

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AQUMELDI 0,25 mg smeltetabletter

AQUMELDI 1 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

AQUMELDI 0,25 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder 0,25 mg enalaprilmaleat.

AQUMELDI 1 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder 1 mg enalaprilmaleat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett

AQUMELDI 0,25 mg smeltetabletter

Hvite, runde, bikonvekse smeltetabletter, 2 mm i diameter.

AQUMELDI 1 mg smeltetabletter

Gulaktige til gule, runde, bikonvekse smeltetabletter, 2 mm i diameter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

AQUMELDI er indisert til behandling av hjertesvikt hos barn fra fødselen til under 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

AQUMELDI skal startes under overvåking av lege med erfaring i behandling av pediatriske pasienter med hjertesvikt.

Dosering

Start-/testdose

0,01 til 0,04 mg/kg (maks. 2 mg) som en innledende enkeltdose.

- Før en testdose gis, skal blodtrykk (BT) og nyrefunksjon sjekkes. Hvis systolisk blodtrykk (SBT) er under 5. persentil eller kreatinin er over den øvre grensen for alderen, skal ikke enalapril gis.
- Testdosen skal være i den lavere enden av området hos mindre stabile pasienter og hos barn < 30 dager gamle.
- Blodtrykket skal overvåkes med 1–2 timers mellomrom etter den første dosen. Hvis SBT er under 5. persentil, skal enalapril stoppes og egnet klinisk behandling skal gis.

Mål-/vedlikeholdsdose

0,15 til 0,3 mg/kg (maks. 20 mg) per dag som en eller to delte doser, 8 timer etter testdosen. Dosen skal tilpasses individuelt i henhold til blodtrykk, serumkreatinin og kaliumrespons.

- Hvis systolisk blodtrykk (SBT) er høyere enn eller likt 5. persentil og serumkreatinin ikke er mer enn 1,5 x baseline, skal det vurderes å titrere opp enalapril.
- Hvis SBT er under 5. persentil og serumkreatinin er mer enn $2 \times$ baseline, skal enalapril stoppes.
- Hvis SBT er under 5. persentil og serumkreatinin er mellom 1,5 og $2 \times$ baseline, skal enalaprildosen titreres ned.
- Hvis SBT er større enn eller lik 5. persentil og serumkreatinin er mer enn $2 \times$ baseline, skal enalaprildosen titreres ned.
- Hvis SBT er høyere enn eller likt 5. persentil og serumkreatinin er mellom 1,5 og $2 \times$ baseline, skal enalapril fortsettes med samme dose.

Hvis kalium på noe tidspunkt er $\geq 5,5$ mmol/l, skal enalaprilbehandlingen pauses. Når hyperkalemien er løst, skal enalapril startes igjen på samme eller lavere dosenivå. Hvis det oppstår hyperkalemi igjen, skal det ovenstående gjentas, og behandlingen gjenopptas på et lavere nivå. Hvis kalium gjentatte ganger er over 5,5 mmol/l, på tross av flere dosereduksjoner, skal enalapril seponeres.

Hvis en dose med AQUMELDI er glemt, skal neste dose gis som vanlig. Det skal ikke gis en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Spesielle forsiktighetsregler skal følges hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

- Enalapril er kontraindisert hos pediatriske pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.3).
- $GFR \geq 50$ ml/min/1,73 m²: Dosejustering kreves ikke.
- $GFR \geq 30 - < 50$ ml/min/1,73 m²: Start med 50 % av enkeltdosen og gi dosen med 12 timers intervaller.
- For dialyse: Start med 25 % av den normale enkeltdosen og gi dosen med 12 timers intervaller.

Dosen skal økes til høyest mulige tolererte dose, avhengig av effekten. Avhengig av pasientens kliniske tilstand skal kreatinin- og kaliumkonsentrasjonen sjekkes innen 2 uker etter oppstart av behandling, og deretter minst en gang i året.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen data er tilgjengelig for behandling av pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Dosejustering anses ikke som nødvendig, men disse barna skal bare behandles med enalapril under tett overvåking. Det anbefales ikke å behandle barn under 1 måneds alder med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Barn yngre enn 30 dager

Behandling av spedbarn < 30 dagers alder skal bare utføres under streng overvåking, inkludert blodtrykk, kaliumnivå i serum og nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Kun til oral bruk. Legg på tungen eller i munnhulen, og la tablettene løse seg opp.

AQUMELDI kan tas med eller uten mat.

For instruksjoner om administrering av startdoser $< 0,25$ mg og ved administrering via ernæringssonde, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller noen andre angiotensinkonverterende enzyminhibitorer (ACEi).
- Historikk med angioødem forbundet med tidligere behandling med ACE-hemming.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Andre og tredje trimester av graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av AQUMELDI med legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Kombinasjon med sakubitril/valsartan (et legemiddel som inneholder en neprilysinhemmer) på grunn av økt risiko for angioødem. AQUMELDI skal ikke administreres innen 36 timer før bytte til eller fra sakubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Symptomatisk hypotensjon

Hos pasienter med hjertesvikt, med eller uten tilknyttet nyreinsuffisiens, har symptomatisk hypotensjon vært observert. Det kan mest sannsynlig oppstå hos pasienter med mer alvorlige grader av hjertesvikt, som gjenspeilet av bruk av høye doser med sløymediuretika, hyponatremi eller funksjonelt nedsatt nyrefunksjon. Hos disse pasientene skal behandlingen starte under medisinsk tilsyn, og pasientene skal følges opp tett hver gang dosen med AQUMELDI og/eller diuretika justeres. Lignende hensyn kan gjelde for pasienter med iskemisk hjerte- eller cerebrovaskulær sykdom, der et for stort blodtrykksfall kan føre til myokardinfarkt eller cerebrovaskulær ulykke.

Hos noen pasienter med hjertesvikt, som har normalt eller lavt blodtrykk, kan det systemiske blodtrykket bli ytterligere senket med AQUMELDI. Denne effekten er forventet og gir vanligvis ikke grunn til å seponere behandlingen. Hvis hypotensjon blir symptomatisk, kan det være nødvendig å redusere dosen og/eller seponere diuretika og/eller AQUMELDI.

Hvis det oppstår hypotensjon, skal pasienten legges i ryggleie og skal, om nødvendig, få en intravenøs infusjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. En forbigående hypotensiv reaksjon er ikke en kontraindikasjon for ytterligere doser, som vanligvis kan gis uten problemer så snart blodtrykket har økt etter volumekspansjon.

Aorta- eller mitralklaffstenose / hypertrofisk kardiomyopati

Som med alle vasodilatatorer skal ACE-hemmere gis med forsiktighet hos pasienter med venstre ventrikulær klaff- og utløpsobstruksjon, og unngås ved tilfeller av kardiogen sjokk og hemodynamisk signifikant obstruksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Nyresvikt har vært rapportert i forbindelse med enalapril, og har vært sett hovedsakelig hos pasienter med alvorlig nyresvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert stenose i nyrearterien. Hvis nyresvikt gjenkjennes raskt og riktig behandling gis, er nyresvikt i forbindelse med enalapril vanligvis reversibel (se pkt. 4.8).

Noen hypertensive pasienter uten åpenbar eksisterende nyresykdom har utviklet økning i blodurea og -kreatinin når enalapril har blitt gitt samtidig med et diuretikum. Dosereduksjon av enalapril og/eller seponering av diuretikumet kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Denne situasjonen skal utløse muligheten for underliggende stenose i nyrearterien (se renovaskulær hypertensjon nedenfor).

Renovaskulær hypotensjon

Det er en risiko for hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral stenose i nyrearterien eller i arterien til en enkelt fungerende nyre blir behandlet med ACE-hemmere. Tap av nyrefunksjonen kan oppstå med bare små endringer i serumkreatinin. Hos disse pasientene skal behandling igangsettes under tett medisinsk tilsyn med lave doser, nøye titrering samt overvåking av nyrefunksjon.

Nyretransplantasjon

Det er ingen erfaring med administrering av AQUMELDI hos pasienter med nylig nyretransplantasjon. Behandling med AQUMELDI anbefales derfor ikke.

Leversvikt

I sjeldne tilfeller har ACE-hemmere vært forbundet med et syndrom som starter med kolestatisk gulsott eller hepatitt og utvikler seg til plutselig og alvorlig levernekrose og (noen ganger) død. Mekanismen for dette syndromet er ikke kjent. Pasienter som får ACE-hemmere og utvikler gulsott eller markerte økninger i leverenzymmer, skal seponere ACE-hemmeren og få egnet medisinsk oppfølging.

Nøytropeni/agranulocytose

Nøytropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anemi har vært rapportert hos pasienter som får ACE-hemmere. Hos pasienter med normal nyrefunksjon og ingen kompliserende faktorer oppstår det sjelden nøytropeni. Enalapril skal brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med vaskulær kollagensykdom, immunsupprimerende behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid eller en kombinasjon av disse kompliserende faktorene, særlig hvis det er finnes en eksisterende nedsatt nyrefunksjon. Noen av disse pasientene utviklet alvorlige infeksjoner som i noen få tilfeller ikke responderte på intensiv antibiotikabehandling. Hvis enalapril brukes hos slike pasienter, tilrådes periodisk overvåking av hvite blodcelletall, og pasienten skal instrueres om å rapportere ethvert tegn på infeksjon.

Overfølsomhet/angioødem

Angioødem i ansiktet, ekstremiteter, leppene, tungen, glottis og/eller strupehodet har vært rapportert hos pasienter behandlet med ACE-hemmere, inkludert enalapril. Dette kan oppstå når som helst under behandling. I slike tilfeller må AQUMELDI seponeres straks, og egnet overvåking skal iverksettes for å sikre at symptomene er fullstendig løst før pasienten skrives ut. Selv i tilfeller der hevelse i tungen er involvert, uten lungenesvikt, kan pasienter trenge forlenget observasjon ettersom behandling med antihistaminer og kortikosteroider kanskje ikke er tilstrekkelig.

I svært sjeldne tilfeller har det vært rapportert dødsfall på grunn av angioødem forbundet med ødem i strupehodet eller tungen. Det er sannsynlig at pasienter med involvering av tungen, glottis eller strupehodet opplever luftveisobstruksjon, særlig pasienter med luftveiskirurgi i anamnesen. Når tungen, glottis eller strupehodet er involvert, med sannsynlighet for å forårsake luftveisobstruksjon, skal egnet behandling, som kan inkludere subkutan adrenalinoppløsning (epinefrin) 1:1 000 og/eller målinger for å sikre åpne luftveier, administreres straks.

Mørkhudede pasienter som får ACE-hemmere, har vært rapportert å ha en høyere forekomst av angioødem sammenlignet med ikke-mørkhudede.

Pasienter med angioødem i anamnesen urelatert til ACE-hemmerbehandling, kan ha økt risiko for angioødem når de får en ACE-hemmer (se pkt. 4.3).

Det skal utvises forsiktighet ved oppstart av racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos en pasient som allerede tar en ACE-hemmer.

Pasienter som mottar samtidig behandling med ACE-hemmer og neprilysinhemmer, (f.eks. sakubitril, racekadotril), kan ha økt risiko for angioødem (se pkt. 4.5). Kombinasjonen av enalapril og sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av den økte risikoen for angioødem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan må ikke iverksettes før 36 timer etter at den siste dosen med enalaprilbehandling er tatt. Hvis behandling med sakubitril/valsartan stoppes, må behandling med enalapril ikke igangsettes før 36 timer etter den sistes dosen med sakubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Anafylaktoide reaksjoner under hymenoptera-desensibilisering

I sjeldne tilfeller har pasienter som mottar ACE-hemmere under desensibilisering med vepsegift, opplevd livstruende anafylaktoide reaksjoner. Disse reaksjonene ble unngått ved å midlertidig holde tilbake behandling med ACE-hemmere før hver desensibilisering.

Anafylaktoide reaksjoner under LDL-aferease

I sjeldne tilfeller har pasienter som mottar ACE-hemmere under lipoprotein med lav tetthet (LDL)-aferease med dektransulfat, opplevd livstruende anafylaktoide reaksjoner. Disse reaksjonene ble unngått ved å midlertidig holde tilbake behandling med ACE-hemmere før hver aferease.

Hemodialysepasienter

Anafylaktoide reaksjoner har vært rapportert hos pasienter som fikk dialyse med membraner med høy fluks (f.eks. AN 69®) og samtidig ble behandlet med en ACE-hemmer. Hos disse pasientene skal det vurderes å bruke en annen type dialysemembran eller antihypertensiva av en annen klasse.

Hypoglykemi

Diabetespasienter som blir behandlet med orale antidiabetika eller insulin, som begynner å bruke en ACE-hemmer, skal få beskjed om å bli overvåket tett for hypoglykemi, særlig i den første måneden med kombinert bruk (se pkt. 4.5).

Hoste

Hoste har vært rapportert ved bruk av ACE-hemmere. Vanligvis er hosten ikke-produktiv, vedvarende og løser seg etter seponering av behandling. ACE-hemmerindusert hoste skal anses som en del av differensialdiagnosen for hoste.

Kirurgi/anestesi

Hos pasienter som gjennomgår større operasjoner, eller under anestesi med legemidler som gir hypotensjon, blokkerer enalapril angiotensin II-dannelse sekundært til kompensatorisk reninfrigjøring. Hvis det oppstår hypotensjon og det anses å skyldes denne mekanismen, kan den korrigeres med volumekspansjon.

Hyperkalemi

Økninger i serumkalium har vært observert hos noen pasienter som behandles med ACE-hemmere, inkludert enalapril. Risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi inkluderer pasienter med nyreinsuffisiens, forverret nyrefunksjon, alder (< 70 år), diabetes mellitus, interkurrente hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertedekompensering, metabolisk acidose og samtidig bruk av kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller saltsubstitutter som inneholder kalium; eller pasienter som tar andre legemidler forbundet med økninger i serumkalium (f.eks. heparin, legemidler som inneholder trimetoprim som kotrimoksazol). Nyfødte har økt risiko for å utvikle hyperkalemi. Bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, saltsubstitutter som inneholder kalium; eller andre legemidler som kan øke serumkalium, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan føre til signifikant økning i serumkalium. Hyperkalemi kan gi alvorlige, noen ganger fatale, arytmier. Hvis samtidig bruk av enalapril og noen av de ovennevnte

midlene anses egnet, skal de brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av serumkalium (se pkt. 4.5).

Litium

Kombinasjonen av litium og enalapril er generelt ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Blokkering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det er dokumentert at samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren øker risikoen for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt).

Blokkering av RAAS gjennom samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbel blokkeringsterapi anses som absolutt nødvendig, skal dette skje under overvåking av spesialist, og nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk skal overvåkes tett og ofte.

ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere skal ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Graviditet

ACE-hemmere skal ikke igangsettes under graviditet. Med mindre fortsatt behandling med ACE-hemmere anses avgjørende, skal pasienter som planlegger å bli gravide, byttes til alternative behandlinger med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Når graviditet er fastslått, må behandling med ACE-hemmere stoppes umiddelbart, og alternativ behandling skal iverksettes, om nødvendig (se pkt. 4.3 og 4.6).

Etniske forskjeller

Som med andre ACE-hemmere er enalapril tilsynelatende mindre effektiv i å senke blodtrykket hos mørkhudede personer enn hos ikke-mørkhudede, muligens på grunn av høyere forekomst av tilstander med lavt renin hos den mørkhudede hypertensive populasjonen.

Pediatrik populasjon

AQUMELDI anbefales ikke hos barn ved andre indikasjoner enn hjertesvikt.

Forsiktighet tilrådes hos barn under 1 måneds alder, da de kan være følsomme for legemidlet. Data på bruk av AQUMELDI hos barn under 1 måneds alder i kliniske studier er knappe (n=4). Ethvert tegn på bivirkninger og elektrolytter skal overvåkes tett.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data for behandling av pediatriske pasienter med eksisterende leversykdom. Barn med eksisterende leversykdom skal derfor bare behandles med enalapril under streng overvåking. Det anbefales ikke å behandle barn under 1 måneds alder med nedsatt leverfunksjon.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med AQUMELDI hos den voksne eller pediatriske populasjonen. Interaksjonsstudier med enalapril har kun blitt utført hos voksne.

Blokkering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokkering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gjennom kombinert bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en høyere forekomst av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med bruk av ett enkelt RAAS-virkende middel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller andre legemidler som kan øke serumkalium

ACE-hemmere demper diuretikainduert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd, saltsubstitutter som inneholder kalium; eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. heparin, produkter som inneholder trimetoprim som kotrimoksazol) kan føre til signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk av enalapril og noen av de ovennevnte midlene anses som egnet, skal de brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av serumkalium (se pkt. 4.4).

Diuretika (tiazid eller sløfediuretika)

Tidligere behandling med høydose diuretika kan føre til volumdepleksjon og en risiko for hypotensjon når behandling med enalapril igangsettes (se pkt. 4.4). De hypotensive effektene kan reduseres ved å seponere diuretikumet, ved å øke volumet eller saltinntaket, eller ved å igangsette behandling med en lav dose enalapril.

Antihypertensiva

Samtidig bruk av disse legemidlene kan forsterke den hypotensive effekten av enalapril. Samtidig bruk med nitroglyserin og andre nitrater, eller andre vasodilatorer, kan redusere blodtrykket ytterligere.

Litium

Reversible økninger i litiumkonsentrasjoner og -toksisitet har vært rapportert under samtidig administrering av litium og ACE-hemmere. Samtidig bruk av tiazid-diuretika kan øke litiumnivåene ytterligere og forsterke risikoen for litiumtoksisitet med ACE-hemmere. Bruk av enalapril med litium anbefales ikke, men hvis det viser seg at kombinasjonen er nødvendig, skal serumlitiumnivåene overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Samtidig bruk av visse anestetiske legemidler, trisykliske antidepressiva og antipsykotika og ACE-hemmere kan føre til nedsatt blodtrykk (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) inkludert selektiv syklooksygenase-2 (COX-2)-hemmere

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) inkludert selektiv syklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere) kan redusere effekten av diuretika og andre hypertensiva. Derfor kan den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister eller ACE-hemmere svekkes av NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere.

Samtidig administrering av NSAIDs (inkludert COX-2-hemmere) og angiotensin II-reseptorantagonister eller ACE-hemmere kan utøve en tilleggseffekt på økningen i serumkalium, og kan føre til en svekkelse av nyrefunksjonen. Disse effektene er vanligvis reversible. I sjeldne tilfeller kan det oppstå akutt nyresvikt, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (som eldre pasienter eller pasienter med volumdepleksjon, inkludert pasienter på diuretikabehandling). Derfor skal kombinasjonen administreres med forsiktighet til pasienter med svekket nyrefunksjon.

Pasienter skal hydreres tilstrekkelig, og det skal vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter igangsetting av samtidig behandling og deretter regelmessig.

Gull

Nitritoidreaksjoner (symptomer inkluderer ansiktsrødme, kvalme, oppkast og hypotensjon) har vært rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter på behandling med injiserbart gull (natriumaurotiomalat) og samtidig behandling med ACE-hemmere, inkludert enalapril.

mTOR-hemmere (mammalian target of rapamycin)

Pasienter som får samtidig behandling med mTOR-hemmer (f.eks. temisrolimus, sakubitril, everolimus), kan ha økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Neprilysinhemmere

Pasienter som mottar samtidig behandling med ACE-hemmer og neprilysinhemmer, (f.eks. sakubitril, racekadotril), kan ha økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av enalapril og sakubitril/valsartan er kontraindisert, da samtidig hemming av neprilysin og ACE kan øke risikoen for angioødem. Sakubitril/valsartan må ikke igangsettes før 36 timer etter at den siste dosen med enalaprilbehandling er tatt. Behandling med enalapril må ikke igangsettes før 36 timer etter den sistes dosen med sakubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere de antihypertensive effektene av ACE-hemmere.

Antidiabetika

Epidemiologiske studier har antydnet at samtidig administrering av ACE-hemmere og antidiabetika (insulin, orale hypoglykemiske midler) kan forårsake en økt blodglukosesenkende effekt med risiko for hypoglykemi. Det så ut til å være mer sannsynlig at dette fenomenet oppsto i løpet av de første ukene med kombinert behandling og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.4 og 4.8). Pasienter som tar samtidig behandling med vildagliptin, kan ha økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Alkohol

Alkohol forsterker de hypotensive effektene av ACE-hemmere.

Acetylsalisylsyre, trombolytika og betablokkere

Enalapril kan trygt administreres samtidig med acetylsalisylsyre (ved kardiologiske diagnoser), trombolytika og betablokkere.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan oppstå under samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Overvåking av serumkalium anbefales.

Heparin

Hyperkalemi kan oppstå under samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Overvåking av serumkalium anbefales.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Erfaring fra mennesker viser at ACE-hemmere, inkludert enalapril, forårsaker medfødte misdannelser (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, forsinket forbeining av hodeskallen, lemkontrakturer, kraniofaciale misdannelser og hypoplastisk lungeutvikling) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) når det blir gitt under graviditet.

AQUMELDI er kontraindisert under andre og tredje trimester av graviditeten, og er ikke anbefalt i første trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon under behandling og i opptil 1 uke etter behandling.

Maternell oligohydramniose, som trolig representerer nedsatt føtal nyrefunksjon, har oppstått og kan føre til lemkontrakturer, kraniofaciale misdannelser og hypoplastisk lungeutvikling. Dersom eksponering for ACE-hemmere har oppstått fra andre trimester av graviditeten, anbefales ultralydkontroll av nyrefunksjonen og hodeskallen. Spedbarn med mødre som har tatt ACE-hemmere, skal observeres tett for hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

AQUMELDI og dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i så stor grad at effekter på nyfødte/spedbarn som ammes ikke kan utelukkes (se pkt. 5.2).

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med AQUMELDI skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data for effekten av enalapril på fertilitet. Hos rotter hadde ikke behandling med enalapril noen effekt på paring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

AQUMELDI har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet eller slitenhet kan oppstå, og dette kan påvirke konsentrasjon og koordinering. Dette kan endre ytelsen ved oppgaver som å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste legemiddelrelaterte bivirkningene rapportert hos barn var hoste (5,7 %), oppkast (3,1 %), mikroalbuminuri (3,1 %), hyperkalemi (2,9 %), hypotensjon (1,4 %) og postural svimmelhet (1,2 %).

Bivirkningstabell

Barn

Bivirkningsfrekvensen som er listet opp i tabell 1, er utledet fra de kliniske studiene med barn som fikk AQUMELDI for hjertesvikt. Totalt 86 barn i disse studiene fikk enalapril i opptil 1 år, og dataene er derfor begrenset.

Bivirkningene er oppført iht. organklasser og frekvens, med de hyppigste bivirkningene først, ved bruk av følgende retningslinjer: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvenskategori presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Liste over bivirkninger hos barn med hjertesvikt.

Bivirkninger	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	
Postural svimmelhet	Vanlige
Karsykdommer	
Hypotensjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Hoste	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Oppkast	Vanlige
Undersøkelser	
Hyperkalemi	Vanlige
Mikroalbuminuri	Vanlige

Voksne

Enalapril-tabletter er evaluert for sikkerhet hos mer enn 10 000 voksne pasienter, og i kontrollerte studier som involverte 2 314 hypertensive pasienter og 363 pasienter med kongestiv hjertesvikt. Bivirkninger og frekvens hos den voksne populasjonen er listet opp i tabell 2.

Tabell 2. Liste over bivirkninger hos den voksne populasjonen

Bivirkninger	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Aplastisk anemi	Mindre vanlige
Hemolytisk anemi	Mindre vanlige
Anemi	Mindre vanlige
Beinmargsdepresjon	Sjeldne
Nøytropeni	Sjeldne
Agranulocytose	Sjeldne
Pancytopeni	Sjeldne
Trombocytopeni	Sjeldne
Lymfadenopati	Sjeldne
Redusert hemoglobin	Sjeldne
Redusert hematokrit	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	
Angioødem	Vanlige
Autoimmune sykdommer	Sjeldne
Endokrine sykdommer	
Syndrom med uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH)	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hypoglykemi	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	
Depresjon	Vanlige
Forvirring	Mindre vanlige
Nervøsitet	Mindre vanlige
Insomni	Mindre vanlige
Unormale drømmer	Sjeldne
Søvnforstyrrelser	Sjeldne

Bivirkninger	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	Svært vanlige
Hodepine	Vanlige
Synkope	Vanlige
Endret smakssans	Vanlige
Parestesier	Mindre vanlige
Somnolens	Mindre vanlige
Vertigo	Mindre vanlige
Øyesykdommer	
Uklart syn	Svært vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	
Tinnitus	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	
Brystsmerter	Vanlige
Rytmeforstyrrelser	Vanlige
Angina pectoris	Vanlige
Takykardi	Vanlige
Mykardinfarkt	Mindre vanlige
Cerebrovaskulær ulykke	Mindre vanlige
Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	
Hypotensjon	Vanlige
Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige
Rødming	Mindre vanlige
Raynauds fenomen	Sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Hoste	Svært vanlige
Dyspné	Vanlige
Astma	Mindre vanlige
Bronkospasme	Mindre vanlige
Sår hals	Mindre vanlige
Rinoré	Mindre vanlige
Heshet	Mindre vanlige
Lungeinfiltrater	Sjeldne
Allergisk alveolitt	Sjeldne
Eosinofilisk pneumoni	Sjeldne
Rhinitt	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	
Kvalme	Svært vanlige
Diaré	Vanlige
Abdominal smerte	Vanlige
Oppkast	Vanlige
Ileus	Mindre vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige
Peptisk ulcer	Mindre vanlige
Forstoppelse	Mindre vanlige
Anoreksi	Mindre vanlige
Gastrisk irritasjon	Mindre vanlige
Dyspepsi	Mindre vanlige
Tørr munn	Mindre vanlige
Stomatitt	Sjeldne
Aftøs ulcerasjon	Sjeldne
Glossitt	Sjeldne
Intestinalt angioødem	Svært sjeldne

Bivirkninger	Frekvens
Sykdommer i lever og galleveier	
Leversvikt	Sjeldne
Kolestase	Sjeldne
Hepatitt	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	
Utslett	Vanlige
Kløe	Mindre vanlige
Diaforese	Mindre vanlige
Alopesi	Mindre vanlige
Erythema multiforme	Sjeldne
Stevens-Johnsons syndrom	Sjeldne
Eksfoliativ dermatitt	Sjeldne
Toksisk epidermal nekrolyse	Sjeldne
Pemfigus	Sjeldne
Erythrodermi	Sjeldne
Alvorlige hudreaksjoner*	Ikke kjent
Overfølsomhetsreaksjoner	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Muskelkramper	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	
Nyresvikt	Mindre vanlige
Nyredysfunksjon	Mindre vanlige
Proteinuri	Mindre vanlige
Oliguri	Sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Impotens	Mindre vanlige
Gynekomasti	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Asteni	Svært vanlige
Fatigue	Vanlige
Feber	Mindre vanlige
Malaise	Mindre vanlige
Undersøkelser	
Hyperkalemi	Vanlige
Mikroalbuminuri	Vanlige
Økt serumkreatinin	Vanlige
Økt blodurea	Mindre vanlige
Hyponatremi	Mindre vanlige
Økte leverenzymmer	Sjeldne
Økt serumbilirubin	Sjeldne

* Det har vært rapportert et symptomkompleks som kan inkludere alle eller noen av følgende: feber, serositt, vaskulitt, myalgi/myositt, artralgi/artritt, en positive ANA, økt ESR, eosinofili og leukocytose. Utslett, lysfølsomhet eller andre dermatologiske manifestasjoner kan oppstå.

Pediatrisk populasjon

Blodtrykk og hjerterefrekvens

Etter første inntak av AQUMELDI ble ingen endringer i blodtrykk eller hjerterefrekvens rapportert hos naive eller ACEi-forhåndsbehandlede pediatriske hjertesviktpasienter i løpet av den 8 timers observasjonsperioden. Gjennomsnittlige blodtrykksverdier endret seg ikke over tid i løpet av de første 8 ukene med behandling. Den samme trenden ble observert for hjerterefrekvens. Gjennomsnittlig arterietrykk (MAP), basert på systolisk og diastolisk blodtrykk, økte i alle aldersgrupper gjennom hele den påfølgende 10 måneders studieperioden, unntatt for barn i alderen 6–12 måneder, der det viste en liten nedgang.

Parametre for nyresikkerhet

I hele den 12 måneders studieperioden var serumkreatinin, blodureanitrogen (BUN), GFR og kaliumnivåer generelt innenfor normalområdet, og konstante hos pediatrike pasienter med hjertesvikt. Den eneste forskjellen var at hos barn fra fødsel til 3 måneder var BUN-nivåene signifikant høyere på slutten av studien sammenlignet med begynnelsen, gjennomsnitt ($\pm$ standardavvik (SD)) 4,4 ($\pm$ 1,8) vs. 2,8 ($\pm$ 1,4), $p=0,0001$). Hos pediatrike pasienter med hjertesvikt var mikroalbuminuri konsekvent rapportert hos bare én pasient med dilatert kardiomyopati fra det første studiebesøket. Ettersom denne pasienten forlot studien før avslutning og ble tapt for oppfølging, er bare begrensede data tilgjengelig. Mikroalbuminuri ble tilfeldig rapportert i tre andre tilfeller, men ved andre besøk var mikroalbuminuri innenfor normalområdet. For de resterende pasientene var verdiene lignende i alle aldersgrupper gjennom hele studien.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset mengde data tilgjengelig for overdosering av enalapril hos voksne, og det er ingen spesifikke data hos barn. De mest fremtredende egenskapene for overdosering rapportert per i dag, er markert hypotensjon, som begynner seks timer etter inntak av tabletter, samtidig med blokkade av renin-angiotensinsystemet, og stupor. Symptomer forbundet med overdosering av ACE-hemmere kan inkludere sirkulatorisk sjokk, elektrolyttforstyrrelser, nyresvikt, hyperventilering, takykardi, palpitasjoner, bradykardi, svimmelhet, angst og hoste. Serumenalaprilatnivåer 100 og 200 ganger høyere enn det som vanligvis ses etter terapeutiske doser, har vært rapportert etter inntak av henholdsvis 300 mg og 440 mg enalapril.

Den anbefalte behandlingen av overdosering er intravenøs infusjon av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Hvis det oppstår hypotensjon, skal pasienten legges i sjokkleie. Behandling med angiotensin II-infusjon og/eller intravenøse katekolaminer kan også vurderes, hvis tilgjengelig. Hvis inntaket skjedde nylig, skal det iverksettes tiltak med mål om å eliminere enalaprilmaleat (f.eks. emese, ventrikkelskylling, administrering av absorbanter, og natriumsulfat). Enalapril kan fjernes fra den generelle sirkulasjonen ved hemodialyse (se pkt 4.4). Pacemakerbehandling er indisert for behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkonsentrasjoner skal overvåkes kontinuerlig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, ACE-hemmere, usammensatte preparater, ATC-kode: C09AA02.

Enalaprilmaleat er maleatsaltet til enalapril, et derivat av to aminosyrer, L-alanin og L-prolin.

Virkningsmekanisme

Blokkering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Etter oral administrering hos voksne hydrolyseres enalapril via hepatisk CES 1 til den aktive metabolitten enalaprilat, som fungerer som en ACE-hemmer. ACE er en peptidyl-dipeptidase som

katalyserer konverteringen av angiotensin I til vasokonstriktorstoffet angiotensin II, og dermed fører hemmingen av ACE til redusert plasmaangiotensin II. Dette fører også til økt plasmareninaktivitet (grunnet fjerning av negativ feedback fra reninfrigjøring), og redusert utskilling av aldosteron. Virkningsmekanismen til enalapril er derfor primært via undertrykkingen av RAAS. ACE er imidlertid identisk med kininase II, så enalapril kan derfor også utøve effekter ved å blokkere nedbryting av bradykinin, et potent vasodepressorpeptid. Det gjenstår spørsmål vedrørende differensialeffektene av ACE-hemming på RAA-aksen, avhengig av det aktuelle pediatrike aldersspennet.

Farmakodynamiske effekter

Eksploratoriske farmakodynamikker for natriuretiske peptider i hjernen (Nt-proBNP), forkortet fraksjon og RAAS forbundet med enalapril smeltetabletter hos barn med hjertesvikt ble undersøkt i to kliniske studier; 32 barn i alderen 1 måned til < 12 år med hjertesvikt grunnet dilatert kardiomyopati (DCM) (WP08) og 70 barn i alderen fra fødsel til 6 år med hjertesvikt grunnet medfødt hjertesykdom (CHD) (WP09). Gjennomsnittsalder 555 dager, gjennomsnittsvikt 8,92 kg og høyde 74,01 cm. 46 % var jenter og 54 % var gutter. Dataene er presentert nedenfor.

Hos barn med DCM endret ikke gjennomsnittsverdiene (område) for Nt-proBNP seg fra 32 (5 til 1 777) pmol/l ved oppstart til 35 (3 til 1 302) pmol/l ($p=ns$) på slutten av studien. Bare 10 % av pasientene i denne kohorten var ACEi-naive. Hos barn med CHD var Nt-proBNP-nivåene lavere på slutten av studien enn i begynnelsen. Median Nt-proBNP-verdi i begynnelsen av studien var 171 (1 til 2 789) pmol/l og 73 (5 til 2 165) pmol/l ($p=ns$) på slutten. I denne kohorten var 44 % av pasientene ACEi-behandlingsnaive.

Hos pasienter med DCM økte gjennomsnittsverdier ($\pm SD$) for ekkokardiografi (forkortningsfraksjon) litt, men signifikant hos alle pasienter fra 22,3 % (SD 7,3) til 25,1 % (SD 7,8) % ($p < 0,05$, t-test), noe som gjenspeiler en forbedring i hjertetilstanden hos pasienter i alle aldersgrupper. Hos pasienter med CHD forble forkortningsfraksjonen nesten den samme i hele studieperioden. Gjennomsnittsverdier ($\pm SD$) ved screening og på slutten av studiebesøkene var henholdsvis 38,7 % (SD 8,6) og 38,5 % (SD 6,2).

Når det gjelder effektene på RAAS, økte både renin, plasmareninaktivitet og angiotensin I på slutten av de to studiene sammenlignet med verdiene før dosering. Aldosteronkonsentrasjonene hadde blitt mindre 4 timer etter administrering av enalapril smeltetabletter samt på slutten av studien. Det var usannsynlig at de observerte endringene var en følge av sykdommens naturlige forløp eller modningsavhengige endringer i RAAS-systemet. En sammenlignbar trend for de 4 parametrene for RAAS-systemet ble observert hos ACEi-naive og ACEi-forhåndsbehandlede kohorter, og hovedforskjellen var verdiene før dosering ved baseline. De observerte endringene i markører for RAAS under behandlingsforløpet med enalapril smeltetabletter ligger i det forventede mønsteret for ACE-hemming.

Data på bruk av AQUAMELDI hos barn under 1 måneds alder i kliniske studier er knappe ($n=4$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt enalapril absorberes raskt, og topp serumkonsentrasjoner av enalapril oppstår innen en time. Basert på gjenfinning i urin er omfanget av absorpsjon av enalapril fra orale enalapriltabletter ca. 60 %. Enalapril hydrolyseres raskt og utstrakt til enalaprilat, en potent angiotensinkonverterende enzymhemmer.

Det forventes ikke at absorpsjonen av AQUAMELDI smeltetabletter påvirkes av mat.

Distribusjon

Som beskrevet for den voksne populasjonen, over alle konsentrasjoner som er terapeutisk relevante, overskrider ikke enalapril binding til humane plasmaproteiner 60 %. Hos voksne var det tilsynelatende distribusjonsvolumet (V/F) av enalapril fra AQUMELDI 93,15 l (SD 33,23 l).

Biotransformasjon

Bortsett fra konvertering til enalaprilat, er det ingen bevis for signifikant metabolisering av enalapril.

Eliminasjon

Enalaprilat utskilles hovedsakelig via nyrene. Hos voksne, etter en enkelt oral dose enalapril (10 mg), ble 18 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urin og 6 % i feces som uendret enalapril sammenlignet med 43 % av enalaprilat i urin og 27 % i feces. Eliminasjonskinetikken til enalaprilat er tofasert, med en første fase som reflekterer nyrefiltrasjon (eliminashalveringstid 2 til 6 timer) og en påfølgende forlenget fase (terminal eliminashalveringstid 36 timer), som antas å representere legemiddelutjevning fra ACE-enzymbindende steder.

Steady state-konsentrasjoner av enalaprilat oppnås etter 3 eller 4 doser enalapril. De viktigste komponentene i urin er enalaprilat, som utgjør omtrent 40 % av dosen, og intakt enalapril (omtrent 20 %). Eliminashalveringstiden for enalapril fra AQUMELDI hos voksne var 0,77 t (SD 0,11 t) og oral clearance (CL/F) 87,54 l/t (SD 33,45 l/t).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Eksposering for enalapril og enalaprilat er forhøyet hos pasienter med nyreinsuffisiens. Hos pasienter med mild til moderat nyreinsuffisiens (kreatininclearance 40–60 ml/min) var AUC for enalaprilat ved steady state omtrent to ganger høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon etter administrering av 5 mg en gang daglig. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $\leq$ 30 ml/min) var AUC økt omtrent 8 ganger. Den effektive halveringstiden for enalaprilat etter flere doser med enaprilmaleat er forlenget på dette nivået av nyreinsuffisiens, og tid til steady state er forsinket (se pkt. 4.2). Enalapril kan fjernes fra den generelle sirkulasjonen ved hemodialyse. Dialyseclearance er 62 ml/min.

Amming

Etter en enkelt 20 mg oral dose hos fem postpartum-kvinner var gjennomsnittlig toppnivå av enalapril i melken 1,7 mikrog/l (område 0,54 til 5,9 mikrog/l) 4 til 6 timer etter dosen. Det gjennomsnittlige toppnivået av enalaprilat var 1,7 mikrog/l (område 1,2 til 2,3 mikrog/l); toppene oppsto på ulike tidspunkter i løpet av 24-timersperioden. Ved bruk av data om toppnivåene i melken vil det beregnede maksimale inntaket for et barn som fullammes, være ca. 0,16 % av den vektjusterte dosen hos mor.

En kvinne som hadde tatt oral enalapril 10 mg daglig i 11 måneder, hadde toppnivåer av enalapril i melken på 2 mikrog/l 4 timer etter en dose, og toppnivåer av enalaprilat på 0,75 mikrog/l omtrent 9 timer etter dosen. Den totale mengden enalapril og enalaprilat målt i melken i løpet av 24-timersperioden var henholdsvis 1,44 mikrog/l og 0,63 mikrog/l.

Nivåer av enalaprilat i melken var ikke påvisbare ($< 0,2$ mikrog/l) 4 timer etter en enkelt dose enalapril 5 mg hos én mor, og 10 mg hos to andre mødre; enaprilnivåene ble ikke fastsatt.

Pediatrisk populasjon

Hos barn med DCM var dose- og vektnormaliserte maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) 203 ng/ml/mg $\times$ kg for enalapril og 155 ng/ml/mg $\times$ kg for enalaprilat, med høye

variasjonskoeffisienter på 73 % for enalapril og 61 % for enalaprilat. Maksimale plasmakonsentrasjoner (T_{max}) var på 1,7 timer for enalapril og 4,6 timer for enalaprilat, etter administrering av enalapril smeltetablett (ODT). Hos barn med CHD var dose- og vektnormaliserte maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) 274 ng/ml/mg $\times$ kg for enalapril og 178 ng/ml/mg $\times$ kg for enalaprilat, med høye variasjonskoeffisienter på 58 % for enalapril og 82 % for enalaprilat. Maksimale plasmakonsentrasjoner (T_{max}) var på 1,8 timer for enalapril og 6,3 timer for enalaprilat, etter administrering av enalapril ODT.

Data fra kliniske studier av barn med hjertesvikt som fikk AQUMELDI, gjør det mulig å sammenligne de farmakokinetiske parametrene hos barn med DCM og CHD hos pasienter i alderen 1 måned til under 6 år (se tabellen nedenfor). I denne aldersgruppen viste DCM-pasienter en 50 % lavere eksponering (AUC) for enalapril, sammenlignet med CHD-pasienter. Metabolismen til den aktive metabolitten enalaprilat var imidlertid den samme for begge gruppene. Tiden til å oppnå maksimale konsentrasjoner T_{max} av enalapril var lignende.

		Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat
	<i>n</i>	AUC _{tau, ss, norm} (ng/ml·t/mg·kg)		C _{max} , ss, norm (ng/ml/mg·kg)		t-max eller t _{max} , ss (t)	
DCM 1 måned til < 6 år	20	428,3 (235,5– 1338,2)	1040,1 (0–4468,2)	136,4 (44– 760,8)	120,4 (0–516,3)	1,99 (0,93– 4,17)	5,37 (0–12,02)
CHF 1 måned til < 6 år	60	785,1	1166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DCM versus CHD		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

Eliminasjonshalveringstiden ($T_{1/2}$) for enalapril fra AQUMELDI hos barn var 1,67 t og for enalaprilat 21,66 t.

Selv om ingen publiserte resultater er tilgjengelige som beskriver PK for enalapril hos barn med nedsatt nyrefunksjon, ettersom legemidlet og dets aktive metabolitt hovedsakelig utskilles via nyrene, forventes det at nedsatt nyrefunksjon fører til økte nivåer av enalapril og enalaprilat. Dosen av enalapril skal derfor justeres tilsvarende og nyrefunksjonen overvåkes (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Studier av reproduksjonstoksitet antyder at enalapril ikke har noen effekt på fertilitet og reproduksjonsytelse hos rotter, og ikke er teratogent. I en studie med hunnrotter som ble dosert før paring og gjennom gestasjon, oppsto en økt forekomst av død hos avkom under amming. Stoffet har vært vist å krysse placenta og utskilles i melk. Angiotensinkonverterende enzymhemmere har, som klasse, vært vist å være føtotoksisk (forårsaker skade og/eller død hos fosteret) når det gis i andre eller tredje trimester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Krysspovidon
Poly(vinylacetat)
Povidon
Natriumlaurylsulfat
Natriumstearyl fumarat

Kolloidal vannfri silika – kun 0,25 mg tablett
Jernoksid, gul (E172) – kun 1 mg tablett

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

AQUMELDI 0,25 mg smeltetabletter

2 år.

Brukes innen 100 dager etter første anbrudd.

AQUMELDI 1 mg smeltetabletter

2 år.

Brukes innen 100 dager etter første anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk

Flaske i polyetylen med høy tetthet med polypropylenlokk (utstyrt med et barnesikkert, manipulasjonssikkert lukkesystem og et integrert silika-tørkemiddel) og én skje for å ta tablettene ut av flasken.

AQUMELDI 0,25 mg og AQUMELDI 1 mg leveres i flasker med 50, 100 eller 200 tabletter hver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Første gang flasken åpnes, må forseglingen brytes:

- Hold flasken fast med en hånd.
- Skyv lokket bestemt nedover med den andre hånden mens du dreier lokket mot klokken.
- Fortsett å dreie til forseglingen er brutt.

Fordi smeltetablettene er så små, skal den medfølgende skjeen brukes for å gjøre det lettere å ta dem ut av flasken. Unngå så langt det er mulig å berøre tablettene med hendene.

Se pkt. 4.2 når startdosen er under 0,25 mg.

Administrering av doser < 0,25 mg

Når startdosen er mindre enn 0,25 mg, kan en lavere dose oppnås ved å legge én 0,25 mg tablett i en 10 ml oralsprøyte, tilsette vann til 10 ml-merket, rulle sprøyten i 3 minutter for å løse opp tablettene fullstendig, og administrere det nødvendige volumet til pasienten (1 ml vil inneholde 0,025 mg enalapril, 4 ml vil inneholde 0,1 mg enalapril). Sterilt vann skal brukes til barn under 6 måneder. Etter at smeltetabletten er fullstendig oppløst i oralsprøyten, skal det nødvendige volumet brukes umiddelbart.

Administrering via ernæringssonde

Noen pasienter kan trenge administrering via en ernæringssonde. AQUMELDI løser seg raskt opp i springvann og kan administreres så snart den er oppløst. Sterilt vann skal brukes til barn under 6 måneder. AQUMELDI skal bare løses opp i vann ved å rulle eller blande i 3 minutter i en sprøyte. Maksimalt fire smeltetabletter av gangen kan løses opp i 1 ml. Hvis barnet får legemidlet gjennom en ernæringssonde, skal sonden skylles med minst 3 ml vann etter at du har gitt legemidlet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

AQUMELDI 0,25 mg smeltetabletter

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg smeltetabletter

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aqumeldi 0,25 mg smeltetabletter
enalaprilmaleat
For barn fra fødsel til under 18 år

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 0,25 mg enalaprilmaleat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetabletter

En flaske inneholder 50 smeltetabletter
En flaske inneholder 100 smeltetabletter
En flaske inneholder 200 smeltetabletter
En skje

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 100 dager etter første anbrudd.
Åpningsdato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AQUMELDI 0,25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aqumeldi 0,25 mg smeltetabletter
enalaprilmaleat
For barn fra fødsel til under 18 år

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 0,25 mg enalaprilmaleat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetabletter

50 smeltetabletter
100 smeltetabletter
200 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 100 dager etter første anbrudd.

Åpningsdato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aqumeldi 1 mg smeltetabletter
enalaprilmaleat
For barn fra fødsel til under 18 år

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 1 mg enalaprilmaleat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetabletter

En flaske inneholder 50 smeltetabletter
En flaske inneholder 100 smeltetabletter
En flaske inneholder 200 smeltetabletter
En skje

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 100 dager etter første anbrudd.
Åpningsdato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AQUMELDI 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aqumeldi 1 mg smeltetabletter
enalaprilmaleat
For barn fra fødsel til under 18 år

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 1 mg enalaprilmaleat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetabletter

50 smeltetabletter
100 smeltetabletter
200 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 100 dager etter første anbrudd.

Åpningsdato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Aqumeldi 0,25 mg smeltetabletter

Aqumeldi 1 mg smeltetabletter

enalaprilmaleat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt din eller barnets lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine eller barnets.
- Kontakt lege eller apotek dersom du eller barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aqumeldi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Aqumeldi
3. Hvordan du bruker Aqumeldi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aqumeldi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aqumeldi er og hva det brukes mot

Aqumeldi inneholder virkestoffet enalaprilmaleat.

Det brukes hos barn og ungdom fra fødsel til 17 år for å behandle hjertesvikt (hjertet klarer ikke å pumpe nok blod rundt i kroppen).

Enalaprilmaleat tilhører en gruppe legemidler som kalles angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere), som betyr at det blokkerer et enzym (protein) i kroppen fra å danne hormonet angiotensin II. Ved å snevre inn blodårene kan angiotensin II gi høyt blodtrykk som tvinger hjertet til å jobbe hardere med å pumpe blodet rundt i kroppen. Angiotensin II frigjør også hormoner, som aldosteron, som øker blodtrykket ved å forårsake væskeretensjon (væske i kroppen).

Ved å blokkere dannelsen av angiotensin II modifiserer Aqumeldi et hormonsystem som påvirker blodtrykket og væskebalansen i kroppen. Dette bidrar til å senke blodtrykket og øke blod- og oksygentilførselen til hjertet. Legemidlet begynner vanligvis å virke i løpet av en time, men det kan være nødvendig med flere ukers behandling før tilstanden blir bedre.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Aqumeldi

Ikke gi Aqumeldi dersom du eller barnet ditt

- er allergisk overfor enalaprilmaleat, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), eller andre ACE-hemmere (som kaptopril, lisinopril eller ramipril). ACE-hemmere brukes til å behandle høyt blodtrykk eller hjertesvikt.
- noen gang har hatt en allergisk reaksjon som heter angioødem (rask hevelse under huden i områder som ansiktet, svelget, armer og ben, som kan være livstruende dersom hevelse i svelget blokkerer luftveiene) når man tar en annen ACE-hemmer, eller når årsaken til angioødem var ukjent eller det var arvet.

- er mer enn 3 måneder gravid. Det er også bedre å unngå Aquameldi tidlig i graviditeten – se avsnitt 2 «Graviditet, amming og fertilitet».
- har diabetes eller redusert nyrefunksjon og får behandling med et blodtrykkssenkende legemiddel som inneholder aliskiren (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Aquameldi»).
- har tatt eller tar sakubitril/valsartan, et legemiddel som brukes til å behandle en type langvarig (kronisk) hjertesvikt, ettersom risikoen for angioødem er større. Vent i minst 36 timer etter siste dose med sakubitril/valsartan før du tar Aquameldi.
- har alvorlig nyresykdom.

Snakk med din eller barnets lege eller apotek før du gir Aquameldi hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du gir Aquameldi dersom du eller barnet ditt:

- har et hjerteproblem som heter venstre ventrikkels obstruksjon eller venstre ventrikkels utløpsobstruksjon eller kardiogent sjokk.
- har en tilstand som involverer blodårene i hjernen (f.eks. stenose, trombose, emboli, blødning).
- har vaskulær kollagensykdom (tilstand som gir langvarig betennelse i bindevev, som er vev som holder beina, musklene og leddbåndene sammen).
- tar immunsupprimerende behandling (brukes til å dempe kroppens immunrespons), behandling med allopurinol (brukes til å redusere nivået av urinsyre) eller prokainamid (brukes til å behandle hjerterytmeforstyrrelser). I disse tilfellene kan enalapril øke risikoen for lave nivåer av nøytrofile (nøytropeni), en type hvite blodceller som bekjemper infeksjon, svært lave nivåer av en type hvite blodceller som heter granulocytter (agranulocytose) som er viktige for å bekjempe infeksjoner, lave nivåer av blodplater (trombocytopeni) som kan føre til blødning og blåmerker, og lave nivåer av røde blodceller (anemi) som kan gi tretthet og blek hud (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Aquameldi»).
- har eller noen gang har hatt en allergisk reaksjon på ACE-hemmere, med hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg, med vansker med å svelge eller puste (angioødem). Angioødem kan oppstå når som helst under behandling med Aquameldi. Hvis det oppstår symptomer, skal du slutte å ta Aquameldi og oppsøke umiddelbar behandling. Du må være oppmerksom på at mørkhudede pasienter har en økt risiko for denne typen reaksjoner på ACE-hemmere (legemidler som virker på samme måte som Aquameldi). Risikoen for angioødem kan være større hos pasienter som tar andre legemidler (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Aquameldi»).
- har et nyreproblem (inkludert nyretransplantasjon), diabetes, dehydrering, plutselig forverring av hjertesvikt, syreopphopning i kroppen eller bruk av diuretika (vanndrivende tabletter) som opprettholder nivået av kalium i blodet (som spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid) eller erstatninger som inneholder kalium eller legemidler som er kjent for å øke kaliumnivået i blodet (som heparin, trimetoprim eller kotrimoksazol). Disse situasjonene kan føre til høyere nivåer av kalium i blodet (hyperkalemi), som kan gi tretthet, muskelsvakhet, kvalme og hjerterytmeforstyrrelser. Det kan hende at din eller barnets lege trenger å justere dosen med Aquameldi eller regelmessig kontrollere mengden kalium i blodet (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Aquameldi»).
- har problemer med arteriene i nyrene, da dette kan øke risikoen for lavt blodtrykk eller at nyrene ikke fungerer som de skal.
- har kastet opp mye eller nylig har hatt kraftig diaré.
- har diabetes. Blodet skal sjekkes med tanke på lavt blodsukknivå, særlig i den første måneden med behandling. Mengden kalium i blodet kan også være høyere.
- får dialyse, ettersom dosen med Aquameldi kanskje må endres.
- har lavt blodtrykk (kan merkes som besvimelse eller svimmelhet, særlig når man står).
- tar noen av følgende legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk: en angiotensin II-reseptorblokker (ARB) (også kalt sartaner – for eksempel valsartan, telmisartan, irbesartan), da disse kan øke risikoen for lavt blodtrykk, høyt kaliumnivå i blodet og nyreproblemer (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Aquameldi»).
- er under 1 måned gammel og har et leverproblem eller gulsott (gulfarging av huden og det hvite i øynene).
- er under 1 måned gammel, da svært små barn har høyere risiko for problemer med lavt blodtrykk, nyreproblemer og høyt kaliumnivå i blodet.

Legen kan regelmessig kontrollere din eller barnets nyrefunksjon, blodtrykk og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet.

Snakk med lege eller apotek før du gir Aqumeldi hvis du er usikker på om noe av dette gjelder deg eller barnet ditt.

Hvis du eller barnet ditt skal ha en medisinsk prosedyre

Fortell legen at du eller barnet ditt bruker Aqumeldi hvis du eller barnet ditt skal få en av følgende prosedyrer:

- enhver operasjon eller legemiddel for å dempe følelse (anestesi) (også hos tannlegen).
- desensibilisering som en behandling for allergi, for eksempel med bie- eller vepsegift (hymenoptera-gift).
- behandling for å fjerne kolesterol fra blodet, kalt LDL-aferease.

Snakk med din eller barnets lege eller tannlege før prosedyren dersom noe av den ovenstående gjelder.

Andre legemidler og Aqumeldi

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt tar, nylig har tatt eller planlegger å ta andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Dette inkluderer naturlegemidler. Det kan hende legen må endre din eller barnets dose og/eller ta andre forholdsregler.

Hvis Aqumeldi tas sammen med følgende legemidler, kan det påvirke måten Aqumeldi eller de oppgitte legemidlene virker, eller det kan øke risikoen for bivirkninger:

- **antihypertensiva**, legemidler for å senke blodtrykket (ulike typer er listet opp nedenfor):
 - angiotensin II-reseptorblokkere (ARB), noen ganger kalt sartaner (f.eks. losartan, valsartan);
 - aliskiren;
 - betablokkere (f.eks. atenolol, propranolol);
 - diuretika (et legemiddel som øker urinproduksjonen) (f.eks. furosemid, klorotiazid);
 - vasodilatorer (legemiddel som åpner (dilaterer) blodkar) (f.eks. nitroglyserin, isosorbidmononitrat);
 - neprilysinhemmere (f.eks. sakubitril, racekadotril).

Risikoen for angioødem (hevelse i ansiktet, lepper, tungen eller svelget, som gjør det vanskelig å svelge eller puste) kan bli økt når man bruker disse legemidlene (se i avsnitt 2 «Ikke gi Aqumeldi dersom du eller barnet ditt»).

- **kaliumkonserverende legemidler**, legemidler for å øke kalium i blodet (kan gjøre at kaliumnivået blir for høyt) (ulike typer er listet opp nedenfor):
 - kaliumtilskudd og salterstatninger;
 - kaliumsparende diuretika (et legemiddel som øker urinproduksjonen) (f.eks. spironolakton, amilorid);
 - antibiotika, brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (f.eks. trimetoprim og ko-trimoksazol);
 - heparin som brukes til å fortynne blodet og forebygge blodpropp;
- **litium**, et legemiddel for å behandle depresjon;
- **trisykliske antidepressiva** som brukes til å behandle depresjon (f.eks. amitriptylin);
- **antipsykotika**, et legemiddel for å behandle mentale helseproblemer;
- **hoste- og forkjølelsesmedisiner og vektreduserende legemidler** (f.eks. pseudoefedrin, amfetamin);
- **gull**, brukes til å behandle smerter og artritt;
- **antidiabetiske legemidler inkludert insulin og vildagliptin** som brukes til å senke blodsukkeret;
- **ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)**, legemidler for å redusere betennelse og lindre smerter (ulike typer er listet opp nedenfor):
 - selektive syklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere, for eksempel ibuprofen)
 - acetylsalisylsyre (aspirin);

- **legemidler mot avvisning av transplantat**, brukes til å forebygge avvisning av transplantat (f.eks. ciklosporin, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Snakk med lege eller apotek før du gir Aqumeldi hvis du er usikker på om noe av dette gjelder deg eller barnet ditt.

Inntak av Aqumeldi sammen med mat, drikke og alkohol

Du eller barnet ditt skal ikke drikke alkohol mens du/barnet tar Aqumeldi. Alkohol kan få blodtrykket til å falle for mye, og du eller barnet ditt kan oppleve svimmelhet, ørhet eller besvimelse.

Graviditet, amming og fertilitet

Du må fortelle legen om du tror at du eller barnet ditt er (eller kan bli) gravid. Legen vil vanligvis gi råd om å slutte å ta Aqumeldi før pasienten blir gravid, eller så snart hun vet om graviditeten, og vil tilråde å bruke et annet legemiddel i stedet for Aqumeldi.

Aqumeldi anbefales ikke tidlig i graviditeten, og må ikke tas når man er mer enn 3 måneder gravid, da det kan forårsake alvorlig skade på barnet hvis det brukes etter tredje måned av graviditeten (se avsnitt 2: «Ikke gi Aqumeldi dersom du eller barnet ditt»).

Dersom du er kvinne i fertil alder, må du bruke sikker prevensjon under og opp til 1 uke etter graviditeten.

Amming

Snakk med legen dersom du ammer eller skal begynne å amme, og diskuter hvorvidt du skal slutte å amme eller slutte å ta Aqumeldi.

Kjøring og bruk av maskiner

Aqumeldi kan gjøre deg eller barnet ditt trett eller påvirke konsentrasjonen og koordineringen. Dette kan påvirke evnen til å utføre kompliserte oppgaver som å kjøre, sykle eller bruke maskiner.

Aqumeldi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Aqumeldi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik din eller barnets lege eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Din eller barnets lege vil gi råd om dosen, som vil avhenge av din eller barnets vekt og hvordan dere reagerer på behandlingen.

- Den anbefalte startdosen er opptil 2 mg som en enkelt dose.
- Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 1 mg til 20 mg én gang daglig.

Barnets lege vil fortelle deg når dosen skal økes, basert på barnets blodtrykk, nivå av kalium i blodet og nyrefunksjon.

BRUKSANVISNING

Les nøye før du bruker smeltetabletten(e).

Aqumeldi skal bare tas via munnen. Det er en smeltetablett, som betyr at den løser seg opp i munnen eller i vann. Tabletten kan tas med eller uten mat.

1. Fordi smeltetablettene er så små, skal du bruke skjeen som følger med i pakken, for å ta ut det nødvendige antallet smeltetabletter fra flasken. Unngå så langt det er mulig å berøre tablettene med hendene.
2. Legg smeltetabletten(e) på tungen eller mellom tannkjøttet og kinnet (munnhulen), og la tablettene løse seg opp.
3. Ikke knus smeltetablettene.

Hvis den forskrevne dosen er mindre enn 0,25 mg, kan den oppnås på følgende måte:

1. Legg én 0,25 mg smeltetablett til å løses opp i en 10 ml oralsprøyte.
2. Trekk opp 10 ml friskt springvann i sprøyten (opp til graderingsmerket for 10 ml). Sterilt vann skal brukes til barn under 6 måneder.
3. Rull sprøyten forsiktig i 3 minutter til smeltetabletten er helt oppløst.
4. Dette gir en konsentrasjon på 0,025 mg/ml med enalaprilmaleat.
5. 1 ml av denne oppløsningen vil inneholde 0,025 mg enalapril, 4 ml vil inneholde 0,1 mg enalapril.
6. Det nødvendige volumet av oppløsningen skal deretter administreres umiddelbart til pasienten. Ikke oppbevar oppløsningen i oralsprøyten.

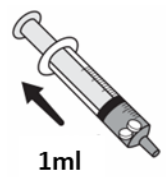
Dersom du eller barnet ditt får legemidlet gjennom en ernæringssonde, skal følgende fremgangsmåte følges:

1. Ta stempelet ut av sprøyten du bruker med ernæringssonden (sprøyte følger ikke med) og legg det nødvendige antallet smeltetabletter i sprøytesylindren.

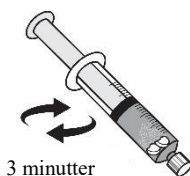
Merk: Maksimalt fire smeltetabletter av gangen kan løses opp i 1 ml, og følgende fremgangsmåte må kanskje gjentas for å oppnå den anbefalte dosen.



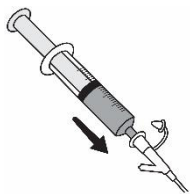
2. Sett på plass stempelet igjen og trekk opp 1 ml friskt springvann. Sterilt vann skal brukes til barn under 6 måneder.



3. Sett hetten på sprøyten og rull eller bland forsiktig i 3 minutter til smeltetabletten er helt oppløst.



4. Ta av hetten og gi dosen via ernæringssonden.



5. Skyll ernæringssonden med minst 3 ml vann etter at du har gitt legemidlet.

Oppløsningen skal gis umiddelbart til deg eller barnet ditt. Skal ikke oppbevares.

Standard ernæringssonden (polyuretan, polyvinylklorid og silikon) er funnet å være egnet for bruk med dette legemidlet.

Hvis du eller barnet ditt tar for mye av Aqumeldi

Ikke gi mer legemiddel enn din eller barnets lege har bedt deg om. Hvis du eller barnet ditt har svelget flere tabletter enn legen har forskrevet, skal du kontakte nærmeste akuttavdelingen på nærmeste sykehus eller lege umiddelbart. Ta legemiddelpakningen med deg.

De vanligste tegnene og symptomene på overdose er fall i blodtrykk (tegn kan inkludere svimmelhet eller ørhet) og en tilstand av nesten fullstendig nedsatt bevissthet (stupor). Andre symptomer kan inkludere kraftige og raske hjerteslag, rask puls, angst, hoste, nyresvikt og hurtig pust.

Dersom du eller barnet ditt har glemt å ta Aqumeldi

Dersom du eller barnet ditt glemmer å ta Aqumeldi, skal den glemte dosen hoppes over.

Ta neste dose som vanlig.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du eller barnet ditt avbryter behandling med Aqumeldi

Ikke slutt å gi Aqumeldi med mindre din eller barnets lege har bedt deg om det.

Spør din eller barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende alvorlige bivirkninger har vært rapportert hos voksne pasienter. Hvis du eller barnet ditt utvikler noen av disse bivirkningene, skal du eller barnet ditt slutte å ta disse tablettene og oppsøke legehjelp umiddelbart:

- Hevelse i lepper, øyne, munn eller svelg, noe som kan forårsake vansker med å puste eller svelge (angioødem) – vanlig.
- Blodforstyrrelser inkludert endringer i blodverdier som lavere antall hvite og røde blodceller, lavere hemoglobin, lavere antall blodplater – mindre vanlig.
- Hjerteinfarkt (muligens grunnet svært lavt blodtrykk hos visse pasienter med høy risiko, inkludert pasienter med blodsirkulasjonsproblemer i hjertet eller hjernen) – mindre vanlig.
- Slag (muligens grunnet svært lavt blodtrykk hos pasienter med høy risiko) – mindre vanlig.
- Blodsykdommer (beinmargsdepresjon), inkludert endringer i blodverdier som lavere antall hvite blodceller (nøytropeni), lavere antall røde blodceller (trombocytopeni), lavere nivå av hemoglobin, lavere nivå av hematokrit, pancytopeni, agranulocytose – sjeldne.
- Alvorlige hudreaksjoner med rødhet og avskalling i huden, blemmer eller rå sår (Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) – sjeldne.
- Plutselig, uventet utslett eller svie, rødhet eller flassing i huden – sjelden.

- Beinmargen slutter å produsere røde blodceller, noe som gir tretthet, dårligere evne til å bekjempe infeksjoner, og ukontrollert blødning (aplastisk anemi) – sjelden.
- Betennelse i leveren, leversykdom, økte leverenzymer eller bilirubin (måles med prøver), gulsott (gulfarging av huden og/eller øynene) – sjelden.

Bivirkninger som har vært sett hos barn som tar Aquameldi mot hjertesvikt:

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- Svimmelhet, lavt blodtrykk (postural svimmelhet)
- Hoste
- Kvalme (oppkast)
- Høye nivåer av kalium (hyperkalemi) målt i blodet
- Liten økning i proteinet albumin i urin (mikroalbuminemi)

Du eller barnet ditt kan føle seg svimle når dere begynner å ta Aquameldi. Dette skyldes at blodtrykket blir lavere. Hvis dette skjer, vil det hjelpe å legge seg ned. Snakk med din eller barnets lege.

Andre mulige bivirkninger sett hos voksne som tar enalapril, inkluderer:

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer)

- Følelse av svimmelhet
- Følelse av svakhet (asteni)
- Kvalme
- Uklart syn
- Hoste

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- Diaré
- Magesmerter
- Oppkast
- Utslett
- Hodepine
- Besvimelse (synkope)
- Lavt blodtrykk
- Endringer i hjerterytmen
- Raske hjerteslag
- Angina
- Brystsmerter
- Tretthet (fatigue)
- Depresjon
- Økt kaliumnivå (hyperkalemi), som målt i blodprøver
- Økte nivåer av kreatinin (økt serumkreatinin), som målt i blodprøver
- Unormalt tap av albumin i urinen (mikroalbuminuri), som målt i urinprøver
- Endringer i smakssansen
- Kortpustethet (dyspné)

Mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer)

- Fordøyelsesbesvær
- Forstoppelse
- Tap av matlyst (anoreksi)
- Maten går sakte gjennom tarmen
- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Irritert mage (gastriske irritasjoner)
- Tørr munn
- Magesår
- Nedsatt nyrefunksjon
- Nyresvikt

- Rennende nese
- Heshet
- Sår hals
- Raske eller ujevne hjerteslag (palpitasjoner)
- For stor nedbryting av røde blodceller, som forårsaker tretthet og blek hud (hemolytisk anemi)
- Forvirring
- Søvnvansker
- Tretthet
- Nervøsitet
- Prikkende eller nummen følelse i huden
- Snurrende følelse (vertigo)
- Ringing i ørene (tinnitus)
- Astma
- Astmaassosiert tetthet i brystet (bronkospasme)
- Økt svetting
- Kløe
- Elveblest
- Hårtap
- Muskelkramper
- Rødming
- Lavt blodtrykk når man reiser seg (postural hypotensjon)
- Generell uvelhet (malaise)
- Feber
- Erektile dysfunksjoner (impotens)
- Høye nivåer av proteiner i urinen (måles med en prøve)
- Lavt blodsukker
- Lavt natriumnivå (hyponatremi), som målt i blodet
- Høyt nivå av urinstoff i blodet

Sjeldne (kan oppstå hos opptil 1 av 1 000 personer)

- Små, væskefylte blemmer på huden (pemfigus)
- Leversvikt
- Kolestase (problemer med gallestrømmen)
- Økte leverenzymmer
- Raynauds fenomen, der hendene og føttene kan bli svært kalde og bleke på grunn av dårlig blodsirkulasjon
- Autoimmune sykdommer
- Underlige drømmer
- Søvnproblemer
- Opphopning av væske eller andre stoffer i lungene (ses på røntgen)
- Betennelse i nesen
- Lungebetennelse forårsaket av en opphopning av blodceller som fører til vanskeligheter med å puste (eosinofil pneumoni)
- Betennelse i munnen (stomatitt)
- Betennelse i tungen (glossitt)
- Munnsår (aftøs ulcerasjon)
- Mindre urin produsert
- Hudforstyrrelser grunnet en allergisk reaksjon eller infeksjon (erythema multiforme)
- Forstørrede bryster hos menn
- Hovne kjertler i halsen, armhulen eller lysken
- Hevelse i hender, føtter eller ankler

Svært sjeldne (kan oppstå hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Hevelse i tarmen (intestinalt angioødem)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Overproduksjon av antidiuretisk hormon (et hormon som hjelper nyrene å kontrollere mengden vann kroppen mister gjennom urinen), noe som gir væskeretensjon. Dette fører til svakhet, tretthet eller forvirring (SIADH).
- Alvorlige hudreaksjoner. Et symptomkompleks har vært rapportert som kan inkludere alle eller noen av følgende: feber, betennelse i blodårene (serositt/vaskulitt), muskelsmerter (myalgi/myositt), leddsmerter (artralg/artritt). Utslett, følsomhet for sollys og UV-stråler eller andre hudproblemer kan oppstå.

Melding av bivirkninger

Kontakt din eller barnets lege, sykepleier eller apotek dersom du eller barnet ditt får bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aqumeldi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og flasken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aqumeldi

- Virkestoffet er enalaprilmaleat.
- De andre hjelpestoffene er: mannitol (E421), krysspovidon, poly(vinylacetat), povidon, natriumlaurylsulfat (se avsnitt 2 «Aqumeldi inneholder natrium»), natriumstearyl fumarat, kolloidal, vannfri silika – (kun 0,25 mg smeltetabletter), jernoksid, gul (E172) – (kun 1 mg smeltetabletter).

Hvordan Aqumeldi ser ut og innholdet i pakningen

Aqumeldi 0,25 mg smeltetabletter er hvite, runde, bikonvekse tabletter, 2 mm i diameter.

Aqumeldi 1 mg smeltetabletter er gulaktige til gule, runde, bikonvekse tabletter, 2 mm i diameter.

De leveres begge i en plastflaske med et barnesikkert, manipulasjonssikkert plastlokk inne i en pappkartong. Hver kartong inneholder én flaske og én blå skje.

Tilgjengelige pakninger med 0,25 mg eller 1 mg som inneholder 50, 100 eller 200 smeltetabletter per flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Første gang flasken åpnes, må forseglingen brytes:

- Hold flasken fast med en hånd.
- Skyv lokket bestemt nedover med den andre hånden mens du dreier lokket mot klokken.
- Fortsett å dreie til forseglingen er brutt.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.
