

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

AQUMELDI 0,25 mg, comprimidos orodispersíveis

AQUMELDI 1 mg, comprimidos orodispersíveis

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

AQUMELDI 0,25 mg, comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido orodispersível contém 0,25 mg de maleato de enalapril.

AQUMELDI 1 mg, comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido orodispersível contém 1 mg de maleato de enalapril.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido orodispersível

AQUMELDI 0,25 mg, comprimidos orodispersíveis

Comprimidos orodispersíveis brancos, redondos, biconvexos, com 2 mm de diâmetro.

AQUMELDI 1 mg, comprimidos orodispersíveis

Comprimidos orodispersíveis amarelados a amarelos, redondos, biconvexos, com 2 mm de diâmetro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

AQUMELDI é indicado para o tratamento da insuficiência cardíaca em crianças desde o nascimento até menos de 18 anos de idade.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

AQUMELDI deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes pediátricos com insuficiência cardíaca.

#### Posologia

#### Dose inicial/de testes

0,1 a 0,04 mg/kg (máx. 2 mg) como uma dose inicial única.

- Antes de administrar uma dose de teste, deve verificar-se a tensão arterial e a função renal. Se a tensão arterial sistólica for inferior ao percentil 5 ou se a creatinina estiver acima do limite normal para a idade, o enalapril não deve ser administrado.
- A dose de teste deve situar-se no limite inferior do intervalo para doentes menos estáveis e em lactentes com menos de 30 dias de idade.

- A tensão arterial deve ser monitorizada a intervalos de 1 a 2 horas após a dose inicial. Se a tensão arterial sistólica for inferior ao percentil 5, o enalapril deve ser interrompido e devem ser administrados cuidados clínicos apropriados.

#### Dose-alvo/dose de manutenção

0,15 a 0,3 mg/kg (máx. 20 mg) por dia em uma ou duas doses divididas 8 horas após a dose de teste. A dose deve ser individualizada de acordo com a tensão arterial, a creatinina sérica e a resposta ao potássio.

- Se a tensão arterial sistólica for superior ou igual ao percentil 5 e a creatinina sérica não for superior a  $1,5 \times$  base de referência, considere um aumento da dose de enalapril.
- Se a tensão arterial sistólica for inferior ao percentil 5 e a creatinina sérica for superior a  $2 \times$  base de referência, o tratamento com enalapril deve ser interrompido.
- Se a tensão arterial sistólica for inferior ao percentil 5 e a creatinina sérica estiver entre  $1,5$  e  $2 \times$  base de referência, a dose de enalapril deve ser reduzida.
- Se a tensão arterial sistólica for superior ou igual ao percentil 5 e a creatinina sérica for superior a  $2 \times$  base de referência, a dose de enalapril deve ser reduzida.
- Se a tensão arterial sistólica for superior ou igual ao percentil 5 e a creatinina sérica estiver entre  $1,5$  e  $2 \times$  base de referência, o enalapril deve ser continuado na mesma dose.

Em qualquer fase, se o potássio  $\geq 5,5$  mmol/l, interrompa o tratamento com enalapril. Uma vez resolvida a hipercaliemia, reinicie o tratamento com enalapril no mesmo nível ou numa dose mais baixa. Em caso de recorrência da hipercaliemia, repita o tratamento acima descrito e reinicie o tratamento num nível mais baixo. Se o potássio for repetidamente superior a 5,5 mmol/l, apesar das várias diminuições da dose, deve descontinuar o tratamento com enalapril.

Em caso de esquecimento de uma dose de AQUMELDI, a dose seguinte deve ser administrada como habitualmente. Não administre uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Devem ser seguidas precauções especiais em doentes com compromisso renal (ver secções 4.3 e 4.4):

- O enalapril é contraindicado em doentes pediátricos com taxa de filtração glomerular (TFG)  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver secção 4.3).
- TFG  $\geq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: Não é necessário um ajuste da dose.
- TFG  $\geq 30$ - $<50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: Inicie com 50 % da dose única e administre a dose em intervalos de 12 horas.
- Para diálise: comece com 25 % da dose única normal e da dose a intervalos de 12 horas.

A dose deve ser aumentada para a dose tolerada mais elevada possível, dependendo do efeito. Dependendo do estado clínico do doente, as concentrações de creatinina e potássio devem ser verificadas no prazo de 2 semanas após o início do tratamento e, em seguida, pelo menos uma vez por ano.

##### *Compromisso hepático*

Não existem dados disponíveis para o tratamento de doentes pediátricos com compromisso hepático. O ajuste da dose não é considerado necessário, no entanto, essas crianças só devem ser tratadas com enalapril sob monitorização rigorosa. Não é recomendado o tratamento de crianças com idade inferior a 1 mês com compromisso hepático (ver secção 4.4).

##### *Crianças com menos de 30 dias de idade*

O tratamento de lactentes com menos de 30 dias de idade só deve ser realizado com uma monitorização rigorosa, incluindo da tensão arterial, dos níveis séricos de potássio e da função renal.

## Modo de administração

Exclusivamente para via oral. Coloque na língua ou na cavidade bucal e aguarde até que se disperse.

AQUMELDI pode ser tomado com ou sem refeições.

Para instruções sobre a administração de doses iniciais < 0,25 mg e em caso de administração através de sondas de alimentação, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA).
- Historial de angioedema associado a terapêutica anterior com inibidores da ECA.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- A utilização concomitante de AQUMELDI com medicamentos que contêm aliscireno é contraindicada em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).
- Associação com sacubitril/valsartan (um medicamento contendo um inibidor da neprilisina) devido ao risco aumentado de angioedema. AQUMELDI não deve ser administrado no prazo de 36 horas após a mudança para ou de sacubitril/valsartan (ver secções 4.4 e 4.5).
- Doentes pediátricos com insuficiência renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.2).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Hipotensão sintomática

Em doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada, foi observada hipotensão sintomática. É mais provável que isto ocorra nos doentes com graus mais graves de insuficiência cardíaca, conforme refletido pelo uso de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou insuficiência renal funcional. Nestes doentes, a terapêutica deve ser iniciada sob supervisão médica e os doentes devem ser cuidadosamente acompanhados sempre que a dose de AQUMELDI e/ou do diurético for ajustada. Podem aplicar-se considerações semelhantes a doentes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma descida excessiva da tensão arterial pode resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente vascular cerebral.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca com tensão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma redução adicional da tensão arterial sistémica com o AQUMELDI. Este efeito está previsto e, normalmente, não é uma razão para interromper o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessária uma redução da dose e/ou a descontinuação do diurético e/ou de AQUMELDI.

Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em supinação e, se necessário, deve receber uma perfusão intravenosa de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) solução injetável. Uma resposta hipotensora transitória não constitui uma contraindicação para doses adicionais, que podem ser administradas geralmente sem dificuldade assim que a tensão arterial tiver aumentado após a expansão do volume.

### Estenose da válvula aórtica ou mitral/cardiomiopatia hipertrófica

Tal como com todos os vasodilatadores, os inibidores da ECA devem ser administrados com precaução em doentes com obstrução da válvula ventricular esquerda e do volume de ejeção e evitados em casos de choque cardiogénico e obstrução hemodinamicamente significativa.

### Insuficiência renal

Foi notificada insuficiência renal em associação com enalapril e foi observada principalmente em doentes com insuficiência cardíaca grave ou doença renal subjacente, incluindoestenose da artéria

renal. Se for reconhecida prontamente e tratada de forma adequada, a falha renal quando associada à terapêutica com enalapril é geralmente reversível (ver secção 4.8).

Alguns doentes hipertensivos, sem doença renal aparente preexistente, desenvolveram aumentos na ureia sanguínea e na creatinina quando o enalapril foi administrado concomitantemente com um diurético. Poderá ser necessária a redução da dose de enalapril e/ou a descontinuação do diurético (ver secção 4.2). Esta situação deve aumentar a possibilidade de estenose da artéria renal subjacente (ver hipertensão renovascular abaixo).

#### Hipertensão renovascular

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal quando os doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria de um único rim funcional são tratados com inibidores da ECA. Pode ocorrer perda de função renal com apenas alterações ligeiras na creatinina sérica. Nestes doentes, a terapêutica deve ser iniciada sob supervisão médica rigorosa, com doses baixas, com ajuste de doses cuidadoso e monitorização da função renal.

#### Transplantação renal

Não existe experiência relativamente à administração de AQUMELDI em doentes com um transplante renal recente. Por conseguinte, o tratamento com AQUMELDI não é recomendado.

#### Insuficiência hepática

Raramente, os inibidores da ECA têm sido associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática ou hepatite e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não é compreendido. Os doentes a receber inibidores da ECA que desenvolvam icterícia ou aumentos acentuados das enzimas hepáticas devem descontinuar o inibidor ECA e receber acompanhamento médico adequado.

#### Neutropenia/agranulocitose

Foram notificados casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia em doentes a receber inibidores da ECA. Em doentes com função renal normal e sem outros fatores de complicação, a neutropenia ocorre raramente. O enalapril deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com doença vascular do colagénio, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida ou uma combinação destes fatores complicadores, especialmente se existir insuficiência renal preexistente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves que, em alguns casos, não responderam à terapêutica antibiótica intensiva. Se o enalapril for utilizado nesses doentes, é aconselhada a monitorização periódica das contagens de glóbulos brancos, devendo os doentes ser instruídos a notificar qualquer sinal de infeção.

#### Hipersensibilidade/angioedema

Foi notificado angioedema na face, nas extremidades, nos lábios, na língua, na glote e/ou laringe em doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo o enalapril. Isto pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Nestes casos, AQUMELDI deve ser imediatamente descontinuado e deve ser instituída uma monitorização adequada para assegurar a resolução completa dos sintomas antes de dar alta ao doente. Mesmo nos casos em que está envolvido inchaço apenas da língua, sem dificuldade respiratória, os doentes podem necessitar de observação prolongada, uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides pode não ser suficiente.

Muito raramente, foram notificados casos de morte devido a angioedema associado a edema da laringe ou a edema da língua. É provável que os doentes com envolvimento da língua, da glote ou da laringe apresentem obstrução das vias respiratórias, especialmente aqueles com historial de cirurgia das vias respiratórias. Nos casos em que exista envolvimento da língua, da glote ou da laringe, suscetíveis de causar obstrução das vias respiratórias, deve ser administrada de imediato terapêutica adequada, que

pode incluir solução de epinefrina subcutânea 1:1 000 e/ou medidas para garantir uma via aérea patente.

Foi notificada uma maior incidência de angioedema nos doentes de raça negra que receberam inibidores da ECA, em comparação com os de outras raças.

Os doentes com um historial de angioedema não relacionado com a terapêutica com inibidores da ECA podem correr um risco acrescido de angioedema enquanto recebem um inibidor ECA (ver secção 4.3).

Deve ser tomada precaução quando se inicia o tratamento com racecadotril, inibidores mTOR (p. ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina num doente que já esteja a tomar um inibidor ECA.

Os doentes em tratamento concomitante com inibidores da ECA e terapêutica com inibidores da neprilisina (p. ex. sacubitril, racecadotril) podem ter um risco aumentado de angioedema (ver secção 4.5). A associação de enalapril com sacubitril/valsartan é contraindicada devido ao risco aumentado de angioedema (ver secção 4.3). O tratamento com sacubitril/valsartan só deve ser iniciado 36 horas após a administração da última dose de terapêutica com enalapril. Se o tratamento com sacubitril/valsartan for interrompido, a terapêutica com enalapril não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.5).

#### Reações do tipo anafilático durante a dessensibilização por *hymenoptera*

Raramente, doentes que faziam tratamento com inibidores da ECA durante a dessensibilização com veneno de *hymenoptera* sofreram reações do tipo anafilático que envolveram risco de vida. Estas reações foram evitadas através da interrupção temporária do tratamento com os inibidores da ECA antes de cada dessensibilização.

#### Reações do tipo anafilático durante aférese das LDL

Raramente, doentes que faziam tratamento com inibidores da ECA durante aférese das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano, tiveram reações do tipo anafilático que envolveram risco de vida. Estas reações foram evitadas através da interrupção temporária do tratamento com os inibidores da ECA antes de cada aférese.

#### Doentes em hemodiálise

Foram notificadas reações do tipo anafilático em doentes dialisados com membranas de fluxo elevado (p. ex., AN 69®) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nestes doentes deve avaliar-se a necessidade de utilização de outro tipo de membrana de diálise ou de outra classe de fármaco anti-hipertensor.

#### Hipoglicemia

Os doentes diabéticos tratados com fármacos antidiabéticos orais ou insulina, que iniciem o tratamento com um inibidor ECA, devem ser instruídos a fazerem monitorização cuidadosa da hipoglicemia, especialmente durante o primeiro mês de utilização da associação medicamentosa (ver secção 4.5.).

#### Tosse

Foi notificada tosse com o uso de inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e desaparece após a suspensão da terapêutica. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

## Cirurgia/anestesia

Em doentes submetidos a grande cirurgia, ou durante a anestesia com agentes que produzam hipotensão, o enalapril bloqueia a formação de angiotensina II, secundária à libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão, e for considerada devida a este mecanismo, poderá ser corrigida por expansão de volume.

## Hipercalcemia

Foram observados aumentos no potássio sérico em doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo enalapril. Os fatores de risco para desenvolver hipercaliemia incluem doentes que apresentam insuficiência renal, agravamento da função renal, idade (> 70 anos), diabetes mellitus, acontecimentos recorrentes, particularmente desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triamterene ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou os doentes a tomarem outros fármacos associados a aumentos do potássio sérico (por exemplo, heparina, medicamentos contendo trimetoprim, tais como cotrimoxazol). Os recém-nascidos apresentam um risco aumentado de desenvolver hipercaliemia. A utilização de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio, ou outros medicamentos que podem aumentar o potássio sérico, particularmente em doentes com compromisso da função renal, pode originar um aumento significativo do potássio sérico. A hipercalcemia pode causar arritmias graves, por vezes fatais. Se a utilização concomitante de enalapril e qualquer dos agentes acima mencionados for considerada adequada, estes devem ser utilizados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.5).

## Lítio

Geralmente, a combinação de lítio e enalapril não é recomendada (ver secção 4.5).

## Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Por conseguinte, não é recomendado o bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e rigorosa da função renal, eletrólitos e tensão arterial.

Os inibidores da ECA e os bloqueadores do recetor da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

## Gravidez

O tratamento com inibidores da ECA não deve ser iniciado durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem mudar para tratamentos alternativos com um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

## Diferenças étnicas

Tal como acontece com outros inibidores da ECA, o enalapril é aparentemente menos eficaz na redução da tensão arterial em pessoas da raça negra do que em pessoas de outras raças, possivelmente devido a uma maior prevalência de renina baixa na população de raça negra hipertensa.

## População pediátrica

AQUMELDI não é recomendado em crianças para outras indicações que não a insuficiência cardíaca. É aconselhada precaução em crianças com menos de 1 mês de idade, uma vez que podem ser muito sensíveis ao medicamento. Os dados sobre a utilização de AQUMELDI em crianças com menos de 1 mês de idade nos estudos clínicos são escassos (n=4). Quaisquer sinais de acontecimentos adversos e eletrólitos devem ser cuidadosamente monitorizados.

## *Compromisso hepático*

Não existem dados disponíveis para o tratamento de doentes pediátricos com patologias hepáticas preexistentes. Por conseguinte, os doentes pediátricos com doenças hepáticas preexistentes só devem ser tratados com enalapril sob monitorização rigorosa. Não é recomendado o tratamento de crianças com idade inferior a 1 mês com compromisso hepático.

## Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação com AQUMELDI na população adulta ou pediátrica. Os estudos de interação com enalapril só foram realizados em adultos.

## Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Os dados de estudos clínicos demonstraram que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda), em comparação com o uso de um único agente com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

## Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou outros medicamentos que podem aumentar o potássio sérico

Os inibidores da ECA atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triamterene ou amilorida), suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (por exemplo, heparina, produtos contendo trimetoprim como o cotrimoxazol) podem originar aumentos significativos do potássio sérico. Se a utilização concomitante de enalapril e qualquer dos agentes acima mencionados for considerada adequada, estes devem ser utilizados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.4).

## Diuréticos (tiazídicos ou diuréticos da ansa)

O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode resultar na depleção de volume e num risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com enalapril (ver secção 4.4). Os efeitos hipotensores podem ser reduzidos pela suspensão do diurético, pelo aumento do volume ou ingestão de sal ou pelo início de uma terapêutica com uma dose baixa de enalapril.

## Anti-hipertensores

A utilização concomitante destes medicamentos pode aumentar os efeitos hipotensores do enalapril. A utilização concomitante com nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode provocar uma redução adicional da tensão arterial.



## Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos com os inibidores da ECA pode levar a um aumento adicional dos valores de lítio e potencializar o risco de toxicidade do lítio. Não é recomendada a utilização de enalapril com lítio, mas, se a sua associação for considerada necessária, deve realizar-se uma monitorização cuidadosa dos valores séricos de lítio (ver secção 4.4).

## Antidepressivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/narcóticos

A utilização concomitante de determinados medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode resultar na redução da tensão arterial (ver secção 4.4).

## Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo os inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (COX-2)

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo os inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores da COX-2), podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros anti-hipertensores. Por conseguinte, o efeito anti-hipertensor dos antagonistas dos recetores da angiotensina II ou dos inibidores da ECA pode ser atenuado pelos AINE, incluindo os inibidores seletivos da COX-2.

A administração concomitante de AINE (incluindo inibidores da COX-2) e antagonistas dos recetores da angiotensina II ou inibidores da ECA exerce um efeito aditivo no aumento do potássio sérico e pode resultar numa deterioração da função renal. Estes efeitos são geralmente reversíveis. Pode ocorrer raramente insuficiência renal aguda, especialmente em doentes com compromisso da função renal (tais como os doentes idosos ou com depleção de volume, incluindo os que estão em terapêutica diurética). Por conseguinte, a associação deve ser administrada com precaução em doentes com compromisso da função renal. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser ponderada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e, periodicamente, a partir daí.

## Ouro

Foram notificadas raramente reações nitritoides (sintomas incluindo rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em doentes com uma terapêutica com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e terapêutica concomitante com inibidores da ECA, incluindo enalapril.

## Inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)

Os doentes com uma terapêutica concomitante com inibidores do mTOR (p. ex., temsirolimus, sirolimus, everolimus) podem ter um risco aumentado de angioedema (ver secção 4.4).

## Inibidores da neprilisina

Os doentes em tratamento concomitante com inibidores da ECA e terapêutica com inibidores da neprilisina (p. ex. sacubitril, racecadotril) podem ter um risco aumentado de angioedema (ver secção 4.4). A utilização concomitante de enalapril com sacubitril/valsartan é contraindicada, uma vez que a inibição concomitante da neprilisina e da ECA pode aumentar o risco de angioedema. O tratamento com sacubitril/valsartan só deve ser iniciado 36 horas após a administração da última dose de terapêutica com enalapril. A terapêutica com enalapril não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.4).

## Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensores dos inibidores da ECA.

### Antidiabéticos

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, fármacos antidiabéticos orais) podem potenciar o efeito de diminuição da glicemia com risco de hipoglicemia. É mais provável que este efeito ocorra durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em doentes com insuficiência renal (ver secções 4.4 e 4.8). Os doentes com uma terapêutica concomitante com vildagliptina podem ter um risco aumentado de angioedema (ver secção 4.4).

### Álcool

O álcool potencia o efeito hipotensor dos inibidores da ECA.

### Ácido acetilsalicílico, trombolíticos e bloqueadores beta

O enalapril pode ser administrado de forma segura concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (em doses cardiológicas), trombolíticos e bloqueadores beta.

### Ciclosporina

Pode ocorrer hipercaliemia durante o uso concomitante de inibidores da ECA com ciclosporina. É recomendada a monitorização do potássio sérico.

### Heparina

A hipercaliemia pode ocorrer durante a utilização concomitante de inibidores da ECA com heparina. É recomendada a monitorização do potássio sérico.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Com base na experiência humana, os inibidores da ECA, incluindo o enalapril, causam malformações congénitas (diminuição da função renal, oligodrâmnio, atraso na ossificação do crânio, contraturas dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento pulmonar hipoplástico) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) quando administrados durante a gravidez.

AQUMELDI é contraindicado durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez e não é recomendado no primeiro trimestre (ver secções 4.3 e 4.4).

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante e até 1 semana após o tratamento.

Ocorreu oligodrâmnio materno, representando presumivelmente uma diminuição da função renal fetal, que pode resultar em contraturas dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento pulmonar hipoplástico. Caso tenha ocorrido exposição a inibidores da ECA no segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e do crânio. Os bebés cujas mães tenham tomado inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados quanto à hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

### Amamentação

AQUMELDI e os seus metabolitos são excretados no leite humano de tal forma que não podem ser excluídos efeitos nos recém-nascidos/lactentes (ver secção 5.2).

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com AQUMELDI tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito de enalapril na fertilidade. Nos ratos, não houve qualquer efeito no acasalamento ou na fertilidade com o tratamento com enalapril (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de AQUMELDI sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas ou cansaço, que podem afetar a concentração e a coordenação. Isto pode alterar o desempenho em tarefas especializadas, tais como conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais frequentes notificadas em crianças foram tosse (5,7 %), vômitos (3,1 %), microalbuminúria (3,1 %), hipercaliemia (2,9 %), hipotensão (1,4 %) e tonturas posturais (1,2 %).

### Lista em tabela de reações adversas a medicamentos

#### Crianças

A frequência das reações adversas indicadas na Tabela 1 é derivada dos estudos clínicos em crianças que tomam AQUMELDI para a insuficiência cardíaca. No total, 86 crianças incluídas nestes estudos tomaram enalapril durante um período máximo de 1 ano; como tal, os dados são limitados.

As reações adversas são indicadas abaixo por CSO (classe de sistemas de órgãos) e por frequência, as reações mais frequentes em primeiro lugar, com as seguintes classificações: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ), muito raras ( $< 1/10\,000$ ), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1. Lista de reações adversas em crianças com insuficiência cardíaca.**

<b>Reações adversas</b>	<b>Frequência</b>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Tonturas posturais	Frequentes
<b>Vasculopatias</b>	
Hipotensão	Frequentes
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Tosse	Frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Vômitos	Frequentes
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Hipercaliemia	Frequentes
Microalbuminúria	Frequentes

#### Adultos

Os comprimidos de enalapril foram avaliados em termos de segurança em mais de 10 000 doentes adultos e em estudos clínicos controlados que incluíram 2 314 doentes hipertensos e 363 doentes com

insuficiência cardíaca congestiva. As reações adversas e a frequência na população adulta encontram-se na Tabela 2.

**Tabela 2. Lista de reações adversas na população adulta**

<b>Reações adversas</b>	<b>Frequência</b>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Anemia aplástica	Pouco frequentes
Anemia hemolítica	Pouco frequentes
Anemia	Pouco frequentes
Depressão da medula óssea	Raras
Neutropenia	Raras
Agranulocitose	Raras
Pancitopenia	Raras
Trombocitopenia	Raras
Linfadenopatia	Raras
Diminuição da hemoglobina	Raras
Diminuição do hematócrito	Raras
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Angioedema	Frequentes
Doenças autoimunes	Raras
<b>Doenças endócrinas</b>	
Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)	Desconhecido
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Hipoglicemia	Pouco frequentes
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Depressão	Frequentes
Confusão	Pouco frequentes
Nervosismo	Pouco frequentes
Insónia	Pouco frequentes
Sonhos anormais	Raras
Perturbações do sono	Raras
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Tonturas	Muito frequentes
Cefaleia	Frequentes
Síncope	Frequentes
Alteração do paladar	Frequentes
Parestesia	Pouco frequentes
Sonolência	Pouco frequentes
Vertigens	Pouco frequentes
<b>Afeções oculares</b>	
Visão turva	Muito frequentes
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Zumbidos	Pouco frequentes
<b>Cardiopatias</b>	
Dor no peito	Frequentes
Perturbações do ritmo cardíaco	Frequentes
Angina de peito	Frequentes
Taquicardia	Frequentes
Enfarte do miocárdio	Pouco frequentes
Acidente vascular cerebral	Pouco frequentes
Palpitações	Pouco frequentes
<b>Vasculopatias</b>	
Hipotensão	Frequentes
Hipotensão ortostática	Pouco frequentes

<b>Reações adversas</b>	<b>Frequência</b>
Rubor	Pouco frequentes
Fenómeno de Raynaud	Raras
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Tosse	Muito frequentes
Dispneia	Frequentes
Asma	Pouco frequentes
Broncoespasmo	Pouco frequentes
Dor de garganta	Pouco frequentes
Rinorreia	Pouco frequentes
Rouquidão	Pouco frequentes
Infiltrados pulmonares	Raras
Alveolite alérgica	Raras
Pneumonia eosinófila	Raras
Rinite	Raras
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Náuseas	Muito frequentes
Diarreia	Frequentes
Dores abdominais	Frequentes
Vômitos	Frequentes
Íleos	Pouco frequentes
Pancreatite	Pouco frequentes
Úlcera péptica	Pouco frequentes
Obstipação	Pouco frequentes
Anorexia	Pouco frequentes
Irritação gástrica	Pouco frequentes
Dispepsia	Pouco frequentes
Boca seca	Pouco frequentes
Estomatite	Raras
Úlcera aftosa	Raras
Glossite	Raras
Angioedema intestinal	Muito raras
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Insuficiência hepática	Raras
Colestase	Raras
Hepatite	Raras
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Erupção cutânea	Frequentes
Prurido	Pouco frequentes
Diaforese	Pouco frequentes
Alopecia	Pouco frequentes
Eritema multiforme	Raras
Síndrome de Stevens-Johnson	Raras
Dermatite esfoliativa	Raras
Necrólise epidérmica tóxica	Raras
Pênfigo	Raras
Eritrodermite	Raras
Reações na pele graves*	Desconhecido
Reações de hipersensibilidade	Desconhecido
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Espasmos musculares	Pouco frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Insuficiência renal	Pouco frequentes
Disfunção renal	Pouco frequentes
Proteinúria	Pouco frequentes

<b>Reações adversas</b>	<b>Frequência</b>
Oligúria	Raras
<b>Doenças do sistema reprodutivo e da mama</b>	
Impotência	Pouco frequentes
Ginecomastia	Raras
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Astenia	Muito frequentes
Fadiga	Frequentes
Febre	Pouco frequentes
Mal-estar geral	Pouco frequentes
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Hipercalcemia	Frequentes
Microalbuminúria	Frequentes
Aumento da creatinina sérica	Frequentes
Aumento da ureia no sangue	Pouco frequentes
Hiponatremia	Pouco frequentes
Aumento das enzimas hepáticas	Raras
Aumento da bilirrubina sérica	Raras

\* Foi notificado um complexo de sintomas que pode incluir alguns ou todos os seguintes elementos: febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, uma ANA positiva, taxa de sedimentação de eritrócitos elevada, eosinofilia e leucocitose. Podem ocorrer erupções cutâneas, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

## População pediátrica

### Tensão arterial e frequência cardíaca

Após a primeira ingestão de AQUMELDI, não foram comunicadas alterações na tensão arterial ou na frequência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca pediátrica que nunca receberam tratamento ou tratados previamente com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ACEi) durante o período de observação de 8 horas. Durante as primeiras 8 semanas de tratamento, os valores médios da tensão arterial não se alteraram ao longo do tempo. A mesma tendência foi observada para a frequência cardíaca. A tensão arterial média (MAP), baseada na tensão arterial sistólica e diastólica, aumentou em todas as faixas etárias ao longo de todo o período de estudo subsequente de 10 meses, exceto nas crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 12 meses, nas quais se observou uma ligeira diminuição.

### Parâmetros de segurança renal

Durante os 12 meses de tratamento, os níveis de creatinina sérica, azoto ureico no sangue (BUN), taxa de filtração glomerular (TFG) e potássio encontravam-se geralmente dentro dos valores normais e constantes em doentes pediátricos com insuficiência cardíaca. A única diferença foi em crianças com idades compreendidas entre o nascimento e os 3 meses, nas quais os níveis de BUN foram significativamente mais elevados no final do estudo em comparação com o início, média ( $\pm$  desvio padrão (DP)) 4,4 ( $\pm$ 1,8) vs. 2,8 ( $\pm$ 1,4),  $p=0,0001$ ). Em doentes pediátricos com insuficiência cardíaca, a microalbuminúria foi consistentemente notificada em apenas um doente com cardiomiopatia dilatada a partir da primeira consulta do estudo. Uma vez que este doente abandonou prematuramente o estudo e não foi acompanhado, os dados disponíveis são limitados. A microalbuminúria foi relatada incidentalmente em três outros casos, mas noutras visitas a microalbumina encontrava-se dentro dos limites normais. Para os restantes doentes, os valores foram semelhantes em todos os grupos etários durante todo o estudo.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis para sobredosagem de enalapril em adultos são limitados e não existem dados específicos em crianças. As características mais proeminentes de sobredosagem notificadas até à data são hipotensão acentuada, com início cerca de seis horas após a ingestão de comprimidos, com bloqueio concomitante do sistema renina-angiotensina e estupor. Os sintomas associados a sobredosagem de inibidores da ECA podem incluir choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. Foram notificados níveis séricos de enalaprilato 100 e 200 vezes superiores aos habitualmente observados após doses terapêuticas, na sequência da ingestão de 300 mg e 440 mg de enalapril, respetivamente.

Recomenda-se como tratamento da sobredosagem uma perfusão intravenosa de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) solução injetável. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em posição de choque. Pode também ser considerado o tratamento com perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas intravenosas, se disponível. Se a ingestão tiver sido recente, tomar medidas com o objetivo de eliminar o maleato de enalapril (por exemplo, vômito, lavagem gástrica, administração de adsorventes e sulfato de sódio). O enalapril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4). É indicado o tratamento com pacemaker para bradicardia resistente à terapêutica. Os sinais vitais, os eletrólitos séricos e as concentrações de creatinina devem ser monitorizados continuamente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina, inibidores da ECA, simples, código ATC: C09AA02.

O maleato de enalapril é o sal maleato do enalapril, um derivado de dois aminoácidos, L-alanina e L-prolina.

#### Mecanismo de ação

#### *Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

Após a administração oral em adultos, o enalapril é hidrolisado através da CES 1 hepática para o metabolito ativo enalaprilato, que atua como inibidor da ECA. A ECA é uma peptidildipeptidase que catalisa a conversão da angiotensina I para a substância vasoconstritora angiotensina II e, portanto, a inibição da ECA resulta numa diminuição da angiotensina II plasmática. Isto também leva ao aumento da atividade de renina plasmática (devido à remoção do *feedback* negativo da libertação de renina) e à diminuição da secreção de aldosterona. Por conseguinte, o mecanismo de ação do enalapril ocorre principalmente através da supressão do SRAA. No entanto, a ECA é idêntica à quinase II, pelo que o enalapril também pode exercer os seus efeitos ao bloquear a degradação da bradiquinina, um péptido vasodilatador potente. Continuam por esclarecer os efeitos diferenciais da inibição da ECA no eixo RAA, dependendo da faixa etária pediátrica em questão.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A farmacodinâmica exploratória para os péptidos natriuréticos cerebrais (Nt-proBNP), a fração de encurtamento e o SRAA associada ao enalapril comprimidos orodispersíveis em crianças com insuficiência cardíaca foi estudada em dois estudos clínicos; 32 crianças com idades compreendidas entre 1 mês e <12 anos com insuficiência cardíaca causada por miopatia cardíaca dilatada (DCM)

(WP08) e 70 crianças com idades entre o nascimento e 6 anos com insuficiência cardíaca causada por doença cardíaca congénita (CHD) (WP09). Idade média de 555 dias, peso médio 8,92 kg e altura 74,01 cm. 46 % eram do sexo feminino e 54 % eram do sexo masculino. Os dados são apresentados a seguir.

Em crianças com DCM, os valores medianos (intervalo) de Nt-proBNP não se alteraram de 32 (5 a 1 777) pmol/l no início para 35 (3 a 1 302) pmol/l ( $p=ns$ ) no final do estudo. Apenas 10 % dos doentes desta coorte não receberam tratamento com ACEi. Em crianças com CHD, os níveis de Nt-proBNB eram mais baixos no final do estudo, em comparação com o início. O valor mediano de Nt-proBNP no início do estudo era de 171 (1 a 2 789) pmol/l e de 73 (5 a 2 165) pmol/l ( $p=ns$ ) no final do estudo. Nesta coorte, 44 % dos doentes nunca tinham recebido tratamento com ACEi.

Nos doentes com DCM, os valores médios ( $\pm DP$ ) da ecocardiografia (fração de encurtamento) aumentaram ligeiramente, mas aumentaram significativamente em todos os doentes de 22,3 % (DP 7,3) para 25,1 % (DP 7,8) ( $p < 0,05$ , teste t), refletindo uma melhoria das condições cardíacas dos doentes em todos os grupos etários. Nos doentes com CHD, a fração de encurtamento manteve-se quase a mesma durante o período de estudo. Os valores médios ( $\pm DP$ ) no rastreio e no final das visitas do estudo foram de 38,7 % (DP 8,6) e 38,5 % (DP 6,2), respetivamente.

Em termos de efeitos sobre o SRAA, a renina, a atividade da renina plasmática e a angiotensina I, todos eles aumentaram no final dos dois estudos em comparação com os valores pré-dosagem. As concentrações de aldosterona diminuíram 4 horas após a administração de enalapril comprimidos orodispersíveis, bem como no final do estudo. Era pouco provável que as alterações observadas fossem uma consequência do curso natural da doença ou das alterações dependentes da maturação do sistema SRAA. Observou-se uma tendência comparável para os 4 parâmetros do sistema SRAA nas coortes que nunca receberam tratamento com ACEi e nas que receberam tratamento prévio com ACEi, sendo a principal diferença nos valores de base de referência pré-dose. As alterações observadas nos marcadores do SRAA durante o tratamento com enalapril comprimidos orodispersíveis situam-se dentro do padrão esperado de inibição da ECA.

Os dados sobre a utilização de AQUMELDI em crianças com menos de 1 mês de idade nos estudos clínicos são escassos ( $n=4$ ).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O maleato de enalapril é rapidamente absorvido por via oral, com o pico de concentração sérica de enalapril ocorrendo cerca de uma hora depois. Com base na recuperação urinária, a extensão da absorção do enalapril a partir da formulação oral de enalapril é de aproximadamente 60 %. O enalapril é rápida e extensamente hidrolisado em enalaprilato, um potente inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

Não se prevê que a absorção de AQUMELDI comprimidos orodispersíveis seja afetada pelos alimentos.

### Distribuição

Conforme descrito na população adulta, em toda a gama de concentrações, que são terapeuticamente relevantes, a ligação do enalaprilato às proteínas plasmáticas humanas não excede 60 %. Em adultos, o volume aparente de distribuição (V/F) do enalapril a partir da toma de AQUMELDI foi de 93,15 l (DP 33,23 l).

### Biotransformação

Com exceção da conversão em enalaprilato, não existem evidências de metabolismo significativo do enalapril.



## Eliminação

A excreção do enalaprilato é principalmente renal. Em adultos, após uma dose oral única de enalapril (10 mg), 18 % da dose administrada foi encontrada na urina e 6 % nas fezes na forma de enalapril inalterado, em comparação com 43 % de enalaprilato na urina e 27 % nas fezes. A cinética de eliminação do enalaprilato é bifásica, com uma fase inicial que reflete a filtração renal (semivida de eliminação de 2 a 6 horas) e uma fase subsequente prolongada (semivida de eliminação terminal de 36 horas), que se assume representar o equilíbrio do fármaco a partir dos locais de ligação das enzimas ECA.

As concentrações de enalaprilato no estado estacionário são atingidas após 3 ou 4 doses de enalapril. Os principais componentes na urina são o enalaprilato, responsável por 40 % da dose e o enalapril intacto (cerca de 20 %). A semivida de eliminação do enalapril a partir da toma de AQUMELDI em adultos foi de 0,77 h (DP 0,11 h) e a depuração oral (CL/F) foi de 87,54 l/h (DP 33,45 l/h).

## Populações especiais

### Insuficiência renal

A exposição ao enalapril e ao enalaprilato é aumentada em doentes com insuficiência renal. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina de 40-60 ml/min), a AUC do enalaprilato no estado estacionário foi aproximadamente duas vezes maior do que em doentes com função renal normal após a administração de 5 mg uma vez por dia. Na insuficiência renal grave (depuração da creatinina  $\leq 30$  ml/min), a AUC aumentou aproximadamente 8 vezes. A este nível de insuficiência renal, a semivida efetiva do enalaprilato, após doses múltiplas de maleato de enalapril, prolonga-se e o tempo para a obtenção do estado estacionário é mais demorado (ver secção 4.2). O enalaprilato pode ser removido da circulação geral por hemodiálise. A depuração da diálise é de 62 ml/min.

### Amamentação

Após uma dose oral única de 20 mg em cinco mulheres puérperas, o valor médio do nível máximo de enalapril no leite foi de 1,7  $\mu\text{g/l}$  (intervalo de 0,54 a 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) e ocorreu 4 a 6 horas após a administração da dose. O valor médio do nível máximo de enalaprilato no leite foi de 1,7  $\mu\text{g/l}$  (intervalo 1,2 a 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); os valores máximos ocorreram em momentos variáveis ao longo de um período de 24 horas. Utilizando os dados relativos ao nível máximo detetado no leite, é estimado que a criança exclusivamente em aleitamento receba cerca de 0,16 % da dose materna ajustada ao peso.

Numa mulher que tomou 10 mg de enalapril oral, diariamente durante onze meses, foram detetados níveis máximos de enalapril no leite de 2  $\mu\text{g/l}$ , 4 horas após a administração de uma dose, e níveis máximos de enalaprilato no leite de 0,75  $\mu\text{g/l}$ , cerca de 9 horas após a administração dessa dose. O total cumulativo de enalapril e enalaprilato detetado no leite no período de 24 horas foi de 1,44  $\mu\text{g/l}$  e de 0,63  $\mu\text{g/l}$ , respetivamente.

Os níveis de enalaprilato no leite foram indetetáveis ( $<0,2$   $\mu\text{g/l}$ ) 4 horas após uma dose oral única de enalapril 5 mg numa mãe e 10 mg em duas mães; os níveis de enalapril não foram determinados.

### População pediátrica

Em crianças com DCM, as concentrações plasmáticas máximas normalizadas de dose e peso ( $C_{\text{máx}}$ ) foram de 203 ng/ml/mg  $\times$  kg para o enalapril e de 155 ng/ml/mg  $\times$  kg para o enalaprilato, com elevados coeficientes de variação de 73 % para o enalapril e 61 % para o enalaprilato. As concentrações plasmáticas máximas ( $T_{\text{máx}}$ ) foram de 1,7 horas para o enalapril e de 4,6 horas para o enalaprilato, após a administração de enalapril comprimido orodispersível (ODT). Em crianças com CHD, as concentrações plasmáticas máximas normalizadas de dose e peso ( $C_{\text{máx}}$ ) foram de 274 ng/ml/mg  $\times$  kg para o enalapril e de 178 ng/ml/mg  $\times$  kg para o enalaprilato, com elevados

coeficientes de variação de 58 % para o enalapril e 82 % para o enalaprilato. As concentrações plasmáticas máximas ( $T_{max}$ ) foram de 1,8 horas para o enalapril e de 6,3 horas para o enalaprilato, após a administração de enalapril (ODT).

Os dados de estudos clínicos em crianças com insuficiência cardíaca que receberam AQUAMELDI permitem a comparação dos parâmetros farmacocinéticos em crianças com DCM e CHD em doentes com idades entre 1 mês e menos de 6 anos de idade (ver tabela abaixo). Neste grupo etário, os doentes com DCM apresentaram uma exposição (AUC) 50 % inferior ao enalapril, em comparação com os doentes com CHD. No entanto, o metabolismo do metabolito ativo, enalaprilato, foi o mesmo para ambos os grupos. O tempo para atingir as concentrações máximas de  $T_{max}$  de enalapril foi semelhante.

		Enalapril	Enalaprilato	Enalapril	Enalaprilato	Enalapril	Enalaprilato
	<i>n</i>	AUC <sub>tau</sub> , ss, norm (ng/ml·h/mg·kg)		C <sub>max</sub> , ss, norm (ng/ml/mg·kg)		t <sub>max</sub> ou t <sub>max</sub> , ss (h)	
DCM 1 mês a <6 anos	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 mês a <6 anos	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

A semivida de eliminação ( $T_{1/2}$ ) do enalapril a partir da toma de AQUAMELDI em crianças foi de 1,67 horas e, no caso do enalaprilato, foi de 21,66 horas.

Embora não estejam disponíveis resultados publicados que descrevam a farmacocinética do enalapril em crianças com insuficiência renal, uma vez que o fármaco e o seu metabolito ativo são predominantemente excretados por via renal, prevê-se que a função renal diminuída resulte em níveis elevados de enalapril e enalaprilato. Assim, a dose de enalapril deve ser ajustada em conformidade e a função renal deve ser monitorizada (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram qualquer perigo especial para os seres humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial cancerígeno. Estudos de toxicidade reprodutiva sugerem que o enalapril não interfere com a fertilidade e a capacidade reprodutiva em ratos, e não é teratogénico. Num estudo em que se administrou o fármaco a ratos fêmea antes do acasalamento e durante a gestação, ocorreu uma incidência aumentada de morte das crias durante o aleitamento. Demonstrou-se que o composto atravessa a placenta e é excretado no leite. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como classe, demonstraram ser fetotóxicos (causando lesões e/ou morte ao feto) quando administrados no segundo ou terceiro trimestres.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)  
Crospovidona  
Poli(acetato de vinilo)  
Povidona  
Laurilsulfato de sódio  
Fumarato sódico de estearilo  
Sílica coloidal anidra – apenas para comprimidos de 0.25 mg

Óxido de ferro amarelo (E172) – apenas para comprimidos de 1 mg

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

### AQUMELDI 0,25 mg, comprimidos orodispersíveis

2 anos.

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 100 dias.

### AQUMELDI 1 mg, comprimidos orodispersíveis

2 anos.

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 100 dias.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não armazenar acima de 25 °C. Armazenar na embalagem original, a fim de proteger a humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização**

Frasco de polietileno de alta densidade com tampa de polipropileno (equipado com um sistema de fecho inviolável resistente à abertura por crianças e um exsicante de sílica integrado) e uma colher para permitir a extração dos comprimidos do frasco.

AQUMELDI 0,25 mg e o AQUMELDI 1 mg são fornecidos em frascos de 50, 100 ou 200 comprimidos, cada um.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A primeira vez que o frasco é aberto, o selo tem de ser quebrado:

- Segure o frasco com firmeza com uma das mãos.
- Com a outra mão: pressione firmemente para baixo enquanto roda a tampa no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.
- Continue a rodar até que o selo seja quebrado.

Devido ao pequeno tamanho dos comprimidos orodispersíveis, utilize a colher fornecida na embalagem para facilitar a extração do frasco. Na medida do possível, evite tocar nos comprimidos com as mãos.

### Administração de doses < 0,25 mg

Quando a dose inicial for inferior a 0,25 mg, pode obter-se uma dose mais baixa colocando um comprimido de 0,25 mg numa seringa oral de 10 ml, adicionando água da torneira à graduação de 10 ml, rodando a seringa durante 3 minutos para dispersar completamente o comprimido e administrando o volume necessário ao doente (1 ml conterá 0,025 mg de enalapril, 4 ml conterá 0,1 mg de enalapril). Deve ser utilizada água estéril em crianças com menos de 6 meses de idade. Após a dispersão completa do comprimido orodispersível na seringa oral, o volume necessário deve ser utilizado imediatamente.

### Administração através de sonda enteral

Alguns doentes podem necessitar de administração através de uma sonda de alimentação enteral. AQUMELDI dissolve-se rapidamente na água da torneira e pode ser administrado uma vez dissolvido. Deve ser utilizada água estéril em crianças com menos de 6 meses de idade. AQUMELDI só deve ser dissolvido na água, rodando ou misturando durante 3 minutos numa seringa. Um máximo de quatro comprimidos orodispersíveis podem ser dissolvidos em 1 ml de cada vez. Se o medicamento for administrado à criança através de uma sonda de alimentação, lave a sonda com, pelo menos, 3 ml de água após ter administrado o medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### AQUMELDI 0,25 mg, comprimidos orodispersíveis

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

### AQUMELDI 1 mg, comprimidos orodispersíveis

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2023

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pharbil Waltrop GmbH  
Im Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aqumeldi 0,25 mg, comprimidos orodispersíveis  
maleato de enalapril  
Para crianças desde o nascimento até menos de 18 anos de idade

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido orodispersível contém 0,25 mg de maleato de enalapril.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos orodispersíveis

Um frasco com 50 comprimidos orodispersíveis  
Um frasco com 100 comprimidos orodispersíveis  
Um frasco com 200 comprimidos orodispersíveis  
Uma colher-medida

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 100 dias.

Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AQUMELDI 0,25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aqumeldi 0,25 mg, comprimidos orodispersíveis  
maleato de enalapril  
Para crianças desde o nascimento até menos de 18 anos de idade

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido orodispersível contém 0,25 mg de maleato de enalapril.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos orodispersíveis

50 comprimidos orodispersíveis  
100 comprimidos orodispersíveis  
200 comprimidos orodispersíveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 100 dias.

Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aqumeldi 1 mg, comprimidos orodispersíveis  
maleato de enalapril  
Para crianças desde o nascimento até menos de 18 anos de idade

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido orodispersível contém 1 mg de maleato de enalapril.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos orodispersíveis

Um frasco com 50 comprimidos orodispersíveis  
Um frasco com 100 comprimidos orodispersíveis  
Um frasco com 200 comprimidos orodispersíveis  
Uma colher-medida

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 100 dias.

Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AQUMELDI 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aqumeldi 1 mg, comprimidos orodispersíveis

maleato de enalapril

Para crianças desde o nascimento até menos de 18 anos de idade

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido orodispersível contém 1 mg de maleato de enalapril.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos orodispersíveis

50 comprimidos orodispersíveis

100 comprimidos orodispersíveis

200 comprimidos orodispersíveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 100 dias.

Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Aqumeldi 0,25 mg, comprimidos orodispersíveis**

**Aqumeldi 1 mg, comprimidos orodispersíveis**

maleato de enalapril

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento ou dar a tomar ao seu filho, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico ou com o médico ou farmacêutico do seu filho.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver, ou se o seu filho tiver, quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, ou com o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Aqumeldi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar, ou de o seu filho utilizar, Aqumeldi
3. Como utilizar Aqumeldi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Aqumeldi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Aqumeldi e para que é utilizado**

Aqumeldi contém a substância ativa maleato de enalapril.

É utilizado em crianças e adolescentes desde o nascimento até aos 17 anos de idade para o tratamento da insuficiência cardíaca (a incapacidade do coração de bombear sangue suficiente para todo o organismo).

O maleato de enalapril pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA), o que significa que bloqueia uma enzima (proteína) no organismo de formar a hormona angiotensina II. Ao estreitar os vasos sanguíneos, a angiotensina II pode causar tensão arterial elevada, o que força o coração a trabalhar mais intensamente para bombear sangue para todo o organismo. A angiotensina II também liberta hormonas, como a aldosterona, que elevam a tensão arterial ao causar retenção de líquidos.

Ao bloquear a formação da angiotensina II, Aqumeldi modifica o sistema hormonal que influencia a tensão arterial e o equilíbrio de fluidos no organismo. Isto ajuda a baixar a tensão arterial e aumenta o fornecimento de sangue e oxigénio ao coração. O medicamento começa normalmente a funcionar dentro de uma hora, mas podem ser necessárias várias semanas de tratamento antes de a patologia melhorar.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar, ou de o seu filho utilizar, Aqumeldi**

##### **Não utilize Aqumeldi se**

- tem, ou o seu filho tem, alergia ao maleato de enalapril, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou a outros inibidores da ECA (tais como captopril,

lisinopril ou ramipril). Os inibidores da ECA são utilizados no tratamento da tensão arterial elevada ou da insuficiência cardíaca).

- alguma vez teve, ou o seu filho alguma vez teve, uma reação chamada angioedema (inchaço rápido sob a pele em áreas como a face, a garganta, os braços e as pernas, que pode ser potencialmente fatal se o inchaço da garganta bloquear as vias respiratórias) ao tomar outro inibidor da ECA ou quando a causa do angioedema não era conhecida ou era hereditária.
- está grávida há mais de 3 meses. É também melhor evitar Aqumeldi no início da gravidez – (ver secção 2 «Gravidez, amamentação e fertilidade»).
- tem, ou o seu filho tem, diabetes ou função renal reduzida e faz tratamento com um medicamento para baixar a tensão arterial que contém aliscireno (ver secção 2 «Outros medicamentos e Aqumeldi»).
- tomou ou está a tomar, ou o seu filho tomou ou está a tomar, sacubitril/valsartan, um medicamento utilizado no tratamento de um tipo de insuficiência cardíaca (crónica) a longo prazo, uma vez que o risco de angioedema é aumentado. Aguarde pelo menos 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan antes de tomar Aqumeldi.
- tem, ou o seu filho tem, doença renal grave.

Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico, ou com o médico ou farmacêutico do seu filho, antes de administrar Aqumeldi.

### **Advertências e precauções**

Fale com o médico antes de administrar Aqumeldi se:

- tem, ou o seu filho tem, um problema cardíaco denominado obstrução da válvula ventricular esquerda e do volume de ejeção ou choque cardiogénico.
- sofre, ou o seu filho sofre, de uma doença que envolve os vasos sanguíneos no cérebro (por exemplo, estenose, trombose, embolia, hemorragia).
- tem, ou o seu filho tem, doença vascular do colagénio (doenças que causam inflamação duradoura nos tecidos conjuntivos, que são tecidos que mantêm os seus ossos, músculos e ligamentos juntos).
- está a tomar, ou o seu filho está a tomar, terapêutica imunossupressora (utilizada para reduzir a resposta imunitária do organismo), tratamento com alopurinol (utilizado para reduzir os níveis de ácido úrico) ou procainamida (utilizada para tratar perturbações do ritmo cardíaco). Nestes casos, o enalapril pode aumentar o risco de níveis baixos de neutrófilos (neutropenia), um tipo de glóbulo branco que combate as infeções, níveis muito baixos de um tipo de glóbulo branco denominado granulócitos (agranulocitose) que são importantes para combater as infeções, níveis baixos de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia) que podem originar hemorragias e hematomas e níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia) que podem causar cansaço e pele pálida (ver secção 2 «Outros medicamentos e Aqumeldi»).
- alguma vez teve, ou o seu filho alguma vez teve, uma reação alérgica aos inibidores da ECA, com inchaço da face, lábios, língua ou garganta com dificuldade em engolir ou respirar (angioedema). O angioedema pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento com Aqumeldi. Se surgirem sintomas, Aqumeldi deve ser interrompido e deve procurar-se tratamento imediato. Deve estar ciente de que os doentes de raça negra apresentam um risco aumentado destes tipos de reações aos inibidores da ECA (medicamentos que funcionam como o Aqumeldi). O risco de angioedema pode ser aumentado nos doentes que tomam outros medicamentos (ver secção 2 «Outros medicamentos e Aqumeldi»).
- tem, ou o seu filho tem, um problema renal (incluindo transplante renal), diabetes, desidratação, agravamento repentino da insuficiência cardíaca, acumulação de ácido no organismo ou utilização de diuréticos (comprimidos de água) que mantêm a quantidade de potássio no sangue (tais como espironolactona, eplerenona, triamtereno ou amilorida) ou substitutos que contêm potássio ou medicamentos conhecidos por aumentarem o potássio no sangue (tais como, heparina, trimetoprim ou cotrimoxazol). Estas situações podem levar a níveis elevados de potássio no sangue (hipercaliemia), o que pode causar cansaço, fraqueza muscular, sensação de enjojo e perturbações do ritmo cardíaco. O seu médico ou o médico do seu filho poderá ter de ajustar a dose de Aqumeldi ou verificar regularmente a quantidade de potássio no sangue (ver secção 2 «Outros medicamentos e Aqumeldi»).

- tem, ou o seu filho tem, um problema com as artérias do rim, uma vez que tal pode aumentar o risco de tensão arterial baixa ou de os rins não funcionarem corretamente.
- tem estado, ou o seu filho tem estado, muito doente (vómitos excessivos) ou sofreu, ou o seu filho sofreu, recentemente diarreia grave.
- sofre, ou o seu filho sofre, de diabetes. O sangue deve ser avaliado para detetar níveis baixos de glicose, especialmente durante o primeiro mês de tratamento. A quantidade de potássio no sangue também pode ser mais elevada.
- está, ou o seu filho está, a ser submetido a diálise, uma vez que a dose de Aquumeldi poderá necessitar de ser alterada.
- tem, ou o seu filho tem, tensão arterial baixa (pode ser observada como fraqueza ou tonturas, especialmente quando se está de pé).
- está, ou o seu filho está, a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos utilizados para o tratamento da tensão arterial elevada: um bloqueador dos recetores da angiotensina II (BRA) (também conhecidos como sartans — por exemplo valsartan, telmisartan, irbesartan), uma vez que estes podem aumentar o risco de tensão arterial baixa, níveis elevados de potássio no sangue e problemas renais (ver secção 2 «Outros medicamentos e Aquumeldi»).
- o seu filho tem menos de 1 mês de idade e tem um problema no fígado ou icterícia (amarelecimento da pele e da esclerótica).
- o seu filho tem menos de 1 mês de idade, uma vez que as crianças muito pequenas correm maior risco de ter problemas de tensão arterial baixa, problemas renais e níveis elevados de potássio no sangue.

O seu médico ou o médico do seu filho poderá verificar regularmente a sua função renal, a tensão arterial e o nível de eletrólitos (por exemplo, potássio) no sangue.

Se não tiver a certeza de que alguma das situações acima se aplica a si ou ao seu filho, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar Aquumeldi.

### **Se estiver prestes a ser submetido, ou o seu filho, a um procedimento médico**

Informe o médico de que está a utilizar, ou de que o seu filho está a utilizar, Aquumeldi se estiver prestes a ser submetido, ou o seu filho, a algum dos seguintes procedimentos:

- qualquer cirurgia ou medicamento para adormecer a sensibilidade (anestesia) (mesmo no dentista).
- dessensibilização como tratamento de alergia, por exemplo com veneno de abelha ou vespa (veneno de *hymenoptera*).
- tratamento para remover o colesterol do sangue denominado LDL-aférese.

Se algum dos casos acima referidos for aplicável, fale com o seu médico ou dentista, ou com o médico ou dentista do seu filho, antes do procedimento.

### **Outros medicamentos e Aquumeldi**

Indique ao médico ou farmacêutico se toma, tomou recentemente ou pode vir a tomar, ou se o seu filho toma, tomou recentemente ou pode vir a tomar, quaisquer outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto inclui medicamentos à base de plantas. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose ou a dose do seu filho e/ou tomar outras precauções.

Tomar Aquumeldi com os seguintes medicamentos pode afetar a forma como Aquumeldi ou os medicamentos enumerados na lista funcionam ou pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis:

- **anti-hipertensores**, medicamentos para baixar a tensão arterial (enumeram-se em seguida diferentes tipos):
  - bloqueadores dos recetores da angiotensina II (ARB), por vezes denominados sartans (por exemplo, losartan, valsartan);
  - aliscireno;
  - bloqueadores beta (por exemplo, atenolol, propranolol);

- diuréticos (um medicamento que aumenta a produção de urina) (p. ex. furosemda, clorotiazida);
  - vasodilatadores (medicamento para abrir (dilatar) os vasos sanguíneos) (p. ex. nitroglicerina, mononitrato de isossorbida);
  - inibidores da neprilisa (por exemplo, sacubitril, racecadotril).
- O risco de angioedema (inchaço da face, dos lábios, da língua ou da garganta com dificuldade em engolir ou respirar) pode ser aumentado com a utilização destes medicamentos (ver secção 2 «Não utilize Aqumeldi se»).
- **medicamentos que preservam o potássio**, os medicamentos para aumentar o potássio no sangue podem fazer com que o potássio seja demasiado elevado (os diferentes tipos são indicados abaixo):
    - suplementos de potássio e substitutos de sal;
    - diuréticos poupadores de potássio (um medicamento que aumenta a produção de urina) (p. ex. espironolactona, amilorida);
    - antibióticos, utilizados para tratar infeções bacterianas (por exemplo, trimetoprim e cotrimoxazol);
    - heparina utilizada para diluir o sangue e prevenir a formação de coágulos.
  - **lítio**, medicamento para o tratamento da depressão.
  - **antidepressivos tricíclicos** utilizados no tratamento da depressão (por exemplo, amitriptilina).
  - **antipsicóticos**, medicamento para o tratamento de problemas de saúde mental.
  - **medicamentos para a tosse e constipação e medicamentos para a redução do peso** (p. ex. pseudoefedrina, anfetamina).
  - **ouro**, utilizado no tratamento da dor ou da artrite.
  - **medicamentos antidiabéticos, incluindo insulina e vildagliptina**, utilizados para reduzir o açúcar no sangue.
  - **medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)**, medicamentos para reduzir a inflamação e aliviar a dor (encontram-se listados abaixo diferentes tipos):
    - inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores da COX-2, por exemplo, ibuprofeno);
    - ácido acetilsalicílico (aspirina).
  - **medicamentos utilizados para evitar a rejeição de um transplante**, utilizados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados (p. ex., ciclosporina, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Se não tiver a certeza de que alguma das situações acima se aplica a si ou ao seu filho, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar Aqumeldi.

### **Aqumeldi com alimentos, bebidas e álcool**

Não deve beber álcool (nem o seu filho) enquanto estiver a tomar Aqumeldi. O álcool pode provocar uma descida excessiva da tensão arterial e pode sentir, ou o seu filho pode sentir, tonturas, sensação de cabeça vazia ou desmaios.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico irá, normalmente, aconselhar-lhe a interromper a toma de Aqumeldi antes de engravidar ou assim que tiver conhecimento da gravidez, e irá aconselhar-lhe a tomar outro medicamento em vez de Aqumeldi.

Aqumeldi não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado com mais de 3 meses de gravidez, pois pode causar danos graves ao bebé se utilizado após o terceiro mês de gravidez (ver secção 2 «Não utilize Aqumeldi se»).

Se é uma mulher com potencial para engravidar, deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante e até 1 semana após o tratamento.

### **Amamentação**

Informe o seu médico se está a amamentar ou prestes a começar a amamentar e discuta se deve deixar de amamentar ou deixar de tomar o tratamento com Aqumeldi.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Aqumeldi pode causar sonolência a si ou ao seu filho ou afetar a concentração e a coordenação. Isso poderá afetar o desempenho em tarefas especializadas, tais como conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

### **Aqumeldi contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## **3. Como utilizar Aqumeldi**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico, ou pelo médico ou farmacêutico do seu filho. Fale com o médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose será aconselhada pelo seu médico, ou pelo médico do seu filho, e dependerá do seu peso, ou do peso do seu filho, e da forma como respondem ao tratamento.

- A dose inicial recomendada é de até 2 mg numa dose única.
- A dose de manutenção recomendada é de 1 mg a 20 mg uma vez por dia.

O médico do seu filho aconselhará quando aumentar a dose com base na tensão arterial, nos níveis de potássio no sangue e na função renal do seu filho.

## **INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**Leia com atenção antes de utilizar o(s) comprimido(s) orodispersíveis(s).**

Aqumeldi só deve ser tomado por via oral. Trata-se de um comprimido orodispersível, o que significa que se dissolve na boca ou em água. O comprimido pode ser tomado com ou sem refeições.

1. Devido ao pequeno tamanho dos comprimidos, utilize a colher fornecida na embalagem para recolher o número necessário de comprimidos orodispersíveis do frasco. Na medida do possível, evite tocar nos comprimidos com as mãos.
2. Coloque o(s) comprimido(s) orodispersível(s) na língua, ou no espaço entre a gengiva e a bochecha (cavidade bucal) e aguarde até que se dissolva.
3. Não esmague os comprimidos orodispersíveis.

Se a dose prescrita pelo médico for inferior a 0,25 mg, pode ser obtida da seguinte forma:

1. Coloque um comprimido orodispersível de 0,25 mg a ser dissolvido numa seringa oral de 10 ml.
2. Introduza na seringa 10 ml de água fresca da torneira (até ao nível de graduação de 10 ml). Deve ser utilizada água estéril em crianças com menos de 6 meses de idade.
3. Rode cuidadosamente a seringa durante 3 minutos até que o comprimido orodispersível esteja completamente dissolvido.
4. Isto resulta numa concentração de 0,025 mg/ml de maleato de enalapril.
5. 1 ml da solução resultante conterá 0,025 mg de enalapril e 4 ml contém 0,1 mg de enalapril.
6. O volume de dispersão necessário deve então ser administrado imediatamente ao doente; não guarde a dispersão na seringa oral.

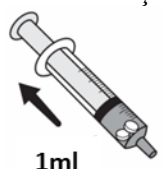
Se receber, ou se o seu filho receber, o medicamento através de uma sonda de alimentação, deve seguir o seguinte procedimento:

1. Retire o êmbolo da seringa que utiliza com a sonda de alimentação (seringa não fornecida) e coloque o número necessário de comprimidos orodispersíveis no tubo da seringa.

Nota: podem ser dissolvidos em 1 ml, de cada vez, um máximo de quatro comprimidos orodispersíveis; poderá ser necessário repetir o procedimento seguinte para obter a dose recomendada.



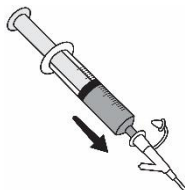
2. Substitua o êmbolo e retire 1 ml de água fresca da torneira. Deve ser utilizada água estéril em crianças com menos de 6 meses de idade.



3. Tape a seringa e rode cuidadosamente ou misture durante 3 minutos para que os comprimidos orodispersíveis se dissolvam.



4. Retire a tampa e administre a dose através da sonda de alimentação.



5. Lave a sonda de alimentação com, pelo menos, 3 ml de água após a administração do medicamento.

A solução deve ser administrada imediatamente a si ou ao seu filho. Não conserve a solução.

As sondas de alimentação normais (poliuretano, cloreto de polivinilo e silicone) foram consideradas adequadas para utilização com este medicamento.

#### **Se tomar, ou o seu filho tomar, mais Aqumeldi do que deveria**

Não dê mais medicamentos do que aqueles que o seu médico ou o médico do seu filho lhe indicar. Se tiver ingerido, ou se o seu filho tiver ingerido, mais comprimidos do que os prescritos pelo médico, contacte imediatamente o serviço de urgências do hospital mais próximo ou um médico. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem são diminuição da tensão arterial (os sinais podem incluir tonturas ou sensação de cabeça vazia) e um estado de quase total falta de consciência (entorpecimento). Outros sintomas podem incluir batimento cardíaco forte e acelerado, pulso acelerado, ansiedade, tosse, insuficiência renal e respiração acelerada.

**Caso se tenha esquecido, ou caso o seu filho se tenha esquecido, de tomar Aqumeldi**

Caso se tenha esquecido, ou caso o seu filho se tenha esquecido, de tomar Aqumeldi, não tome a dose esquecida.

Tome a dose seguinte como habitualmente.

Se se esquecer de uma dose não tome uma dose a dobrar para compensar a dose esquecida.

**Se parar de tomar, ou se o seu filho parar de tomar, Aqumeldi**

Não deixe de administrar Aqumeldi a não ser que tal lhe seja indicado pelo seu médico ou pelo médico do seu filho.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, ou com o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho.

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis graves em doentes adultos. Se desenvolver, ou se o seu filho desenvolver, algum destes efeitos indesejáveis, interrompa a toma do medicamento e consulte um médico com urgência:**

- Inchaço dos lábios, olhos, boca ou garganta que pode causar dificuldade em respirar ou engolir (angioedema) – frequentes
- Doenças do sangue, incluindo alterações nos valores sanguíneos, tais como menor número de glóbulos brancos e vermelhos, menor hemoglobina, menor número de plaquetas no sangue – pouco frequentes
- Ataque cardíaco (possivelmente devido a tensão arterial muito baixa em determinados doentes de alto risco, incluindo os doentes com problemas de fluxo sanguíneo do coração ou do cérebro) – pouco frequentes
- Acidente vascular cerebral (possivelmente devido a tensão arterial muito baixa em doentes de alto risco) – pouco frequentes
- Doenças do sangue (depressão da medula óssea), incluindo alterações nos valores sanguíneos tais como diminuição do número de glóbulos brancos (neutropenia), diminuição do número de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia), níveis baixos de hemoglobina, níveis baixos de hematócrito, pancitopenia, agranulocitose – raros
- Reações cutâneas graves com vermelhidão e descamação da pele, bolhas ou feridas em carne viva (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) – raros
- Erupção na pele súbita e inesperada ou ardor, vermelhidão ou descamação da pele – raros
- A medula óssea deixa de produzir novas células sanguíneas, causando cansaço, menor capacidade para combater infeções e hemorragias não controladas (anemia aplástica) – raros
- Inflamação do fígado, doença do fígado, aumento das enzimas do fígado ou bilirrubina (medida nos testes), icterícia (amarelecimento da pele e/ou dos olhos) – raros

**Efeitos indesejáveis observados em crianças a tomar Aqumeldi em caso de insuficiência cardíaca:**

***Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)***

- Sensação de tonturas, tensão arterial baixa (tonturas posturais)
- Tosse,
- Náuseas (vômito)
- Níveis elevados de potássio (hipercalemia), medidos no sangue
- Ligeiros aumentos da proteína albumina na urina (microalbuminúria)



Pode sentir, ou o seu filho pode sentir, tonturas quando começar a tomar Aquumeldi. Isto é causado por uma diminuição da tensão arterial. Se isto acontecer, será útil deitar-se. Fale com o seu médico ou com o médico do seu filho.

**Outros efeitos indesejáveis possíveis observados em adultos tratados com enalapril incluem:**

***Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)***

- Sensação de tontura
- Sensação de fraqueza (astenia)
- Sensação de enjoo (náuseas)
- Visão turva
- Tosse

***Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)***

- Diarreia
- Dores abdominais
- Vômitos
- Erupção na pele
- Dor de cabeça
- Desmaio (síncope)
- Tensão arterial baixa
- Alterações do ritmo cardíaco
- Batimento cardíaco acelerado
- Angina
- Dor no peito
- Cansaço (fadiga)
- Depressão
- Aumento do nível de potássio (hipercaliemia), medidos em análises ao sangue
- Aumento dos níveis de creatinina (aumento da creatina sérica), medidos em análises ao sangue
- Perda anormal de albumina na urina (microalbuminúria), medida em testes à urina
- Alterações no paladar
- Falta de ar (dispneia)

***Pouco frequentes (afetam até 1 em 100 pessoas)***

- Indigestão
- Prisão de ventre
- Perda de apetite (anorexia)
- Movimento lento dos alimentos no intestino
- Inflamação do pâncreas
- Estômago irritado (irritação gástrica)
- Boca seca
- Úlcera
- Função renal comprometida
- Insuficiência renal
- Corrimento nasal
- Rouquidão
- Dor de garganta
- Batimentos cardíacos acelerados ou irregulares (palpitações)
- Degradação excessiva dos glóbulos vermelhos que causam cansaço e pele pálida (anemia hemolítica)
- Confusão,
- Dificuldade em dormir
- Sonolência
- Nervosismo
- Sensação de formigueiro ou dormência na pele
- Sensação de tontura (vertigem)

- Zumbidos nos ouvidos (acufenos)
- Asma
- Aperto no peito associado à asma (broncoespasmo)
- Aumento da transpiração
- Comichão
- Urticária
- Perda de cabelo
- Espasmos musculares
- Rubor
- Tensão arterial baixa quando em pé (hipotensão postural)
- Sensação geral de indisposição (mal-estar),
- Febre
- Disfunção erétil (impotência)
- Nível elevado de proteínas na urina (medido num teste)
- Baixo nível de açúcar no sangue
- Baixo nível de sódio (hiponatremia), medido no sangue
- Nível elevado de ureia no sangue, medido no sangue

***Raros (pode afetar até 1 em cada 1 000 pessoas)***

- Pequenos inchaços com líquido na pele (pênfigo)
- Insuficiência hepática
- Colestase (problemas com a excreção da biliar)
- Aumento das enzimas do fígado
- Fenómeno de Raynaud, em que as mãos e os pés podem ficar muito frios e pálidos devido ao baixo fluxo sanguíneo
- Doenças autoimunes
- Sonhos estranhos
- Perturbações do sono
- Acumulação de fluidos ou de outras substâncias nos pulmões (conforme observado em raios X)
- Inflamação do nariz
- Inflamação dos pulmões causada por uma acumulação de células sanguíneas que provoca dificuldades na respiração (pneumonia eosinófila)
- Inflamação da boca (estomatite)
- Inflamação da língua (glossite)
- Feridas na boca (úlceras aftosas)
- Menor quantidade de urina produzida
- Doença da pele devida a uma reação alérgica ou infecção (eritema multiforme)
- Aumento das mamas nos homens
- Gânglios inchados no pescoço, na axila ou na virilha
- Inchaço das mãos, dos pés ou dos tornozelos

***Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)***

- Inchaço no intestino (angioedema intestinal)

***Desconhecido (não é possível estimar a frequência a partir dos dados disponíveis):***

- Produção excessiva de hormona antidiurética, uma hormona que ajuda os rins a controlar a quantidade de água que o corpo perde através da urina, o que provoca retenção de fluidos, resultando em fraqueza, cansaço ou confusão (SIADH).
- Reações na pele graves. Foi notificado um complexo de sintomas que pode incluir alguns ou todos os seguintes: febre, inflamação dos vasos sanguíneos (serosite/vasculite), dor muscular (mialgia/miosite), dor nas articulações (artralgia/artrite). Podem ocorrer erupções na pele, sensibilidade à luz solar e radiação UV ou outras manifestações cutâneas.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver, ou se o seu filho tiver, quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, ou com o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Aqumeldi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Aqumeldi**

- A substância ativa é o maleato de enalapril.
- Os outros excipientes são: manitol (E421), crospovidona, poli(acetato de vinilo), povidona, laurilsulfato de sódio (ver secção 2 «Aqumeldi contém sódio»), fumarato sódico de estearilo, sílica coloidal anidra – (apenas para comprimidos orodispersíveis de 0,25 mg), óxido de ferro amarelo (E172) – (apenas para comprimidos orodispersíveis de 1 mg).

### **Qual o aspeto de Aqumeldi e conteúdo da embalagem**

Aqumeldi 0,25 mg comprimidos orodispersíveis são comprimidos brancos, redondos, biconvexos, de 2 mm de diâmetro.

Aqumeldi 1 mg comprimidos orodispersíveis são comprimidos amarelados a amarelos, redondos, biconvexos, de 2 mm de diâmetro.

Ambos são fornecidos num frasco de plástico com uma tampa de plástico inviolável e resistente à abertura por crianças dentro de uma embalagem de cartão. Cada embalagem contém um frasco e uma colher azul.

Embalagens de 0,25 mg ou 1 mg disponíveis com 50, 100 ou 200 comprimidos orodispersíveis por frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

A primeira vez que o frasco é aberto, o selo tem de ser quebrado:

- Segure o frasco com firmeza com uma das mãos.
- Com a outra mão: pressione firmemente para baixo enquanto roda a tampa no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.
- Continue a rodar até que o selo seja quebrado.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

Pharbil Waltrop GmbH  
Im Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Alemanha

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

---