einen Bluthochdruck erzeugen, der das Herz zwingt, mehr zu leisten, um Blut durch den Körper zu pumpen. Angiotensin II setzt auch Hormone wie Aldosteron frei, die den Blutdruck erhöhen, indem sie Flüssigkeit zurückhalten.

Indem es die Bildung von Angiotensin II hemmt, verändert Aqumeldi das Hormonsystem, das den Blutdruck und das Flüssigkeitsgleichgewicht im Körper beeinflusst. Dies trägt zur Senkung des Blutdrucks bei und erhöht die Versorgung des Herzens mit Blut und Sauerstoff. Das Arzneimittel beginnt in der Regel innerhalb einer Stunde zu wirken, jedoch kann eine mehrwöchige Behandlung erforderlich sein, bevor sich die Erkrankung verbessert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Aqumeldi bei Ihnen oder Ihrem Kind beachten?

Aqumeldi darf nicht angewendet werden, wenn Sie oder Ihr Kind

- allergisch gegen Enalaprilmaleat, einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder andere ACE-Hemmer (wie Captopril, Lisinopril oder Ramipril) sind. ACE-Hemmer werden zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz verwendet.
- schon einmal eine Reaktion hatten, die als Angioödem bezeichnet wird (rasche Schwellung unter der Haut in Bereichen wie Gesicht, Rachen, Arme und Beine, die lebensbedrohlich sein kann, wenn eine Schwellung im Hals die Atemwege blockiert), nachdem ein anderer ACE-Hemmer eingenommen wurde oder wenn die Ursache des Angioödems nicht bekannt ist oder Sie eine Veranlagung dafür ererbt haben.
- mehr als drei Monate schwanger sind. (Es wird empfohlen, Aqumeldi auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).
- Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Aqumeldi zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Sacubitril/Valsartan, ein Arzneimittel, das zur Behandlung chronischen Herzinsuffizienz angewendet wird, eingenommen haben oder derzeit einnehmen, da das Risiko eines Angioödems erhöht wird. Warten Sie mindestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril / Valsartan, bevor Sie Aqumeldi einnehmen.
- an einer schweren Nierenerkrankung leiden.

Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt, bevor Sie Aqumeldi einnehmen, wenn Sie oder Ihr Kind:

- ein Herzproblem haben, das als Obstruktion der linksventrikulären Herzklappen oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts oder kardiogener Schock bezeichnet wird.
- eine Erkrankung haben, an der die Blutgefäße im Gehirn beteiligt sind (z. B. Stenose, Thrombose, Embolie, Hämorrhagie).
- eine vaskuläre Kollagenerkrankung haben (Erkrankungen, die eine lang anhaltende Entzündung im Bindegewebe, d. h. in den Geweben, die Knochen, Muskeln und Bänder zusammenhalten, verursachen).
- eine immunsuppressive Therapie (zur Senkung der Immunantwort des Körpers), eine Behandlung mit Allopurinol (zur Senkung der Harnsäurespiegel) oder Procainamid (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen) erhalten. In diesen Fällen kann Enalapril das Risiko einer niedrigen Anzahl von Neutrophilen (Neutropenie), einer Art weißer Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, einer sehr niedrigen Anzahl einer als Granulozyten bezeichneten Art weißer Blutkörperchen (Agranulozytose), die für die Bekämpfung von Infektionen wichtig sind, einer niedrigen Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie), die zu Blutungen und Blutergüssen führen kann, sowie einer niedrigen Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), die Müdigkeit und blasse Haut verursachen kann, erhöhen (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Aqumeldi zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- in der Vergangenheit bereits eine allergische Reaktion auf ACE-Hemmer mit Schwellungen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens mit Schluck- oder Atembeschwerden hatten (Angioödem). Während der Behandlung mit Aqumeldi kann zu jedem Zeitpunkt ein Angioödem auftreten. Wenn Symptome auftreten, sollten Sie oder Ihr Kind Aqumeldi absetzen und sich sofort in Behandlung begeben. Bitte beachten Sie, dass Patienten afrikanischer/afroamerikanischer Herkunft einem erhöhten Risiko für diese Arten von Reaktionen auf ACE-Hemmer (Arzneimittel, die wie Aqumeldi wirken) unterliegen. Das Risiko eines Angioödems kann bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, erhöht sein (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Aqumeldi zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

- ein Nierenproblem (einschließlich Nierentransplantation), Diabetes mellitus, zu wenig getrunken, eine plötzliche Verschlimmerung der Herzinsuffizienz oder eine Übersäuerung des Blutes haben oder Diuretika (harntreibende Medikamente), die die Kaliumausscheidung reduzieren (wie Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid) oder Präparate, die Kaliumsalze enthalten oder Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie den Kaliumspiegel im Blut erhöhen (wie Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol), anwenden. Diese Situationen können zu hohen Kaliumspiegeln im Blut (Hyperkaliämie) führen, was Müdigkeit, Muskelschwäche, Übelkeit und Herzrhythmusstörungen verursachen kann. Ihr Arzt oder der Arzt Ihres Kindes muss möglicherweise die Dosis von Aqumeldi anpassen oder die Kaliummenge im Blut regelmäßig überprüfen (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Aqumeldi zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- ein Problem mit den Nierenarterien aufweisen, da dies das Risiko für einen niedrigen Blutdruck oder für ein nicht ordnungsgemäßes Funktionieren der Nieren erhöhen kann.
- in jüngster Zeit unter starker Übelkeit (übermäßiges Erbrechen) oder an Durchfall litten.
- an der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) leiden. Sie sollten Ihr Blut auf niedrige Blutzuckerspiegel überprüfen lassen, besonders im ersten Monat der Behandlung. Der Kaliumspiegel im Blut kann in diesem Fall erhöht sein.
- eine Blutwäsche (Dialyse) erhalten, da die Dosis von Aqumeldi möglicherweise geändert werden muss.
- niedrigen Blutdruck haben (Sie können das eventuell als Schwäche- oder Schwindelgefühl, besonders im Stehen, bemerken).
- eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck einnehmen: Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) (diese werden auch als Sartane bezeichnet – z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan), da diese das Risiko eines niedrigen Blutdrucks sowie eines hohen Kaliumspiegels im Blut und von Nierenproblemen erhöhen können (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Aqumeldi zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- unter 1 Monat alt sind und ein Leberproblem oder eine Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und Gelbfärbung des Auges) haben.
- unter 1 Monat alt sind, da sehr junge Kinder einem höheren Risiko für Probleme mit niedrigem Blutdruck, Nierenproblemen und hohem Kaliumgehalt im Blut ausgesetzt sind.

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie oder Ihr Kind zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Aqumeldi einnehmen.

Wenn Sie oder Ihr Kind im Begriff sind, sich einer ärztlichen Behandlung zu unterziehen

Wenn eine der folgenden Behandlungen für Sie oder Ihr Kind geplant ist, informieren Sie bitte Ihren Arzt, dass Aqumeldi eingenommen wird:

- alle Operationen oder jeder Einsatz von Betäubungs- oder Narkosemitteln (auch beim Zahnarzt)
- eine Desensibilisierungsbehandlung, um das Ausmaß einer allergischen Reaktion auf Bienen- oder Wespenstiche zu vermindern.
- eine Behandlung zur Entfernung von Cholesterin aus dem Blut, die als LDL-Apherese bezeichnet wird

Wenn einer der oben genannten Punkte zutrifft, sprechen Sie vor der Maßnahme mit dem Arzt oder Zahnarzt Ihres Kindes.

Anwendung von Aqumeldi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel. Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Dosis oder die Dosis Ihres Kindes ändern und/oder andere Vorsichtsmaßnahmen treffen.

Die Einnahme von Aquameldi zusammen mit den folgenden Arzneimitteln kann die Wirkung von Aquameldi oder der aufgeführten Arzneimittel beeinflussen oder das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen:

- **Antihypertensiva**, Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks (verschiedene Arten sind nachstehend aufgeführt):
 - Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), diese werden auch als Sartane bezeichnet (z. B. Losartan, Valsartan);
 - Aliskiren;
 - Beta-Blocker (z. B. Atenolol, Propranolol);
 - Diuretika (harntreibende Arzneimittel) (z. B. Furosemid, Chlorothiazid);
 - Vasodilatoren (Arzneimittel zur Öffnung (Weitung) von Blutgefäßen) (z. B. Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat);
 - Nephilysin-Inhibitoren (z. B. Sacubitril, Racecadotril).
Die Gefahr eines Angioödems (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens mit Schluck- oder Atembeschwerden) kann bei Anwendung dieser Arzneimittel erhöht sein (siehe Abschnitt 2 „Aquameldi darf nicht angewendet werden, wenn Sie oder Ihr Kind“).
- **Kaliumerhöhende Arzneimittel**, Arzneimittel zur Erhöhung des Kaliumspiegels im Blut können dazu führen, dass das Kalium zu hoch ist (im Folgenden sind verschiedene Arten aufgeführt):
 - Kaliumergänzungsmittel und Salzersatzstoffe;
 - kaliumsparende Diuretika (harntreibende Arzneimittel) (z. B. Spironolacton, Amilorid);
 - Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen (z. B. Trimethoprim und Co-Trimoxazol);
 - Heparin, Arzneimittel zur Blutverdünnung und Vermeidung von Blutgerinnseln.
- **Lithium** (ein Arzneimittel gegen bestimmte Depressionen)
- Arzneimittel gegen Depressionen, die als „**trizyklische Antidepressiva**“ bezeichnet werden
- Arzneimittel zur Behandlung seelischer Probleme, die als „**Antipsychotika**“ bezeichnet werden
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Husten und Erkältungen oder Arzneimittel zur Gewichtsabnahme, die einen als „**Sympathomimetikum**“ bezeichneten Stoff enthalten (z. B. Pseudoephedrin, Amphetamin).
- **Goldpräparate** zur Behandlung von Schmerzen oder Arthritis.
- **antidiabetische Arzneimittel, einschließlich Insulin und Vildagliptin**, zur Senkung des Blutzuckers.
- **nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)**, Arzneimittel zur Linderung von Entzündungen und Schmerzen (verschiedene Arten sind nachstehend aufgeführt):
 - selektive COX-2-Inhibitoren
 - Ibuprofen
 - Acetylsalicylsäure (Aspirin).
- **Arzneimittel gegen die Transplantatabstoßung**, die zur Vorbeugung einer Organtransplantatabstoßung angewendet werden (z. B. Ciclosporin, Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus).

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie oder Ihr Kind zutrifft, sprechen Sie vor der Anwendung von Aquameldi mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Einnahme von Aquameldi zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Während der Einnahme von Aquameldi sollten Sie oder Ihr Kind keinen Alkohol trinken. Alkohol kann dazu führen, dass der Blutdruck zu stark abfällt, und bei Ihnen oder Ihrem Kind kann es zu Schwindel, Benommenheit oder Ohnmacht kommen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie oder Ihr Kind schwanger sind, oder wenn Sie oder Ihr Kind vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird Ihnen in der Regel empfehlen, die Einnahme von Aqumeldi zu beenden, bevor Sie schwanger werden, oder sobald Sie über die Schwangerschaft Bescheid wissen, und er wird Ihnen empfehlen, anstelle von Aqumeldi ein anderes Arzneimittel einzunehmen.

Aqumeldi wird während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen und darf nach dem dritten Schwangerschaftsmonat nicht eingenommen werden, da Aqumeldi bei Anwendung nach dem dritten Schwangerschaftsmonat dem Ungeborenen ernsthaften Schaden zufügen kann (siehe Abschnitt 2 „Aqumeldi darf nicht angewendet werden, wenn Sie oder Ihr Kind“).

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während und bis zu 1 Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, in Kürze mit dem Stillen zu beginnen, und besprechen Sie, ob das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Aqumeldi zu beenden ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aqumeldi kann Sie oder Ihr Kind schläfrig machen oder die Konzentration und Koordination beeinflussen. Dadurch kann sich die Fähigkeit zu qualifizierten Aufgaben, wie z. B. dem Führen von Fahrzeugen, Fahrradfahren oder Bedienen von Maschinen, verringern.

Aqumeldi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Aqumeldi anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes an. Fragen Sie beim Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Dosis wird von Ihrem Arzt oder dem Arzt Ihres Kindes empfohlen und richtet sich nach Ihrem Körpergewicht bzw. dem Körpergewicht Ihres Kindes und nachdem Ansprechen auf Behandlung.

- Die empfohlene Anfangsdosis beträgt bis zu 2 mg als Einzeldosis.
- Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 1 mg bis 20 mg einmal täglich.

Der Arzt Ihres Kindes wird Sie beraten, wann die Dosis in Abhängigkeit vom Blutdruck, den Kaliumspiegeln im Blut und der Nierenfunktion Ihres Kindes erhöht werden sollte.

GEBRAUCHSANWEISUNG

Bitte lesen Sie diese Hinweise sorgfältig durch, bevor Sie die Schmelztablette(n) verwenden.

Aqumeldi darf nur oral eingenommen werden. Es handelt sich um eine Schmelztablette, d. h., sie löst sich im Mund oder im Wasser auf. Die Tablette kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

1. Verwenden Sie aufgrund der geringen Größe der Tabletten den in der Packung enthaltenen Löffel, um die erforderliche Anzahl Schmelztabletten aus der Flasche zu entnehmen. Vermeiden Sie es, die Tabletten mit den Händen zu berühren.
2. Legen Sie die Schmelztablette(n) auf die Zunge oder in den Raum zwischen Zahnfleisch und Wangen (Wangentasche) und lassen Sie sie zergehen.
3. Zerdrücken Sie die Schmelztabletten nicht.

Wenn die vom Arzt verschriebene Dosis weniger als 0,25 mg beträgt, kann sie wie folgt erreicht werden:

1. Legen Sie eine 0,25-mg-Schmelztablette in eine 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.
2. Ziehen Sie 10 ml frisches Leitungswasser in die Spritze (bis zur 10-Milliliter-Markierung). Bei Kindern unter 6 Monaten sollte steriles Wasser verwendet werden.
3. Die Spritze 3 Minuten lang vorsichtig schwenken, bis die Schmelztablette vollständig aufgelöst ist.
4. Dies führt zu einer Konzentration von 0,025 mg/ml Enalaprilmaleat.
5. 1 ml der entstehenden Lösung enthält 0,025 mg Enalapril, 4 ml enthält 0,1 mg Enalapril.
6. Das erforderliche Lösungsvolumen anschließend dem Patienten sofort geben; die Lösung darf nicht in der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aufbewahrt werden.

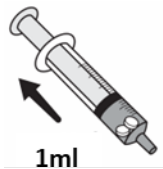
Wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind das Arzneimittel über eine Magensonde angewendet wird, ist wie folgt vorzugehen:

1. Entfernen Sie den Kolben von der Spritze, die Sie zusammen mit der Magensonde verwenden (Spritze nicht mitgeliefert), und legen Sie die erforderliche Anzahl Schmelztabletten in den Zylinder der Spritze.

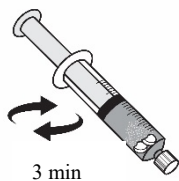
Es können höchstens vier Schmelztabletten auf einmal in 1 ml aufgelöst werden; die folgenden Schritte müssen unter Umständen wiederholt werden, um die empfohlene Dosis zu erreichen.



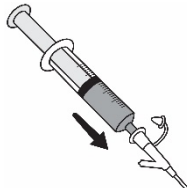
2. Setzen Sie den Kolben ein und ziehen Sie 1 ml frisches Leitungswasser auf. Bei Kindern unter 6 Monaten sollte steriles Wasser verwendet werden.



3. Verschließen Sie die Spritze und schwenken Sie oder vermischen Sie sie 3 Minuten lang sorgfältig, damit sich die Schmelztabletten auflösen.



4. Die Schutzkappe entfernen und die Dosis mithilfe der Magensonde anwenden.



5. Spülen Sie die Magensonde nach Anwendung des Arzneimittels mit mindestens 3 ml Wasser.

Die Lösung ist bei Ihnen oder Ihrem Kind sofort anzuwenden. Bewahren Sie sie nicht auf.

Es wurde festgestellt, dass Standard-Magensonden (aus Polyurethan, Polyvinylchlorid und Silikon) für die Anwendung mit diesem Arzneimittel geeignet sind.

Wenn Sie oder Ihr Kind eine größere Menge von Aqumeldi eingenommen haben, als Sie sollten
Nehmen Sie nicht mehr Arzneimittel ein, als der Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes Ihnen empfiehlt. Wenn Sie oder Ihr Kind mehr Tabletten geschluckt haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, setzen Sie sich unverzüglich mit der Notaufnahme oder einem Arzt des nächstgelegenen Krankenhauses in Verbindung. Nehmen Sie die Verpackung des Arzneimittels mit.

Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Blutdruckabfall (Anzeichen können Schwindel oder Benommenheit sein) und ein Zustand eines fast vollständigen Bewusstseinsverlusts (Stupor). Weitere Symptome können unter anderem starker und schneller Herzschlag, schneller Puls, Angst, Husten, Nierenversagen und schnelles Atmen sein.

Wenn Sie oder Ihr Kind die Einnahme von Aqumeldi vergessen haben

Wenn Sie oder Ihr Kind vergessen haben, Aqumeldi zu nehmen, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie die nächste Dosis wie gewohnt ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie oder Ihr Kind die Einnahme von Aqumeldi abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von Aqumeldi nur dann, wenn Ihr Arzt oder der Arzt Ihres Kindes Sie dazu anweist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei erwachsenen Patienten berichtet. Wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind eine dieser Nebenwirkungen auftritt, beenden Sie die Anwendung und holen Sie dringend ärztlichen Rat ein:

- Schwellungen der Lippen, Augen, des Mundes oder des Rachens, die zu Atem- oder Schluckbeschwerden führen können (Angioödem), häufig
- Erkrankungen des Blutes, einschließlich Veränderungen der Blutwerte, wie z. B. eine geringere Anzahl weißer und roter Blutkörperchen, ein geringerer Hämoglobinwert und eine geringere Anzahl von Blutplättchen – gelegentlich
- Herzinfarkt (möglicherweise aufgrund von sehr niedrigem Blutdruck bei bestimmten Hochrisikopatienten, einschließlich Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße oder an den Blutgefäßen des Gehirns) – gelegentlich
- Schlaganfall (möglicherweise aufgrund sehr niedrigen Blutdrucks bei Patienten mit hohem Risiko) – gelegentlich
- Erkrankungen des Blutes (Knochenmarkdepression), einschließlich Veränderungen der Blutwerte, wie z. B. eine geringere Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie), eine geringere Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie), niedrigere Hämoglobinwerte, niedrigere Hämatokritwerte, Panzytopenie, Agranulozytose – selten
- Schwere Hautreaktionen mit Rötung und Abschälung der Haut, Blasenbildung oder Ablösung der oberen Hautschichten (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) – selten
- Plötzlicher, unerwarteter Ausschlag oder Brennen, rote oder sich schälende Haut – selten

- Das Knochenmark stellt die Bildung neuer Blutzellen ein, was zu Müdigkeit, geringerer Fähigkeit zur Bekämpfung von Infektionen und unkontrollierten Blutungen führt (aplastische Anämie) – selten
- Leberentzündung, Lebererkrankung, Anstieg der Leberenzyme oder des Bilirubins (gemessen in Laboruntersuchungen), Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der Augen) – selten

Nebenwirkungen, die bei Kindern beobachtet wurden, die Aqumeldi zur Behandlung von Herzinsuffizienz einnehmen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindelgefühl aufgrund niedrigen Blutdrucks (haltungsbedingter Schwindel)
- Husten
- Übelkeit (Erbrechen)
- Hohe Kaliumspiegel (Hyperkaliämie), gemessen im Blut
- Leichte Erhöhung des Proteins Albumin im Urin (Mikroalbuminurie)

Wenn Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme von Aqumeldi beginnen, können Sie oder Ihr Kind sich schwindelig fühlen. Dies wird durch eine Senkung des Blutdrucks verursacht. In diesem Fall hilft es, wenn sie sich hinlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem Arzt Ihres Kindes.

Weitere mögliche Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Enalapril bei Erwachsenen beobachtet wurden, sind:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindelgefühl
- Schwächegefühl (Asthenie)
- Übelkeit
- Verschwommenes Sehen
- Husten

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Erbrechen
- Ausschlag
- Kopfschmerzen
- Bewusstlosigkeit (Synkope)
- Niedriger Blutdruck
- Herzrhythmusstörungen
- Schneller Herzschlag
- Angina pectoris
- Schmerzen im Brustkorb
- Müdigkeit (Fatigue)
- Depressionen
- Erhöhter Kaliumspiegel (Hyperkaliämie), gemessen bei Blutuntersuchungen
- Erhöhte Kreatininwerte (erhöhtes Serumkreatinin), gemessen bei Blutuntersuchungen
- Anormale Albuminausscheidung im Urin (Mikroalbuminurie), gemessen bei Urinuntersuchungen
- Veränderung des Geschmacksempfindens
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verdauungsstörungen
- Verstopfung
- Appetitlosigkeit (Anorexie)
- Langsame Bewegung der Nahrung durch den Darm
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Gereizter Magen (Magenreizung)
- Mundtrockenheit
- Geschwür
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Nierenversagen
- Laufende Nase
- Heiserkeit
- Halsschmerzen
- Schnelle oder ungleichmäßige Herzschläge (Palpitationen)
- Übermäßiger Abbau roter Blutkörperchen, die Müdigkeit und blasse Haut verursachen (hämolytische Anämie)
- Verwirrung
- Schlafstörungen
- Schläfrigkeit
- Nervosität
- Kribbeln der Haut oder Taubheitsgefühl
- Drehschwindel (Vertigo)
- Klingeln in den Ohren (Tinnitus)
- Asthma
- Asthma-assoziiertes Engegefühl in der Brust (Bronchospasmus)
- Vermehrtes Schwitzen
- Juckreiz
- Nesselausschlag
- Haarausfall
- Muskelkrämpfe
- Erröten
- Niedriger Blutdruck beim Aufstehen (posturale Hypotonie)
- Allgemeines Unwohlsein (Malaise),
- Fieber
- Erektile Dysfunktion (Impotenz)
- Hoher Gehalt an Proteinen im Urin (gemessen in einer Laboruntersuchung)
- Niedriger Blutzuckerspiegel
- Niedriger Natriumspiegel (Hyponatriämie), gemessen im Blut
- Hoher Harnstoffspiegel im Blut

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Kleine, mit Flüssigkeit gefüllte Beulen auf der Haut (Pemphigus)
- Leberversagen
- Cholestase (Probleme mit dem Gallenfluss)
- Erhöhte Leberenzymwerte
- Raynaud-Phänomen, bei dem die Hände und Füße aufgrund einer Durchblutungsstörung sehr kalt und blass werden können
- Autoimmunerkrankungen
- Seltsame Träume
- Schlafprobleme
- Ansammlung von Flüssigkeit oder anderen Substanzen in der Lunge (auf Röntgenaufnahmen zu sehen)
- Entzündung der Nase
- Entzündung der Lunge, die durch eine Ansammlung von Blutzellen verursacht wird und zu Atembeschwerden führt (eosinophile Pneumonie)
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)

- Entzündung der Zunge (Glossitis)
- Wunden im Mund (aphthöse Ulzerationen)
- Verringerung der Urinproduktion
- Hautstörung aufgrund einer allergischen Reaktion oder Infektion (Erythema multiforme)
- Vergrößerte Brüste bei Männern
- Geschwollene Drüsen im Nacken, in der Achselhöhle oder in der Leistenengegend
- Anschwellen der Hände, Füße oder Knöchel

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)

- Schwellung im Darm (intestinales Angioödem)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Überproduktion des antidiuretischen Hormons, d. h. eines Hormons, das die Nieren dabei unterstützt, die Menge an Wasser, die der Körper durch den Urin verliert, zu regulieren, was zu Flüssigkeitsansammlungen führt, die zu Schwäche, Müdigkeit oder Verwirrung führen (SIADH).
- Schwere Hautreaktionen. Es wurde über einen Symptomkomplex berichtet, der einige oder alle der folgenden Symptome umfassen kann: Fieber, Entzündung der Blutgefäße (Serositis/Vaskulitis), Muskelschmerzen (Myalgie/Myositis), Gelenkschmerzen (Arthralgie/Arthritis). Es können Hautausschlag, Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder andere Hautmanifestationen auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Aqumeldi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Aqumeldi enthält

- Der Wirkstoff ist: Enalaprilmaleat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Crospovidon, Poly(vinylacetat), Povidon, Natriumdodecylsulfat (siehe Abschnitt 2 „Aqumeldi enthält Natrium“), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid.

Wie Aqumeldi aussieht und Inhalt der Packung

Aqumeldi 0,25 mg Schmelztabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 2 mm.

Sie sind in einer Kunststoffflasche mit kindergesicherter Originalitätsschutzkappe in einem Umkarton erhältlich. Jeder Umkarton enthält eine Flasche und einen blauen Löffel.

Verfügbar sind Packungen mit 50, 100 oder 200 Schmelztabletten pro Flasche. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Beim ersten Öffnen der Flasche muss die Versiegelung aufgebrochen werden:

- Halten Sie die Flasche mit einer Hand fest.
- Drücken Sie die Schutzkappe mit der anderen Hand kräftig nach unten, während Sie die Kappe gegen den Uhrzeigersinn drehen.
- Drehen Sie weiter, bis die Versiegelung aufgebrochen ist.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Pharbil Waltrip GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrip
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.
