

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AQUMELDI 0,25 mg comprimidos bucodispersables

AQUMELDI 1 mg comprimidos bucodispersables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

AQUMELDI 0,25 mg comprimidos bucodispersables

Cada comprimido bucodispersable contiene 0,25 mg de maleato de enalapril.

AQUMELDI 1 mg comprimidos bucodispersables

Cada comprimido bucodispersable contiene 1 mg de maleato de enalapril.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable

AQUMELDI 0,25 mg comprimidos bucodispersables

Comprimidos bucodispersables blancos, redondos, biconvexos, de 2 mm de diámetro.

AQUMELDI 1 mg comprimidos bucodispersables

Comprimidos bucodispersables de color entre amarillento y amarillo, redondos, biconvexos, de 2 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

AQUMELDI está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en niños desde el nacimiento hasta los 18 años.

4.2 Posología y forma de administración

AQUMELDI debe ser recetado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca.

Posología

Dosis inicial/dosis de prueba

De 0,01 a 0,04 mg/kg (máximo 2 mg) como dosis inicial única.

- Antes de administrar una dosis de prueba, se debe comprobar la presión arterial sistólica (PAS) y la función renal. Si la PA está por debajo del percentil 5 o la creatinina está por encima del límite normal para la edad, no se debe administrar enalapril.
- En los pacientes menos estables y en los lactantes de menos de 30 días de edad, la dosis de prueba se debe situar en el extremo inferior del intervalo.

- Tras la dosis inicial, la presión arterial se debe controlar a intervalos de 1 a 2 horas. Si la PAS está por debajo del percentil 5 se debe interrumpir el tratamiento con enalapril y se debe prestar la asistencia clínica adecuada.

Dosis objetivo/mantenimiento

De 0,15 a 0,3 mg/kg (máximo 20 mg) al día en una o dos dosis divididas, 8 horas después de la dosis de prueba.

La dosis se debe individualizar en función de la presión arterial, la creatinina sérica y la respuesta del potasio.

- Si la presión arterial sistólica (PAS) es superior o igual al percentil 5 y la creatinina sérica no es superior a $1,5 \times$ valor basal, se debe valorar el aumento de la dosis de enalapril.
- Si la PAS está por debajo del percentil 5 y la creatinina sérica es superior a $2 \times$ valor basal, se debe interrumpir el tratamiento con enalapril.
- Si la PAS está por debajo del percentil 5.º y la creatinina sérica está entre $1,5$ y $2 \times$ valor basal, se debe ajustar la dosis de enalapril a la baja.
- Si la PAS es superior o igual al percentil 5 y la creatinina sérica es superior a $2 \times$ valor basal, se debe ajustar la dosis de enalapril a la baja.
- Si la PAS es superior o igual al percentil 5 y la creatinina sérica está entre $1,5$ y $2 \times$ valor basal, el enalapril se debe mantener a la misma dosis.

En cualquier momento, si el potasio $\geq 5,5$ mmol/l, se debe interrumpir el tratamiento con enalapril.

Una vez que se haya resuelto la hiperpotasemia, reiniciar el tratamiento con enalapril a la misma dosis o con una dosis inferior. Si se repite la hiperpotasemia, repetir lo anterior y reiniciar a un nivel inferior. Si el potasio es superior a 5,5 mmol/l de forma repetida, a pesar de varias disminuciones de la dosis, suspender definitivamente el tratamiento con enalapril.

Si se olvida una dosis de AQUMELDI, la siguiente dosis se debe administrar a la hora habitual. No administrar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se deben seguir precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal (ver las secciones 4.3 y 4.4):

- Enalapril está contraindicado en pacientes pediátricos con tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m² (ver sección 4.3).
- TFG ≥ 50 ml/min/1,73 m²: No es necesario ajustar la dosis.
- TFG ≥ 30 - < 50 ml/min/1,73 m²: Iniciar el tratamiento con el 50 % de la dosis única y pautar a intervalos de 12 horas.
- Para diálisis: Iniciar el tratamiento con el 25 % de la dosis única normal y pautar a intervalos de 12 horas.

La dosis se debe aumentar hasta la dosis tolerada más alta posible en función del efecto. Dependiendo del estado clínico del paciente, las concentraciones de creatinina y potasio se deben comprobar a las dos semanas tras el inicio del tratamiento y, después, al menos una vez al año.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para el tratamiento de pacientes pediátricos con insuficiencia hepática. No se considera necesario ajustar la dosis, no obstante, estos pacientes se tratarán con enalapril solo si se lleva a cabo un control estricto. No se recomienda el tratamiento de niños menores de 1 mes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Niños menores de 30 días de edad

El tratamiento de lactantes de menos de 30 días de edad solo se debe llevar a cabo con un control riguroso que incluya la presión arterial, los niveles séricos de potasio y la función renal.

Forma de administración

Solo para vía oral. Colocar en la lengua o en la cavidad bucal y dejar que se disperse.

AQUMELDI se puede tomar con o sin alimentos.

Para consultar las instrucciones sobre la administración de las dosis iniciales < 0,25 mg y en caso de administración por sonda de alimentación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de AQUMELDI con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones 4.5 y 5.1).
- Combinación con sacubitril/valsartán (un medicamento que contiene un inhibidor de la neprilisina) debido al mayor riesgo de angioedema. AQUMELDI no se debe administrar durante las 36 horas siguientes al cambio entre aquumeldi y sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5).
- Pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión sintomática

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Es más probable que tenga lugar en pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, tal y como lo refleja el uso de dosis altas de diuréticos del asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. En estos pacientes, el tratamiento se debe iniciar bajo control médico y se debe realizar un seguimiento estricto de los pacientes cada vez que se ajuste la dosis de AQUMELDI o del diurético. Se pueden aplicar consideraciones similares a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría dar lugar a un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan presión arterial normal o baja, se puede producir una disminución adicional de la presión arterial sistémica con AQUMELDI. Este efecto es esperado y, por lo general, no es motivo para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede que sea necesaria una reducción de la dosis o la suspensión del diurético o de AQUMELDI.

Si se produce hipotensión, el paciente se debe colocar en decúbito supino y, en caso necesario, recibir una perfusión intravenosa solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). Una respuesta hipotensiva transitoria no constituye una contraindicación para continuar con las dosis, que se pueden administrar normalmente sin dificultad una vez que la presión arterial haya aumentado tras la expansión de volumen.

Estenosis valvular aórtica o mitral/cardiomiopatía hipertrófica

Al igual que con todos los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA se deben administrar con precaución en pacientes con obstrucción valvular y del tracto de salida del ventrículo izquierdo y evitarse en casos de shock cardiogénico y obstrucción hemodinámicamente significativa.

Insuficiencia renal

Se ha notificado insuficiencia renal asociada al enalapril y se ha observado principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluida la estenosis de la arteria renal. Si se reconoce a tiempo y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal suele ser reversible si se asocia al tratamiento con enalapril (ver sección 4.8).

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina cuando se les ha administrado enalapril al mismo tiempo que un diurético. Puede ser necesario reducir la dosis de enalapril o suspender el diurético (ver sección 4.2). Esta situación debería plantear la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente (ver hipertensión renovascular a continuación).

Hipertensión renovascular

Existe un mayor riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria a un único riñón funcional reciben tratamiento con inhibidores de la ECA. Se puede producir pérdida de la función renal con tan solo cambios leves en la creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento se debe iniciar bajo un estricto control médico con dosis bajas, un ajuste cuidadoso de la dosis y un seguimiento de la función renal.

Trasplante de riñón

No existe experiencia relacionada con la administración de AQUMELDI en pacientes con trasplante de riñón reciente. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con AQUMELDI.

Insuficiencia hepática

En raras ocasiones, los inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestática o hepatitis y progresa a necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. No se conoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que tomen inhibidores de la ECA y desarrollen ictericia o elevaciones acentuadas de las enzimas hepáticas deberán suspender el inhibidor de la ECA y ser objeto del seguimiento médico adecuado.

Neutropenia/agranulocitosis

Se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otros factores agravantes, rara vez se produce neutropenia. El enalapril se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con vasculopatía colágena, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores agravantes, especialmente si ya existe un deterioro preexistente de la función renal. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que, en algunos casos, no respondieron a tratamientos antibióticos intensivos. Si se utiliza enalapril en estos pacientes, se aconseja un control periódico del recuento de leucocitos y dar instrucciones a los pacientes para que notifiquen los posibles signos de infección.

Hipersensibilidad/angioedema

Se ha notificado angioedema de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el enalapril. El edema puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con AQUMELDI y se debe instaurar un seguimiento adecuado para garantizar la resolución completa de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Incluso en los casos en los que solo se produce inflamación de la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden requerir una observación prolongada, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente.

En muy raras ocasiones se han notificado casos mortales debido al angioedema asociado a edema laríngeo o edema de lengua. Es probable que los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe sufran obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. En caso de afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda causar obstrucción de las vías respiratorias, se deberá administrar rápidamente un tratamiento adecuado, que puede incluir una solución subcutánea de epinefrina 1:1.000 o medidas para garantizar una vía respiratoria permeable.

Se ha comunicado que los pacientes de raza negra tratados con inhibidores de la ECA presentan una mayor incidencia de angioedema en comparación con los pacientes de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con un inhibidor de la ECA pueden presentar un mayor riesgo de angioedema si toman un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de la mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y un inhibidor de la neprilisina (p. ej., sacubitril, racecadotril) pueden presentar un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.5). La combinación de enalapril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.3). No se debe iniciar el tratamiento con sacubitril/valsartán hasta 36 horas después de la última dosis de enalapril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con enalapril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización con himenópteros

En raras ocasiones, los pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros han experimentado reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron al suspender temporalmente el tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de LDL

En raras ocasiones, los pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han experimentado reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis.

Pacientes en hemodiálisis

Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes en diálisis con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69®) y tratados de forma simultánea con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes se debe valorar la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de antihipertensivos.

Hipoglucemia

Se debe indicar a los pacientes diabéticos tratados con anticoagulantes orales o con insulina y que inician un tratamiento con un inhibidor de la ECA que controlen estrictamente la hipoglucemia, sobre todo durante el primer mes de uso combinado (ver sección 4.5).

Tos

Se ha notificado tos con el uso de inhibidores de la ECA. Normalmente, la tos es no productiva, persistente y desaparece tras la suspensión del tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA se debe tener en cuenta como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con medicamentos que producen hipotensión, el enalapril bloquea la formación de angiotensina II de forma secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si se produce hipotensión y se considera que se debe a este mecanismo, se puede corregir mediante la expansión de volumen.

Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el enalapril. Los factores de riesgo para el desarrollo de la hiperpotasemia son los pacientes con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio; o los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el aumento de potasio sérico (p. ej., heparina y productos que contienen trimetoprim como el cotrimoxazol). Los neonatos tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, puede dar lugar a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede provocar arritmias graves, a veces mortales. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los agentes antes mencionados se considera apropiado, se deben utilizar con precaución y con control frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

Litio

Por lo general no se recomienda la combinación de litio y enalapril (ver sección 4.5).

Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o el aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor de la angiotensina II o aliskireno (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Si el tratamiento de bloqueo doble se considera absolutamente necesario, solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y estar sujeto a un control estricto y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas deberán cambiar a tratamientos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Diferencias étnicas

Al igual que otros inhibidores de la ECA, enalapril es aparentemente menos eficaz para la reducción de la presión arterial en las personas de raza negra que en las de otras razas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de estados de baja renina en la población hipertensa de raza negra.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de AQUMELDI en niños para indicaciones distintas a la insuficiencia cardíaca.

Se recomienda precaución en niños menores de 1 mes de edad, ya que pueden ser muy sensibles al medicamento. Los datos sobre el uso de AQUMELDI en niños menores de 1 mes en los estudios clínicos son escasos (n = 4). Se deben vigilar estrechamente los signos de acontecimientos adversos y los electrolitos.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos sobre el tratamiento de pacientes pediátricos con afecciones hepáticas preexistentes. Por lo tanto, los pacientes pediátricos con enfermedades hepáticas preexistentes solo deben ser tratados con enalapril bajo un control estricto. No se recomienda el tratamiento de niños menores de 1 mes con insuficiencia hepática.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con AQUMELDI en la población adulta o pediátrica. Solo se han realizado estudios de interacción con enalapril en adultos.

Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno se asocia a una mayor frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente que actúa sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico

Los inhibidores de la ECA atenúan la pérdida de potasio inducida por diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio, los sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico (p. ej., heparina, productos que contienen trimetoprima como el cotrimoxazol) pueden dar lugar a un aumento significativo del potasio sérico. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los agentes antes mencionados se considera apropiado, se deben utilizar con precaución y con control frecuente del potasio sérico (ver sección 4.4).

Diuréticos (diuréticos tiazídicos o diuréticos del asa)

El tratamiento previo con diuréticos a dosis altas puede provocar una reducción del volumen y un riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con enalapril (ver sección 4.4). Los efectos hipotensores

se pueden reducir suspendiendo la administración del diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de enalapril.

Antihipertensivos

El uso concomitante de estos medicamentos puede aumentar los efectos hipotensivos del enalapril. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio y aumentar el riesgo de toxicidad por litio con los inhibidores de la ECA. No se recomienda el uso de enalapril con litio, pero, si la combinación resulta necesaria, se debe realizar un control estricto de los niveles de litio en suero (ver sección 4.4).

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/narcóticos

El uso concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede producir una reducción de la presión arterial (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o de los inhibidores de la ECA puede verse atenuado por los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2.

La administración conjunta de los AINE (incluidos los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o los inhibidores de la ECA ejerce un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico y puede provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. En raras ocasiones se puede producir insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal (como ancianos o pacientes con depleción de volumen, incluidos los que reciben tratamiento diurético). Por lo tanto, la combinación se debe administrar con precaución en pacientes con compromiso de la función renal. Los pacientes tienen que estar adecuadamente hidratados y se debe valorar la vigilancia de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y periódicamente a continuación.

Oro

En raras ocasiones, se han notificado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA, incluido el enalapril.

Inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con un inhibidor de la mTOR (p. ej., temsirolimus, sirolimús, everolimús) pueden presentar un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Inhibidores de la neprilisina

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y un inhibidor de la neprilisina (p. ej., sacubitril, racecadotril) pueden presentar un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4). El uso concomitante de enalapril con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que la

inhibición concomitante de la neprilisina y la ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. No se debe iniciar el tratamiento con sacubitril/valsartán hasta 36 horas después de tomar la última dosis de enalapril. El tratamiento con enalapril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Simpatomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y antidiabéticos (insulinas, hipoglucémicos orales) puede causar un mayor efecto reductor de la glucosa en la sangre con riesgo de hipoglucemia. La aparición de este fenómeno pareció ser más probable durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal (ver las secciones 4.4 y 4.8). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con vildagliptina pueden presentar un mayor riesgo de sufrir angioedema (ver sección 4.4).

Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

El enalapril se puede administrar de forma segura junto con ácido acetil salicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y betabloqueantes.

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda el control del potasio sérico.

Heparina

La hiperpotasemia se puede producir durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda el control del potasio sérico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

A partir de la experiencia en seres humanos, los inhibidores de la ECA, incluido el enalapril, producen malformaciones congénitas (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal, contracturas en las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) cuando se administran durante el embarazo.

AQUMELDI está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y no se recomienda en el primer trimestre (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 1 semana después del tratamiento.

Se ha observado oligohidramnios materno, que supuestamente representa una disminución de la función renal fetal, que puede dar lugar a contracciones de las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico. Si se ha producido exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función

renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser estrictamente controlados en cuanto a hipotensión (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

AQUMELDI y sus metabolitos se excretan en la leche materna en tal medida que no se pueden descartar los efectos sobre los recién nacidos/lactantes alimentados con leche materna (ver sección 5.2).

Se debe decidir si interrumpir la lactancia materna o interrumpir/abstenerse del tratamiento con AQUMELDI, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto del enalapril sobre la fertilidad. En ratas, el tratamiento con enalapril no tuvo ningún efecto sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del enalapril sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos o cansancio que pueden afectar a la concentración y la coordinación y alterar el desempeño de tareas cualificadas, como conducir, montar una bicicleta o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el fármaco notificadas en niños fueron tos (5,7 %), vómitos (3,1 %), microalbuminuria (3,1 %), hiperpotasemia (2,9 %), hipotensión (1,4 %) y mareo postural (1,2 %).

Tabla de reacciones adversas al medicamento

Niños

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 procede de los estudios clínicos realizados en niños que recibieron AQUMELDI para la insuficiencia cardíaca. En total, 86 niños de estos estudios recibieron enalapril durante un máximo de 1 año, por lo que los datos son limitados.

A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación SOC (clasificación por órganos y sistemas) y por frecuencia, en primer lugar las reacciones más frecuentes, con las siguientes directrices: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden descendente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias.

Tabla 1. Lista de reacciones adversas en niños con insuficiencia cardíaca.

Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos posturales	Frecuente
Trastornos vasculares	
Hipotensión	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	

Reacciones adversas	Frecuencia
Vómitos	Frecuente
Exploraciones complementarias	
Hiperpotasemia	Frecuente
Microalbuminuria	Frecuente

Adultos

Se ha evaluado la seguridad de los comprimidos de enalapril en más de 1 0000 pacientes adultos y en estudios clínicos controlados en los que participaron 2 314 pacientes hipertensos y 363 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Las reacciones adversas y la frecuencia en la población adulta se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2. Lista de reacciones adversas en la población adulta

Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia aplásica	Poco frecuente
Anemia hemolítica	Poco frecuente
Anemia	Poco frecuente
Depresión de la médula ósea	Rara
Neutropenia	Rara
Agranulocitosis	Rara
Pancitopenia	Rara
Trombocitopenia	Rara
Linfadenopatía	Rara
Reducción de la hemoglobina	Rara
Disminución del hematocrito	Rara
Trastornos del sistema inmunitario	
Angioedema	Frecuente
Enfermedades autoinmunitarias	Rara
Trastornos endocrinos	
Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH)	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	
Depresión	Frecuente
Confusión	Poco frecuente
Nerviosismo	Poco frecuente
Insomnio	Poco frecuente
Sueños anormales	Rara
Trastornos del sueño	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Muy frecuente
Dolor de cabeza	Frecuente
Síncope	Frecuente
Alteración del gusto	Frecuente
Parestesia	Poco frecuente
Somnolencia	Poco frecuente
Vértigo	Poco frecuente
Trastornos oculares	
Visión borrosa	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	
Acúfenos	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	
Dolor torácico	Frecuente

Reacciones adversas	Frecuencia
Alteraciones del ritmo	Frecuente
Angina de pecho	Frecuente
Taquicardia	Frecuente
Infarto de miocardio	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular	Poco frecuente
Palpitaciones	Poco frecuente
Trastornos vasculares	
Hipotensión	Frecuente
Hipotensión ortostática	Poco frecuente
Rubefacción	Poco frecuente
Fenómeno de Raynaud	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Muy frecuente
Disnea	Frecuente
Asma	Poco frecuente
Broncoespasmo	Poco frecuente
Dolor de garganta	Poco frecuente
Rinorrea	Poco frecuente
Ronquera	Poco frecuente
Infiltrados pulmonares	Rara
Alveolitis alérgica	Rara
Neumonía eosinofílica	Rara
Rinitis	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	Muy frecuente
Diarrea	Frecuente
Dolor abdominal	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Íleo	Poco frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente
Úlcera péptica	Poco frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Anorexia	Poco frecuente
Irritación gástrica	Poco frecuente
Dispepsia	Poco frecuente
Sequedad de boca	Poco frecuente
Estomatitis	Rara
Ulceración aftosa	Rara
Glositis	Rara
Angioedema intestinal	Muy raro
Trastornos hepato biliares	
Insuficiencia hepática	Rara
Colestasis	Rara
Hepatitis	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción cutánea	Frecuente
Prurito	Poco frecuente
Diaforesis	Poco frecuente
Alopecia	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Dermatitis exfoliativa	Rara
Necrólisis epidérmica tóxica	Rara
Pénfigo	Rara

Reacciones adversas	Frecuencia
Eritroderma	Rara
Reacciones cutáneas graves*	Frecuencia no conocida
Reacciones de hipersensibilidad	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Calambres musculares	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Insuficiencia renal	Poco frecuente
Disfunción renal	Poco frecuente
Proteinuria	Poco frecuente
Oliguria	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Impotencia	Poco frecuente
Ginecomastia	Rara
Trastornos generales y en el lugar de administración	
Astenia	Muy frecuente
Fatiga	Frecuente
Fiebre	Poco frecuente
Malestar	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	
Hiperpotasemia	Frecuente
Microalbuminuria	Frecuente
Aumento de la creatinina sérica	Frecuente
Aumento de la urea en sangre	Poco frecuente
Hiponatremia	Poco frecuente
Elevación de las enzimas hepáticas	Rara
Aumento de la bilirrubina sérica	Rara

* Se ha notificado un conjunto de síntomas que puede incluir alguno o todos los siguientes síntomas: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, un ANA positivo, VSG elevada, eosinofilia y leucocitosis. Se pueden producir erupciones cutáneas, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Población pediátrica

Presión arterial y frecuencia cardíaca

Tras la primera toma de AQUMELDI, no se notificaron cambios en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca en pacientes pediátricos no tratados previamente con IECA o en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca durante el periodo de observación de 8 horas. Durante las primeras 8 semanas de tratamiento, los valores medios de la presión arterial no cambiaron con el tiempo. Se observó la misma tendencia en la frecuencia cardíaca. La presión arterial media (PAM), basada en la presión arterial sistólica y diastólica, aumentó en todos los grupos de edad a lo largo del período de estudio de 10 meses posterior, excepto en los niños de 6 a 12 meses de edad, en los que se observó una reducción mínima.

Parámetros de seguridad renal

Durante el período de estudio de 12 meses de tratamiento, la creatinina sérica, el nitrógeno ureico en sangre (BUN), la TFG y los niveles de potasio se encontraron, en general, dentro de los límites normales y se mantuvieron constantes en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca. La única diferencia se observó en niños de edades comprendidas entre el nacimiento y los 3 meses, en los que los niveles de BUN fueron significativamente más altos al final del estudio en comparación con el inicio, media [\pm desviación estándar (DE)] 4,4 (\pm 1,8) frente a 2,8 (\pm 1,4), ($p = 0,0001$). En los pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca, se notificó sistemáticamente microalbuminuria en un único paciente con miocardiopatía dilatada desde la primera visita del estudio. Dado que este paciente abandonó prematuramente el estudio y se perdió durante el seguimiento, solo se dispone de datos limitados. La microalbuminuria se notificó incidentalmente en otros tres casos, no obstante, en otras

visitas la microalbúmina se situó dentro de los límites normales. En cuanto al resto de pacientes, los valores fueron similares en todos los grupos de edad a lo largo del estudio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los datos sobre la sobredosis de enalapril en adultos son limitados y no existen datos específicos en niños. Las manifestaciones más destacadas de la sobredosis notificadas hasta la fecha son una hipotensión intensa que comienza unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, concomitante con el bloqueo del sistema renina-angiotensina, y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos. Se han notificado concentraciones séricas de enalaprilato 100 y 200 veces superiores a las observadas normalmente después de dosis terapéuticas tras la ingestión de 300 mg y 440 mg de enalapril, respectivamente.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. Si se produce hipotensión, el paciente se debe colocar en la posición de shock. Si está disponible, también se puede considerar el tratamiento con perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar el maleato de enalapril (p. ej., vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). El enalapril se puede eliminar de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la implantación de un marcapasos. Se realizará una vigilancia continua de las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la ECA, simple, código ATC: C09AA02.

El maleato de enalapril es la sal maleato de enalapril, un derivado de dos aminoácidos, la L-alanina y la L-prolina.

Mecanismo de acción

Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Tras la administración oral en adultos, la enzima CES1 hepática hidroliza el enalapril a su metabolito activo, el enalaprilato, que actúa como inhibidor de la ECA. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y, por tanto, la inhibición de la ECA da lugar a una disminución de la angiotensina II plasmática. Además, también provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática (debido a la eliminación de la retroalimentación negativa de la liberación de renina) y una disminución de la secreción de aldosterona. Por lo tanto, el mecanismo de acción del enalapril es principalmente a través de la supresión de la SRAA. Sin embargo, la ECA es idéntica a la cininasa II, por lo que el enalapril también puede bloquear la degradación de la bradicinina, un potente péptido vasodepresor. Quedan

dudas sobre los efectos diferenciales de la inhibición de la ECA en el eje RAA, en función de la franja de edad pediátrica en cuestión.

Efectos farmacodinámicos

Se estudiaron farmacodinamia exploratoria de los péptidos natriuréticos cerebrales (Nt-proBNP), la fracción de acortamiento y el SRAA asociados a los comprimidos bucodispersables de enalapril en niños con insuficiencia cardíaca en dos estudios clínicos; 32 niños de 1 mes a 12 años de edad con insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía dilatada (MCD) (WP08) y 70 niños de 6 años de edad con insuficiencia cardíaca consecuencia de una cardiopatía congénita (CC) (CHP09). Edad media 555 días, peso medio 8,92 kg y altura 74,01 cm. El 46 % eran niñas y el 54 % eran niños. Los datos se presentan a continuación.

En niños con MCD, los valores de la mediana de Nt-proBNP (intervalo) permanecieron invariables de 32 (5 a 1 777) pmol/l al inicio a 35 (3 a 1 302) pmol/l ($p = ns$) al final del estudio. Solo el 10 % de los pacientes de esta cohorte no habían sido tratados nunca con un IECA. En niños con CC, los niveles de Nt-proBNP se habían reducido al final del estudio respecto a los niveles iniciales. La mediana del valor de Nt-proBNP al inicio del estudio fue de 171 (de 1 a 2 789) pmol/l y de 73 (de 5 a 2.165) pmol/l ($p = ns$) al final. En esta cohorte, el 44 % de los pacientes no habían sido tratados nunca con un IECA.

En pacientes con MCD, los valores medios (\pm DE) de la ecocardiografía (fracción de acortamiento) se elevaron ligeramente, no obstante, aumentaron significativamente en todos los pacientes, de 22,3 % (DE 7,3) a 25,1 % (DE 7,8) ($p < 0,05$, prueba t), lo que refleja una mejoría de las condiciones cardíacas de los pacientes en todos los grupos de edad. En los pacientes con CC, la fracción de acortamiento se mantuvo prácticamente invariable durante el periodo del estudio. Los valores medios (\pm DE) en la selección y en las visitas de final del estudio fueron del 38,7 % (DE 8,6) y del 38,5 % (DE 6,2), respectivamente.

En cuanto a los efectos sobre el SRAA, la renina, la actividad de la renina plasmática y la angiotensina I aumentaron al final de los dos estudios en comparación con los valores previos a las dosis. Las concentraciones de aldosterona disminuyeron a las 4 horas de la administración de los comprimidos de enalapril bucodispersables, así como al final del estudio. Se consideró poco probable que los cambios observados fueran consecuencia del curso natural de la enfermedad o de cambios dependientes de la maduración en el sistema SRAA. Se observó una tendencia comparable en los 4 parámetros del sistema SRAA en cohortes de pacientes no tratados previamente con un IECA y de pacientes tratados previamente con un IECA, siendo la principal diferencia los valores iniciales previos a la dosis. Los cambios observados en los marcadores del SRAA durante el tratamiento con enalapril comprimidos bucodispersables se encuentran dentro del patrón esperado de inhibición de la ECA.

Los datos sobre el uso de AQUMELDI en niños menores de 1 mes en los estudios clínicos son escasos ($n = 4$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El enalapril oral se absorbe rápidamente y las concentraciones séricas máximas de enalapril se alcanzan al cabo de una hora. Según la recuperación urinaria, el grado de absorción de enalapril del comprimido de enalapril oral es de aproximadamente el 60 %. El enalapril se hidroliza rápida y extensamente a enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

No se espera que los alimentos afecten a la absorción de los comprimidos bucodispersables de AQUMELDI.

Distribución

Tal y como se ha descrito en la población adulta, en el intervalo de concentraciones terapéuticamente relevantes, la unión del enalaprilato a proteínas plasmáticas humanas no supera el 60 %. En adultos, el volumen de distribución aparente (V/F) del enalapril de AQUMELDI fue de 93,15 l (DE 33,23 l).

Biotransformación

A excepción de la conversión a enalaprilato, no existen pruebas de un metabolismo significativo del enalapril.

Eliminación

La excreción de enalaprilato es principalmente renal. En adultos, después de una dosis oral única de enalapril (10 mg), el 18 % de la dosis administrada se detectó en la orina y el 6 % en las heces en forma de enalapril inalterado, en comparación con el 43 % de enalaprilato en la orina y el 27 % en las heces. La cinética de eliminación del enalaprilato es bifásica, con una fase inicial que refleja la filtración renal (semivida de eliminación de 2 a 6 horas) y una fase posterior prolongada (semivida de eliminación terminal de 36 horas) que se supone representa el equilibrado del fármaco de los sitios de unión de la enzima ECA.

Las concentraciones en estado estacionario de enalaprilato se alcanzan después de 3 o 4 dosis de enalapril. Los principales componentes en la orina son el enalaprilato, que representa aproximadamente el 40 % de la dosis, y el enalapril intacto (alrededor del 20 %). La semivida de eliminación del enalapril de AQUMELDI en adultos fue de 0,77 h (DE 0,11 h) y aclaramiento oral (CL/F) 87,54 l/h (DE 33,45 l/h).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La exposición al enalapril y al enalaprilato aumenta en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el ABC en estado estacionario del enalaprilato fue aproximadamente dos veces mayor que en los pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min), el ABC se multiplicó aproximadamente por 8. La semivida efectiva del enalaprilato después de múltiples dosis de maleato de enalapril se prolonga a este nivel de insuficiencia renal y se retrasa el tiempo hasta el estado estacionario (ver sección 4.2). El enalaprilato se puede eliminar de la circulación general mediante hemodiálisis. El aclaramiento de la diálisis es de 62 ml/min.

Lactancia

Después de una dosis oral única de 20 mg en cinco mujeres tras el parto, el nivel máximo medio de enalapril en la leche fue de 1,7 μ g/l (intervalo de 0,54 a 5,9 μ g/l) entre 4 y 6 horas después de la dosis. La concentración máxima media de enalaprilato fue de 1,7 μ g/l (intervalo de 1,2 a 2,3 μ g/l); se produjeron picos en distintos momentos a lo largo del período de 24 horas. Utilizando los datos de los niveles máximos en la leche, la ingesta máxima estimada de un lactante alimentado exclusivamente con leche materna sería de aproximadamente el 0,16 % de la dosis ajustada por peso materno.

Una mujer que había tomado enalapril por vía oral 10 mg al día durante 11 meses presentó niveles máximos de enalapril de 2 μ g/l en la leche 4 horas después de una dosis, y niveles máximos de enalaprilato de 0,75 μ g/l de leche aproximadamente 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato medida en la leche durante el período de 24 horas fue de 1,44 μ g/l y 0,63 μ g/l de leche respectivamente.

Los niveles de enalaprilato en la leche fueron indetectables (<0,2 µg/l) 4 horas después de una dosis única de enalapril 5 mg en una madre y 10 mg en dos madres; los niveles de enalapril no se determinaron.

Población pediátrica

En niños con MCD, las concentraciones plasmáticas máximas normalizadas con la dosis y el peso ($C_{m\acute{a}x.}$) fueron de 203 ng/ml/mg × kg para el enalapril y de 155 ng/ml/mg × kg para el enalaprilato, con coeficientes elevados de variación del 73 % para el enalapril y del 61 % para el enalaprilato. El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{m\acute{a}x.}$) fue de 1,7 horas para enalapril y de 4,6 horas para enalaprilato, tras la administración de un comprimido bucodispersable (COD) de enalapril. En niños con CC, las concentraciones plasmáticas máximas normalizadas con la dosis y el peso ($C_{m\acute{a}x.}$) fueron de 274 ng/ml/mg × kg para el enalapril y de 178 ng/ml/mg × kg para el enalaprilato, con coeficientes elevados de variación del 58 % para el enalapril y del 82 % para el enalaprilato. El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{m\acute{a}x.}$) fue de 1,8 horas para el enalapril y de 6,3 horas para el enalaprilato, tras la administración de enalapril COD.

Los datos de los estudios clínicos realizados en niños con insuficiencia cardiaca tratados con AQUMELDI permiten comparar los parámetros farmacocinéticos en niños con MCD y CC en pacientes de 1 mes a menos de 6 años de edad (ver la tabla a continuación). En este grupo de edad, los pacientes con MCD mostraron una exposición (ABC) al enalapril un 50 % inferior en comparación con los pacientes con CC. Sin embargo, el metabolismo del metabolito activo enalaprilato fue el mismo en ambos grupos. El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones máximas $T_{m\acute{a}x.}$ de enalapril fue similar.

		Enalapril	Enalaprilato	Enalapril	Enalaprilato	Enalapril	Enalaprilato
	<i>n</i>	ABC _{tau} , ss, norm (ng/ml·h/mg·kg)		C _{máx} , ss, norm (ng/ml/mg·kg)		t-máx o t _{máx} , ss (h)	
MCD 1 mes a <6 años	20	428,3 (235,5- 1 338,2)	1040,1 (0-4 468,2)	136,4 (44- 760,8)	120,4 (0-516,3)	1,99 (0,93- 4,17)	5,37 (0-12,02)
ICC 1 mes a <6 años	60	785,1	1 166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
<i>p</i> MCD respecto a CC		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

La semivida de eliminación ($T_{1/2}$) del enalapril de AQUMELDI en niños fue de 1,67 horas y la del enalaprilato fue de 21,66 horas.

Aunque no se dispone de resultados publicados que describan la FC del enalapril en niños con insuficiencia renal, dado que el fármaco y su metabolito activo se excretan predominantemente por vía renal, se espera que la alteración de la función renal dé lugar a niveles elevados de enalapril y enalaprilato. Así pues, la dosis de enalapril se debe ajustar en consecuencia y se debe controlar la función renal (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para las personas sobre la base de estudios convencionales de farmacología de la seguridad, la toxicidad por administración repetida, la genotoxicidad y el potencial cancerígeno. Los estudios de toxicidad para la reproducción sugieren que el enalapril no tiene efectos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo de ratas y no es teratogénico. En un estudio en el que se administraron dosis a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación, se produjo un aumento de la incidencia de muertes de crías de rata durante la lactancia. Se ha demostrado que el compuesto atraviesa la placenta y se secreta en la leche. Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como clase de

medicamento, son fetotóxicos (causan lesiones y/o la muerte del feto) cuando se administran en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)
Crospovidona
Poli(acetato de vinilo)
Povidona
Laurilsulfato de sodio
Estearil fumarato de sodio
Sílice coloidal anhidra - solo comprimido de 0,25 mg
Óxido de hierro amarillo (E172) - solo comprimido de 1 mg

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

AQUMELDI 0,25 mg comprimidos bucodispersables

2 años.

Tras la primera apertura, se debe utilizar en un plazo de 100 días.

AQUMELDI 1 mg comprimidos bucodispersables

18 meses.

Tras la primera apertura, se debe utilizar en un plazo de 100 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a más de 25 °C. Conservar en el envase original para proteger de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización

Frasco de polietileno de alta densidad con tapón de polipropileno (equipado con un sistema de cierre a prueba de niños y a prueba de manipulaciones y un desecante integrado de sílice) y una cuchara para permitir la extracción de los comprimidos del frasco.

AQUMELDI 0,25 mg y AQUMELDI 1 mg se presentan en envases de 50, 100 o 200 comprimidos, cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La primera vez que se abre el frasco, se debe romper el precinto:

- Sostenga firmemente el frasco con una mano.
- Con la otra mano: presione firmemente mientras gira el tapón en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Continúe girando hasta que se rompa el precinto.

Debido al pequeño tamaño de los comprimidos bucodispersables, utilice la cuchara que se suministra en el envase para facilitar su extracción del frasco. En la medida de lo posible, evite tocar los comprimidos con las manos.

Administración de dosis < 0,25 mg

En caso de una dosis inferior a 0,25 mg, se puede obtener una dosis menor procediendo de la forma siguiente: introducir un comprimido de 0,25 mg en una jeringa para uso oral de 10 ml; añadir agua del grifo hasta la graduación de 10 ml; hacer girar la jeringa durante 3 minutos para dispersar completamente el comprimido; y administrar el volumen necesario al paciente (1 ml contendrá 0,025 mg de enalapril, 4 ml contendrán 0,1 mg de enalapril). En niños menores de 6 meses se debe utilizar agua estéril. Después de la dispersión completa del comprimido bucodispersable en la jeringa para uso oral, el volumen requerido se debe utilizar inmediatamente.

Administración a través de sonda enteral

Algunos pacientes pueden necesitar la administración a través de un tubo de alimentación enteral. AQUMELDI se dispersa rápidamente en el agua del grifo y se puede administrar una vez que se ha dispersado. En niños menores de 6 meses se debe utilizar agua estéril. AQUMELDI solo se debe dispersar en agua haciendo girar la jeringa o agitando durante 3 minutos en una jeringa. Se puede dispersar un máximo de cuatro comprimidos bucodispersables en 1 ml en un momento determinado. Si se administra el medicamento al niño a través de una sonda de alimentación, lavar la sonda con al menos 3 ml de agua después de haber administrado el medicamento.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AQUMELDI 0,25 mg comprimidos bucodispersables

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg comprimidos bucodispersables

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de noviembre de 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 *quater*, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aqumeldi 0,25 mg comprimidos bucodispersables
maleato de enalapril
Para niños desde el nacimiento hasta los 18 años

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido bucodispersable contiene 0,25 mg de maleato de enalapril.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos bucodispersables

Un frasco con 50 comprimidos bucodispersables
Un frasco con 100 comprimidos bucodispersables
Un frasco con 200 comprimidos bucodispersables
Una cuchara

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO SE DEBE MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura, se debe utilizar en un plazo de 100 días.
Fecha de apertura: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AQUMELDI 0,25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aqumeldi 0,25 mg comprimidos bucodispersables
maleato de enalapril
Para niños desde el nacimiento hasta los 18 años

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido bucodispersable contiene 0,25 mg de maleato de enalapril.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos bucodispersables

50 comprimidos bucodispersables
100 comprimidos bucodispersables
200 comprimidos bucodispersables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO SE DEBE MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura, se debe utilizar en un plazo de 100 días.
Fecha de apertura: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aqumeldi 1 mg comprimidos bucodispersables
maleato de enalapril
Para niños desde el nacimiento hasta los 18 años

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido bucodispersable contiene 1 mg de maleato de enalapril.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos bucodispersables

Un frasco con 50 comprimidos bucodispersables
Un frasco con 100 comprimidos bucodispersables
Un frasco con 200 comprimidos bucodispersables
Una cuchara

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO SE DEBE MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura, se debe utilizar en un plazo de 100 días.
Fecha de apertura: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

AQUMELDI 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aqumeldi 1 mg comprimidos bucodispersables
maleato de enalapril
Para niños desde el nacimiento hasta los 18 años

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido bucodispersable contiene 1 mg de maleato de enalapril.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos bucodispersables

50 comprimidos bucodispersables
100 comprimidos bucodispersables
200 comprimidos bucodispersables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO SE DEBE MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura, se debe utilizar en un plazo de 100 días.
Fecha de apertura: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Aqumeldi 0,25 mg comprimidos bucodispersables Aqumeldi 1 mg comprimidos bucodispersables maleato de enalapril

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo/a empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo/a o a su farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o su hijo/a, ya que puede perjudicarles.
- Si usted o su hijo/a experimentan efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Aqumeldi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo/a empiecen a tomar Aqumeldi
3. Cómo tomar Aqumeldi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aqumeldi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Aqumeldi y para qué se utiliza

Aqumeldi contiene el principio activo maleato de enalapril.

Se utiliza en niños y adolescentes desde el nacimiento hasta los 17 años para tratar la insuficiencia cardíaca (incapacidad del corazón para bombear sangre suficiente a todo el organismo).

El maleato de enalapril pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (inhibidores de la ECA), lo que significa que bloquea una enzima (proteína) del organismo que interviene en la síntesis de la hormona angiotensina II. Al estrechar los vasos sanguíneos, la angiotensina II puede causar hipertensión, obligando al corazón a trabajar más para bombear sangre a todo el cuerpo. La angiotensina II también libera hormonas, como la aldosterona, que provocan la retención de líquidos y, como consecuencia, aumentan la presión arterial.

Al bloquear la formación de angiotensina II, Aqumeldi modifica el sistema hormonal, lo que influye en la presión arterial y el equilibrio de líquidos en el organismo. El resultado es que ayuda a reducir la presión arterial y aumenta el suministro de sangre y oxígeno al corazón. El medicamento suele empezar a funcionar en el plazo de una hora, pero pueden ser necesarias varias semanas de tratamiento antes de que la enfermedad mejore.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo/a empiecen a tomar Aqumeldi

No utilice Aqumeldi si usted o su hijo

- es alérgico al maleato de enalapril, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a otros inhibidores de la ECA (como captopril, lisinopril o ramipril). Los inhibidores de la ECA se utilizan para tratar la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca.
- ha tenido alguna vez una reacción llamada angioedema (hinchazón rápida bajo la piel en zonas como la cara, la garganta, los brazos y las piernas, que puede poner en peligro la vida si la

inflamación de la garganta bloquea las vías respiratorias) al tomar otro inhibidor de la ECA o cuando la causa del angioedema era desconocida o hereditaria.

- está embarazada de más de 3 meses. También es mejor evitar la toma de Aqumeldi al principio del embarazo (ver sección 2, «Embarazo, lactancia y fertilidad»).
- tiene diabetes o insuficiencia renal y se trata con un medicamento que reduce la presión arterial y contiene aliskireno (ver sección 2 «Otros medicamentos y Aqumeldi»).
- ha tomado o está tomando actualmente sacubitril/valsartán, un medicamento utilizado para tratar un tipo de insuficiencia cardíaca prolongada (crónica), ya que aumenta el riesgo de angioedema. Espere al menos 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán antes de tomar Aqumeldi.
- padece insuficiencia renal grave

Si no está seguro/a, consulte al médico o farmacéutico de su hijo/a antes de empezar a administrar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte al médico antes de empezar a tomar Aqumeldi si usted o su hijo/a:

- tiene un problema cardíaco denominado obstrucción valvular ventricular izquierda u obstrucción del tracto de salida o shock cardiogénico.
- padece una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos del cerebro (p. ej., estenosis, trombosis, embolia, hemorragia).
- padece una enfermedad del colágeno vascular (enfermedades que provocan una inflamación persistente del tejido conjuntivo, que son unos tejidos que mantienen unidos los huesos, los músculos y los ligamentos).
- está tomando inmunosupresores (utilizados para reducir la respuesta inmunitaria del organismo), alopurinol (utilizado para reducir los niveles de ácido úrico) o procainamida (que se usa para tratar las alteraciones de la frecuencia cardíaca). En estos casos, el enalapril puede aumentar el riesgo de niveles bajos de neutrófilos (neutropenia), un tipo de glóbulos blancos que combaten la infección, niveles muy bajos de un tipo de glóbulos blancos denominados granulocitos (agranulocitosis), que son importantes para combatir las infecciones, bajos niveles de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia), lo que puede provocar hemorragias y hematomas y bajos niveles de glóbulos rojos (anemia) que pueden causar cansancio y piel pálida (ver sección 2 «Otros medicamentos y Aqumeldi»).
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica a los inhibidores de la ECA, con hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta con dificultad para tragar o respirar (angioedema). Durante el tratamiento con Aqumeldi, se puede producir angioedema en cualquier momento. Si aparecen síntomas, se debe interrumpir la administración de Aqumeldi e iniciarse el tratamiento necesario de inmediato. Ha de tener en cuenta que los pacientes de raza negra tienen un mayor riesgo de sufrir este tipo de reacciones a los inhibidores de la ECA (medicamentos que actúan como Aqumeldi). El riesgo de angioedema puede aumentar en los pacientes que toman otros medicamentos (ver sección 2 «Otros medicamentos y Aqumeldi»).
- tiene un problema de riñón (incluido el trasplante de riñón) diabetes, deshidratación, empeoramiento repentino de la insuficiencia cardíaca, acumulación de ácido en el organismo o uso de diuréticos (comprimidos para orinar) que mantienen la cantidad de potasio en la sangre (como espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida) o sustitutos que contengan potasio o medicamentos que aumenten el potasio en la sangre (como heparina, trimetoprim o cotrimoxazol). Estas situaciones pueden provocar niveles elevados de potasio en sangre (hiperpotasemia), lo que a su vez puede causar cansancio, debilidad muscular, náuseas y alteraciones de la frecuencia cardíaca. Es posible que su médico o el de su hijo/a tenga que ajustar la dosis de Aqumeldi o comprobar periódicamente la cantidad de potasio en la sangre (ver sección 2 «Otros medicamentos y Aqumeldi»).
- tiene un problema con las arterias del riñón, ya podría aumentar el riesgo de presión arterial baja o de que los riñones no funcionen correctamente.
- ha sufrido muchos vómitos (vómitos excesivos) o ha tenido diarrea intensa recientemente.

- tiene diabetes. Se debe controlar la presencia de niveles bajos de glucosa en sangre, especialmente durante el primer mes de tratamiento. La cantidad de potasio en la sangre también puede ser mayor.
- se está sometiendo a diálisis, ya que puede ser necesario cambiar la dosis de Aquumeldi.
- tiene presión arterial baja (puede notarlo como desmayos o mareos, especialmente al estar de pie).
- está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la hipertensión: un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II) (también conocido como sartanes, por ejemplo valsartán, telmisartán o irbesartán), ya que pueden aumentar el riesgo de hipotensión arterial, potasio elevado en la sangre y problemas renales (ver sección 2 «Otros medicamentos y Aquumeldi»).
- tiene menos de 1 mes de edad y tiene un problema hepático o ictericia (coloración amarilla de la piel y del blanco del ojo).
- tiene menos de un mes de edad, ya que los niños muy pequeños tienen un mayor riesgo de sufrir problemas de presión arterial baja, problemas renales y un nivel elevado de potasio en la sangre.

Su médico o el de su hijo/a puede controlar periódicamente la función renal, la presión arterial y el nivel de electrolitos (por ejemplo, potasio) en la sangre.

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores es aplicable a usted o a su hijo/a, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a administrar Aquumeldi.

Si usted o su hijo/a están a punto de someterse a un procedimiento médico

Si usted o su hijo/a está a punto de someterse a alguno de los siguientes procedimientos, informe al médico de que usted o su hijo/a está tomando Aquumeldi:

- una intervención quirúrgica o si va a recibir anestésicos (incluso en la consulta del dentista).
- un tratamiento de desensibilización para reducir el efecto de una alergia, por ejemplo al veneno de abeja o avispa (veneno de himenópteros).
- un tratamiento para eliminar el colesterol de la sangre denominado aféresis de las LDL.

Si cumple alguno de los criterios anteriores, consulte al médico o dentista de su hijo o farmacéutico antes del procedimiento.

Otros medicamentos y Aquumeldi

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo/a está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Incluye también los medicamentos a base de plantas. Es posible que su médico tenga que modificar su dosis o la de su hijo/a y/o tomar otras precauciones.

La administración de Aquumeldi con los siguientes medicamentos puede afectar a la forma en que actúan Aquumeldi o los medicamentos incluidos en la lista o puede aumentar el riesgo de efectos adversos:

- **antihipertensivos**, medicamentos para reducir la presión arterial (se enumeran a continuación los diferentes tipos):
 - bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (BRA), a veces denominados «sartanes» (p. ej., losartán, valsartán);
 - aliskireno;
 - betabloqueantes (p. ej. atenolol, propranolol);
 - diuréticos (un medicamento que aumenta la producción de orina) (p. ej., furosemida, clorotiazida);
 - vasodilatadores (medicamento para abrir [dilatar] los vasos sanguíneos) (p. ej. nitroglicerina, mononitrato de isosorbida);
 - inhibidores de la neprilisina (p. ej., sacubitril, racecadotril).

El riesgo de angioedema (hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta con dificultad para tragar o respirar) puede aumentar cuando se utilizan estos medicamentos (ver sección 2 «No administrar Aqumeldi si usted o su hijo/a»).

- **medicamentos conservadores de potasio**, los medicamentos para aumentar el potasio en la sangre pueden hacer que el potasio sea demasiado alto (a continuación se enumeran diferentes tipos):
 - suplementos de potasio y sustitutos de la sal;
 - diuréticos (un medicamento que aumenta la producción de orina) ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, amilorida);
 - antibióticos, utilizados para tratar infecciones bacterianas (p. ej., trimetoprim y cotrimoxazol);
 - heparina utilizada para que la sangre sea más fluida y prevenir la formación de coágulos.
- **litio**, medicamento para tratar la depresión.
- **antidepresivos tricíclicos** utilizados para tratar la depresión (p. ej. amitriptilina).
- **antipsicóticos**, medicamentos para tratar problemas de salud mental.
- **medicamentos para la tos y el resfriado** y **medicamentos para reducir el peso** (p. ej. pseudoefedrina, anfetamina).
- **oro**, utilizado para tratar el dolor o la artritis.
- **medicamentos antidiabéticos, incluidas la insulina y la vildagliptina**, que se utilizan para reducir el azúcar en sangre.
- **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**, medicamentos para reducir la inflamación y aliviar el dolor (a continuación se enumeran diferentes tipos):
 - inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2, por ejemplo, ibuprofeno);
 - ácido acetilsalicílico (aspirina).
- **medicamentos para evitar el rechazo de trasplantes**, utilizados para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (p. ej., ciclosporina, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores es aplicable a usted o a su hijo/a, consulte con su médico o farmacéutico antes de usar Aqumeldi.

Uso de Aqumeldi con alimentos, bebidas y alcohol

Usted o su hijo/a no deben beber alcohol mientras estén tomando Aqumeldi. El alcohol puede provocar que la presión arterial caiga demasiado y usted o su hijo/a pueden experimentar mareos, aturdimiento o desmayos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Debe informar a su médico si cree que usted o su hija están (o podrían estar) embarazadas. Por lo general, su médico le aconsejará interrumpir el tratamiento con Aqumeldi antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le aconsejará que tome otro medicamento en lugar de Aqumeldi.

Aqumeldi no se recomienda al principio del embarazo y no se debe tomar estando embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar daños graves al feto si se utiliza después del tercer mes de embarazo (ver sección 2 «No tomar Aqumeldi si usted o su hija»).

Si es usted una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 1 semana después del mismo.

Lactancia

Informe a su médico si está en período de lactancia o a punto de iniciarla y pregúntele si debe interrumpirla o bien dejar de tomar el tratamiento con Aqumeldi.

Conducción y uso de máquinas

Aqumeldi puede provocar somnolencia o afectar a la concentración y la coordinación. Esto puede afectar a la realización de tareas peligrosas como conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas.

Aqumeldi contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Aqumeldi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o el de su hijo/a o el farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

La dosis la establecerá su médico o el de su hijo/a y dependerá del peso y de la respuesta al tratamiento.

- La dosis inicial recomendada es de hasta 2 mg como dosis única.
- La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg a 20 mg una vez al día.

El médico de su hijo/a le indicará cuándo aumentar la dosis en función de la presión arterial, los niveles de potasio en la sangre y la función renal de su hijo/a.

INSTRUCCIONES DE USO

Lea atentamente antes de utilizar los comprimidos bucodispersables

Aqumeldi solo se debe tomar por vía oral. Es un comprimido bucodispersable, lo que significa que se disuelve en la boca o en agua. El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

1. Debido al pequeño tamaño de los comprimidos, utilice la cuchara que se proporciona en el envase para extraer el número necesario de comprimidos bucodispersables del frasco. En la medida de lo posible, evite tocar los comprimidos con las manos.
2. Coloque los comprimidos bucodispersables sobre la lengua o en el espacio entre la encía y la mejilla (cavidad bucal) y deje que se dispersen.
3. No triture los comprimidos bucodispersables.

Si la dosis prescrita por el médico es inferior a 0,25 mg, se puede obtener una dosis menor de la siguiente manera:

1. introduzca un comprimido bucodispersable de 0,25 mg en una jeringa para uso oral de 10 ml para que se disperse.
2. Añada 10 ml de agua del grifo a la jeringa (hasta la marca de graduación de 10 ml). En niños menores de 6 meses de edad, se debe utilizar agua estéril.
3. Haga girar la jeringa durante 3 minutos hasta que el comprimido bucodispersable se disperse por completo.
4. Este procedimiento da lugar a una concentración de 0,025 mg/ml de maleato de enalapril.
5. 1 ml de la solución resultante contendrá 0,025 mg de enalapril, 4 ml contendrán 0,1 mg de enalapril.
6. A continuación, administre inmediatamente al paciente el volumen de dispersión necesario; no conserve la dispersión en la jeringa para uso oral.

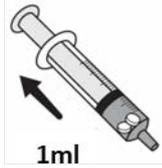
Si usted o su hijo/a toman el medicamento a través de una sonda de alimentación, debe seguir el siguiente procedimiento:

1. Retire el émbolo de la jeringa que utilice con la sonda de alimentación (jeringa no suministrada) e introduzca el número necesario de comprimidos bucodispersables en el cilindro de la jeringa.

Nota: se puede dispersar un máximo de cuatro comprimidos bucodispersables en 1 ml cada vez, por lo que puede ser necesario repetir el procedimiento para alcanzar la dosis recomendada.



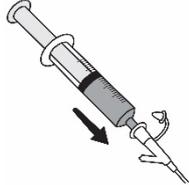
2. Vuelva a colocar el émbolo y tire para añadir 1 ml de agua del grifo. En niños menores de 6 meses de edad, se debe utilizar agua estéril.



3. Tape la jeringa y gírela o agítela cuidadosamente durante 3 minutos para que los comprimidos bucodispersables se dispersen.



4. Retire el tapón y administre la dosis a través de la sonda de alimentación.



5. Enjuague la sonda de alimentación con al menos 3 ml de agua después de administrar el medicamento.

La solución se le debe administrar inmediatamente a usted o a su hijo. No conservar.

Se ha comprobado que las sondas de alimentación estándar (poliuretano, policloruro de vinilo y silicona) son adecuadas para su uso con este medicamento.

Si usted o su hijo/a toman más Aqumeldi del que deben

No administre una dosis de medicamento mayor a la indicada por su médico o el de su hijo/a. Si usted o su hijo/a toma más comprimidos de los recetados por el médico, consulte inmediatamente con el hospital de guardia más cercano o con su médico. Lleve el envase del medicamento con usted.

Los signos y síntomas más frecuentes de sobredosis son la disminución de la presión arterial (los signos pueden incluir mareos o aturdimiento) y un estado de pérdida casi completa del conocimiento (estupor). Otros síntomas pueden ser latidos cardíacos fuertes y rápidos, pulso rápido, ansiedad, tos, insuficiencia renal y respiración rápida.

Si usted o su hijo/a olvida tomar Aqumeldi

Si usted o su hijo/a olvida tomar Aqumeldi, no tome la dosis olvidada.

Tome la siguiente dosis en su hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si usted o su hijo/a deja de tomar Aqumeldi

No suspenda el tratamiento con Aqumeldi a menos que su médico o el de su hijo/a se lo indique.

Si tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero o los de su hijo o al farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves en pacientes adultos. Si usted o su hijo/a experimenta alguno de estos efectos adversos, deje de tomar el medicamento y consulte a un médico inmediatamente:

- Hinchazón de labios, ojos, boca o garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar (angioedema) - frecuente
- Trastornos de la sangre incluidos cambios en los parámetros sanguíneos, como disminución del número de glóbulos blancos y rojos, reducción de la hemoglobina, disminución del número de plaquetas - poco frecuentes
- Infarto de miocardio (posiblemente debido a una presión arterial muy baja en determinados pacientes de alto riesgo, incluidos los que tienen problemas de flujo sanguíneo del corazón o del cerebro) - poco frecuente
- Ictus (posiblemente debido a una presión arterial muy baja en pacientes de alto riesgo) - poco frecuente
- Trastornos de la sangre (depresión de la médula ósea), incluidos cambios en los parámetros sanguíneos, como disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia), disminución del número de plaquetas (trombocitopenia), niveles bajos de hemoglobina, niveles bajos de hematocrito, pancitopenia, agranulocitosis - raros
- Reacciones cutáneas graves con enrojecimiento y descamación de la piel, vesículas o úlceras abiertas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) - raras
- Erupción repentina e inesperada o quemazón, enrojecimiento o descamación de la piel - raros
- La médula ósea interrumpe la producción de nuevas células sanguíneas, lo que provoca cansancio, menor capacidad para combatir las infecciones y hemorragia no controlada (anemia aplásica) - rara
- Inflamación del hígado, enfermedad hepática, aumento de las enzimas hepáticas o la bilirrubina (valores obtenidos en las pruebas), ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos) - raros

Efectos adversos observados en niños que toman Aqumeldi para la insuficiencia cardiaca:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Sensación de mareo, presión arterial baja (mareo postural)
- Tos
- Náuseas (vómitos)
- Niveles elevados de potasio (hiperpotasemia), determinados en los análisis de sangre
- Aumento leve de la albúmina en la orina (microalbuminuria)

Es posible que usted o su hijo/a se sientan mareados cuando empiecen a tomar Aqumeldi. Esto se debe a una disminución de la presión arterial. Si sucede, se sentirán mejor en posición tumbada. Póngase en contacto con su médico o el de su hijo/a.

Otros posibles efectos adversos observados en adultos que toman enalapril son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de mareo
- Sensación de debilidad (astenia)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Visión borrosa
- Tos

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Diarrea
- Dolor abdominal
- Vómitos
- Erupción cutánea
- Dolor de cabeza
- Desmayos (síncope)
- Hipotensión
- Cambios en la frecuencia cardíaca
- Latidos del corazón rápidos
- Angina de pecho
- Dolor torácico
- Cansancio (fatiga)
- Depresión
- Aumento del nivel de potasio (hiperpotasemia), determinado en los análisis de sangre
- Aumento de los niveles de creatinina (aumento de la creatinina sérica), determinados en los análisis de sangre
- Pérdida anormal de albúmina en la orina (microalbuminuria), determinada en las pruebas de orina
- Cambio en el sentido del gusto
- Dificultad para respirar (disnea)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Indigestión
- Estreñimiento
- Pérdida de apetito (anorexia)
- Movimiento lento de los alimentos a través del intestino
- Inflamación del páncreas
- Irritación del estómago (irritación gástrica)
- Sequedad de boca
- Úlcera
- Función renal alterada
- Insuficiencia renal
- Moqueo
- Ronquera
- Dolor de garganta
- Latidos del corazón rápidos o desiguales (palpitaciones)
- Excesiva descomposición de los glóbulos rojos que provoca cansancio y palidez de la piel (anemia hemolítica)
- Confusión,
- Dificultad para dormir
- Somnolencia
- Nerviosismo
- Sensación de picor o de adormecimiento de la piel
- Sensación de mareo (vértigo)
- Zumbido en los oídos (acúfenos)
- Asma

- Opresión en el pecho asociada al asma (broncoespasmo)
- Aumento de la sudoración
- Picor
- Urticaria
- Pérdida de pelo
- Calambres musculares
- Rubefacción
- Presión arterial baja estando de pie (hipotensión postural)
- Indisposición general (malestar),
- Fiebre
- Disfunción eréctil (impotencia)
- Nivel elevado de proteínas en la orina (medido en una prueba)
- Nivel bajo de azúcar en sangre
- Nivel bajo de sodio (hiponatremia), determinado en análisis de sangre
- Nivel elevado de urea en sangre determinado en análisis de sangre

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- Pequeños bultos llenos de líquido en la piel (pénfigo)
- Problemas de hígado (insuficiencia hepática)
- Colestasia (problemas con el flujo de bilis)
- Elevación de las enzimas hepáticas
- Fenómeno de Raynaud, en el que las manos y los pies se pueden volver muy fríos y pálidos debido a un flujo sanguíneo bajo
- Enfermedades autoinmunitarias
- Sueños extraños
- Problemas de sueño
- Acumulación de fluidos u otras sustancias en los pulmones (como se aprecia en los rayos X)
- Inflamación de la nariz
- Inflamación de los pulmones causada por una acumulación de células sanguíneas que provoca dificultad para respirar (neumonía eosinofílica)
- Inflamación de la boca (estomatitis)
- Inflamación de la lengua (glositis)
- Llagas en la boca (úlceras aftosas)
- Reducción de la cantidad de orina producida
- Trastorno de la piel debido a una reacción alérgica o infección (eritema multiforme)
- Aumento del tamaño de los pechos en hombres
- Glándulas inflamadas en el cuello, la axila o la ingle
- Hinchazón de las manos, los pies o los tobillos

Muy raros (puede afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas)

- Hinchazón del intestino (angioedema intestinal)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- Sobreproducción de la hormona antidiurética, una hormona que ayuda a los riñones a controlar la cantidad de agua que el organismo pierde a través de la orina, lo que provoca retención de líquidos, dando lugar a debilidad, cansancio o confusión (SIADH).
- Reacciones cutáneas graves. Se ha notificado un conjunto de síntomas que puede incluir alguno o todos los síntomas siguientes: fiebre, inflamación de los vasos sanguíneos (serositis/vasculitis), dolor muscular (mialgia/miositis), dolor articular (artralgia/artritis). Se pueden producir erupciones cutáneas, sensibilidad a la luz del sol y a la radiación UV u otras manifestaciones cutáneas.

Comunicación de efectos adversos

Si usted o su hijo/a experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Aqumeldi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aqumeldi

- El principio activo es maleato de enalapril.

Los demás excipientes son: manitol (E421), crospovidona, acetato de polivinilo, povidona, lauril sulfato de sodio (ver sección 2 «Aqumeldi contiene sodio»), estearil fumarato de sodio, sílice coloidal anhidra (solo comprimido de 0,25 mg), óxido de hierro amarillo (E172) (solo comprimido de 1 mg).

Aspecto de Aqumeldi y contenido del envase

Aqumeldi 0,25 mg comprimidos bucodispersables son comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos, de 2 mm de diámetro.

Aqumeldi 1 mg comprimidos bucodispersables son comprimidos de color entre amarillento y amarillo, redondos, biconvexos, de 2 mm de diámetro.

Ambos se presentan en un frasco de plástico con tapón de plástico a prueba de niños y a prueba de manipulaciones dentro de una caja de cartón. Cada caja contiene un frasco y una cuchara azul.

Envases disponibles de 0,25 mg y 1 mg contienen 50, 100 o 200 comprimidos bucodispersables por frasco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

La primera vez que se abre el frasco, se debe romper el precinto:

- Sostenga firmemente el frasco con una mano.
- Con la otra mano: presione firmemente mientras gira el tapón en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Continúe girando hasta que se rompa el precinto.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Pharbil Waltrop GmbH
IM Wirrigen 25
45731 Waltrop
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.
