

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AQUMELDI 0,25 mg comprimate orodispersabile

AQUMELDI 1 mg comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

AQUMELDI 0,25 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersabil conține maleat de enalapril 0,25 mg.

AQUMELDI 1 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersabil conține maleat de enalapril 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil

AQUMELDI 0,25 mg comprimate orodispersabile

Comprimate orodispersabile rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 2 mm.

AQUMELDI 1 mg comprimate orodispersabile

Comprimate orodispersabile rotunde, biconvexe, de culoare gălbuie până la galbenă, cu diametrul de 2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

AQUMELDI este indicat pentru tratamentul insuficienței cardiace la copii și adolescenți, de la naștere până la o vârstă mai mică de 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu AQUMELDI trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea copiilor și adolescenților cu insuficiență cardiacă.

Doze

Doza inițială/de testare

Între 0,01 și 0,04 mg/kg (max. 2 mg) ca doză unică inițială.

- Înainte de administrarea unei doze de testare, trebuie verificate tensiunea arterială (TA) și funcția renală. Dacă tensiunea arterială sistolică (TAS) se situează sub percentila 5 sau dacă creatinemia depășește limita normală pentru vârstă, nu trebuie administrat enalapril.
- La pacienții mai puțin stabili și la sugarii cu vârsta <30 de zile doza de testare trebuie să fie la limita inferioară a intervalului.

- Tensiunea arterială trebuie monitorizată la interval de 1-2 ore după administrarea dozei inițiale. Dacă TAS se situează sub percentila 5, trebuie oprită administrarea de enalapril și trebuie acordată asistență clinică adecvată.

Doza țintă/de întreținere

Între 0,15 și 0,3 mg/kg (max. 20 mg) pe zi, divizată în una sau două prize, la 8 ore după administrarea dozei de testare.

Doza trebuie individualizată în funcție de tensiunea arterială și de concentrațiile plasmatice ale creatininei și potasiului.

- Dacă tensiunea arterială sistolică (TAS) este mai mare sau egală cu percentila 5, iar creatinina serică nu este mai mare de $1,5 \times$ valoarea inițială, trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de enalapril.
- Dacă TAS se situează sub percentila 5, iar nivelul creatininei serice este mai mare de $2 \times$ valoarea inițială, trebuie oprită administrarea de enalapril.
- Dacă TAS este sub percentila 5, iar creatinina serică este cuprinsă între 1,5 și $2 \times$ valoarea inițială, doza de enalapril trebuie redusă.
- Dacă TAS este mai mare sau egală cu percentila 5, iar creatinina serică este mai mare de $2 \times$ valoarea inițială, doza de enalapril trebuie redusă.
- Dacă TAS este mai mare sau egală cu percentila 5, iar creatinina serică este cuprinsă între 1,5 și $2 \times$ valoarea inițială, administrarea de enalapril trebuie continuată la aceeași doză.

În orice stadiu, dacă potasemia este $\geq 5,5$ mmol/l tratamentul cu enalapril se întrerupe. După ce hiperkaliemia se corectează, se reia tratamentul cu enalapril la aceeași doză sau la o doză mai mică. Dacă reapare hiperkaliemia, se repetă cele de mai sus și se reia tratamentul la o doză mai mică. Dacă potasemia depășește în mod repetat 5,5 mmol/l, în pofida scăderilor repetate ale dozei, se întrerupe administrarea de enalapril.

Dacă a fost omisă o doză de AQUMELDI, următoarea doză trebuie administrată ca de obicei. Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală trebuie respectate măsuri speciale de precauție (vezi pct. 4.3 și 4.4):

- Enalaprilul este contraindicat la copii și adolescenți cu rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min/1,73 m² (vezi pct. 4.3).
- RFG ≥ 50 ml/min/1,73 m²: nu este necesară ajustarea dozei.
- RFG ≥ 30 - <50 ml/min/1,73 m²: se începe cu 50 % din doza unică și se continuă cu administrarea dozelor la interval de 12 ore.
- În caz de dializă: se începe cu 25 % din doza unică uzuală și se continuă cu administrarea dozelor la interval de 12 ore.

Doza trebuie mărită până la cea mai mare doză tolerată posibilă, în funcție de efecte. În funcție de starea clinică a pacientului, concentrațiile plasmatice de creatinină și potasiu trebuie verificate în decurs de 2 săptămâni de la începerea tratamentului și ulterior cel puțin o dată pe an.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu insuficiență hepatică. Ajustarea dozei nu este considerată necesară, însă acești pacienți trebuie tratați cu enalapril numai sub monitorizare strictă. Nu se recomandă tratamentul copiilor cu vârsta sub 1 lună cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Copii cu vârsta mai mică de 30 de zile

Tratamentul sugarilor cu vârsta < 30 de zile trebuie efectuat numai cu monitorizare riguroasă, care să includă tensiunea arterială, valorile potasemiei și funcția renală.

Mod de administrare

Nu mai pentru administrare orală. Se pune pe limbă sau în cavitatea bucală și se lasă să se disperseze.

AQUMELDI se poate administra cu sau fără alimente.

Pentru instrucțiuni privind administrarea dozelor inițiale < 0,25 mg și în cazul administrării prin sonde de alimentație, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la orice alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (iECA).
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitori ECA.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Utilizarea concomitentă a AQUMELDI cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- În asociere cu sacubitril/valsartan (un medicament care conține un inhibitor de neprilizină) din cauza riscului crescut de angioedem. AQUMELDI nu se administrează în decurs de 36 de ore de la trecerea la sau de la sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiune arterială simptomatică. Aceasta se întâmplă cel mai probabil la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, fapt reflectat de utilizarea unor doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La acești pacienți, terapia trebuie începută sub supraveghere medicală, iar pacienții trebuie urmăriți îndeaproape ori de câte ori se ajustează doza de AQUMELDI și/sau de diuretic. Considerații similare se pot aplica pacienților cu ischemie cardiacă sau cu boală cerebrovasculară, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă care au tensiune arterială normală sau scăzută, poate apărea o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice în cazul tratamentului cu AQUMELDI. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu este un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretice și/sau cu AQUMELDI.

În cazul apariției hipotensiunii arteriale, pacientul trebuie așezat în poziție de decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu reprezintă o contraindicație pentru dozele ulterioare, care pot fi administrate de obicei fără probleme odată ce tensiunea arterială a crescut după expansiunea volemică.

Stenoză de valvă aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

La fel ca în cazul tuturor vasodilatatoarelor, inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu obstrucție la nivelul valvelor și tractului de ejecție al ventriculului stâng și trebuie evitate în caz de șoc cardiogen și obstrucție semnificativă din punct de vedere hemodinamic.

Insuficiență renală

Insuficiența renală a fost raportată în asociere cu enalaprilul și a fost observată în principal la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterei renale. Insuficiența renală asociată cu terapia cu enalapril este de obicei reversibilă, dacă este recunoscută cu promptitudine și tratată în mod corespunzător (vezi pct. 4.8).

Unii pacienți hipertensivi, fără boală renală evidentă preexistentă, au dezvoltat creșteri ale uremiei și creatinemiei atunci când enalaprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic. Poate fi necesară reducerea dozei de enalapril și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic (vezi pct. 4.2). Această situație ar trebui să ridice suspiciunea unei posibile stenoze de arteră renală subiacente (vezi mai jos hipertensiunea renovasculară).

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și de insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză a arterei renale bilaterale sau stenoză a arterei renale la un singur rinichi funcțional sunt tratați cu inhibitori ECA. Pierderea funcției renale poate apărea numai în cazul unor modificări ușoare ale creatininei serice. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală, cu doze mici, titrare atentă și monitorizare a funcției renale.

Transplant de rinichi

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea AQUMELDI la pacienții cu un transplant recent de rinichi. Prin urmare, tratamentul cu AQUMELDI nu este recomandat.

Insuficiență hepatică

Rareori, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic sau hepatită și progresează până la necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este înțeles. Pacienții tratați cu inhibitori ECA care dezvoltă icter sau creșteri semnificative ale valorilor serice ale enzimelor hepatice trebuie să întrerupă administrarea inhibitorului ECA și să fie supuși unei monitorizări medicale corespunzătoare.

Neutropenie/agranulocitoză

Au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori generatori de complicații, neutropenia apare rar. Enalaprilul trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu colagenoză vasculară, care urmează terapie imunosupresoare, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau o combinație a acestor factori generatori de complicații, în special dacă există o disfuncție renală preexistentă. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la terapia intensivă cu antibiotice. Dacă se utilizează enalapril la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de celule albe, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție.

Hipersensibilitate/angioedem

La pacienții tratați cu inhibitori ECA, inclusiv cu enalapril, s-a raportat angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui. Acesta poate apărea în orice moment în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu AQUMELDI trebuie întrerupt imediat și trebuie instituită o monitorizare adecvată, pentru a asigura remisia completă a simptomelor înainte de externarea pacientului. Chiar și în cazurile în care este implicată doar umflarea limbii, fără detresă respiratorie, pacienții pot necesita o observare prelungită, întrucât tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate să nu fie suficient.

Foarte rar, au fost raportate decese din cauza angioedemului asociat cu edem laringian sau cu edem lingual. Este posibil ca pacienții la care este implicată limba, glota sau laringele să aibă o obstrucție a căilor respiratorii, în special cei cu antecedente de intervenție chirurgicală la nivelul căilor respiratorii. În cazul în care există o implicare a limbii, glotei sau laringelui, care poate produce obstrucția căilor respiratorii, trebuie administrat prompt un tratament adecvat, care poate include administrarea subcutanată a unei soluții cu adrenalină 1:1 000 și/sau măsuri de asigurare a permeabilității căilor respiratorii.

S-a raportat că pacienții din rasa neagră cărora li se administrează inhibitori ECA au o incidență mai mare a angioedemului, comparativ cu pacienții din celelalte rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu tratamentul cu inhibitori ECA pot prezenta un risc crescut de angioedem în timpul administrării unui inhibitor ECA (vezi pct. 4.3).

În cazul pacienților cărora li se administrează deja un inhibitor ECA trebuie luate măsuri de precauție la inițierea tratamentului cu racecadotril, cu inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu vildagliptin.

Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ECA și cu inhibitori ai neprilizinei (de exemplu, sacubitril, racecadotril) pot fi expuși unui risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.5). Asocierea de enalapril cu sacubitril/valsartan este contraindicată, din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat la mai puțin de 36 de ore de la administrarea ultimei doze de enalapril. Dacă se oprește tratamentul cu sacubitril/valsartan, tratamentul cu enalapril nu trebuie inițiat în decurs de până la 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării cu venin de himenoptere

Rareori, pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ECA în timpul desensibilizării cu venin de himenoptere au prezentat reacții anafilactoide care le-au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA înainte de fiecare desensibilizare.

Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL

Rareori, pacienții tratați cu inhibitori ECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu sulfat de dextran au prezentat reacții anafilactoide care le-au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA înainte de fiecare afereză.

Pacienți hemodializați

Au fost raportate reacții anafilactoide la pacienții dializați cu utilizarea de membrane cu flux crescut (de exemplu, AN 69®) și tratați concomitent cu un inhibitor ECA. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui tip diferit de membrană de dializă sau a unei clase diferite de antihipertensive.

Hipoglicemie

Pacienții diabetici tratați cu antidiabetice orale sau cu insulină care încep tratamentul cu inhibitori ECA trebuie sfătuiți să se monitorizeze strict pentru a observa apariția hipoglicemiei, în special în prima lună de utilizare concomitentă (vezi pct. 4.5).

Tuse

A fost raportată tuse în asociere cu utilizarea inhibitorilor ECA. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorii ECA trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al tusei.

Intervenție chirurgicală/anestezie

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care induc hipotensiune arterială, enalaprilul blochează formarea angiotensinei II secundară eliberării compensatorii de renină. În cazul în care apare hipotensiune arterială și se consideră că este cauzată de acest mecanism, ea poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperpotasemie

La unii pacienți tratați cu inhibitori ECA, inclusiv cu enalapril, au fost observate creșteri ale potasemiei. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperpotasemiei includ pacienții cu insuficiență renală, deteriorarea funcției renale, vârsta (> 70 ani), diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu sau pacienții care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale potasemiei (de exemplu, heparină, medicamente care conțin trimetoprim, cum ar fi cotrimoxazol). Nou-născuții prezintă un risc crescut de a dezvolta hiperpotasemie. Utilizarea de suplimente de potasiu, de diuretice care economisesc potasiul, de substituenți de sare care conțin potasiu sau de alte medicamente care pot crește potasemia, în special la pacienții cu disfuncție renală, poate duce la o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de potasiu. Hiperpotasemia poate cauza aritmii grave, uneori letale. Dacă utilizarea concomitentă a enalaprilului și a oricăreia dintre substanțele menționate mai sus este considerată adecvată, acestea trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasemiei (vezi pct. 4.5).

Litiu

În general, utilizarea concomitentă de litiu și enalapril nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu blocante ale receptorilor angiotensinei II sau cu aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, hiperpotasemie și diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu se recomandă blocarea SRAA prin utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, a valorilor electroliților și a tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor de angiotensină II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ECA este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Dacă se confirmă sarcina, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Diferențe etnice

La fel ca în cazul altor inhibitori ECA, enalaprilul pare să fie mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la populația din rasa neagră, decât la populația din celelalte rase, posibil din cauza prevalenței mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă din rasa neagră.

Copii și adolescenți

AQUMELDI nu este recomandat la copii și adolescenți în indicații diferite de insuficiența cardiacă. Se recomandă precauție la copiii cu vârsta sub 1 lună, întrucât aceștia pot fi foarte sensibili la medicament. Datele privind utilizarea AQUMELDI la copiii cu vârsta sub 1 lună în studiile clinice sunt insuficiente (n=4). Trebuie monitorizate cu atenție electrolitemia și orice semne de reacții adverse.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu afecțiuni hepatice preexistente. Prin urmare, copiii și adolescenții cu afecțiuni hepatice preexistente trebuie tratați cu enalapril numai sub monitorizare strictă. Nu se recomandă tratamentul copiilor cu vârsta sub 1 lună cu insuficiență hepatică.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu AQUMELDI la populația adultă sau la copii și adolescenți. Studiile privind interacțiunile cu enalapril au fost efectuate numai la adulți.

Blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu blocante ale receptorilor angiotensinei II sau cu aliskiren, este asociată cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperpotasemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia

Inhibitorii ECA atenuează pierderea de potasiu indusă de diuretice. Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu, substituenții de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia (de exemplu, heparină, medicamente care conțin trimetoprim, cum ar fi cotrimoxazolul) pot duce la creșteri semnificative ale potasemiei. Dacă utilizarea concomitentă a enalaprilului și a oricăreia dintre substanțele menționate mai sus este considerată adecvată, aceasta trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasemiei (vezi pct. 4.4).

Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă)

Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleție volemică și risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu enalapril (vezi pct. 4.4). Efectele hipotensive pot fi reduse prin întreruperea administrării diureticului, prin creșterea volemiei sau a aportului de sare sau prin inițierea tratamentului cu o doză mică de enalapril.

Antihipertensive

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale enalaprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerină și cu alți nitrați sau cu alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult tensiunea arterială.

Litiu

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ECA, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și ale toxicității acestuia. Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice poate crește și mai mult valorile litemiei, crescând riscul de toxicitate a litiului indus de inhibitorii ECA. Utilizarea enalaprilului concomitent cu litiul nu este recomandată, dar în cazul în care utilizarea concomitentă se dovedește necesară, trebuie să se efectueze o monitorizare atentă a litemiei (vezi pct. 4.4).

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice/narcotice

Utilizarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ECA poate duce la scăderea tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei-2 (COX-2)

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxygenazei-2 (inhibitori ai COX-2) pot reduce efectul diureticelor și al altor antihipertensive. Prin urmare, efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II sau al inhibitorilor ECA poate fi atenuat de AINS, inclusiv de inhibitorii selectivi ai COX-2.

Administrarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (inclusiv a inhibitorilor de COX-2) și a antagoniștilor receptorilor de angiotensină II sau a inhibitorilor ECA exercită un efect aditiv asupra creșterii potasemiei și poate duce la deteriorarea funcției renale. Aceste efecte sunt, de obicei, reversibile. Rareori, poate apărea insuficiență renală acută, în special la pacienții cu funcție renală compromisă (cum sunt pacienții vârstnici sau pacienții cu depleție de volum, inclusiv cei tratați cu diuretice). Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu funcție renală compromisă. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent și periodic după aceea.

Aur

La pacienții tratați cu săruri de aur cu administrare injectabilă (aurotiomalat de sodiu) și care urmează o terapie concomitentă cu inhibitori ECA, inclusiv cu enalapril, au fost raportate rar reacții nitritoide (simptomele includ hiperemie facială, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

Inhibitori ai factorului țintă al rapamicinei la mamifere (mammalian target of rapamycin – mTOR)

Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai mTOR (de exemplu temsirolimus, sirolimus, everolimus) pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai neprilizinei

Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ECA și cu inhibitori ai neprilizinei (de exemplu, sacubitril, racecadotril) pot fi expuși unui risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4). Utilizarea concomitentă a enalaprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată, întrucât inhibarea concomitentă a neprilizinei și a ECA poate crește riscul apariției angioedemului. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie început la mai puțin de 36 de ore de la administrarea ultimei doze de enalapril. Tratamentul cu enalapril nu trebuie început la mai puțin de 36 de ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă de inhibitori ECA și antidiabetice (insuline, substanțe hipoglicemizante cu administrare orală) poate cauza un efect crescut de reducere a glicemiei, asociat cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare să apară mai probabil în timpul primelor săptămâni de tratament concomitent și la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 4.8). Pacienții tratați concomitent cu vildagliptin pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Alcool

Alcoolul potențează efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA.

Acid acetilsalicilic, trombolitice și beta-blocante

Enalaprilul poate fi administrat în condiții de siguranță concomitent cu acid acetilsalicilic (în doze cardiologice), cu trombolitice și cu beta-blocante.

Ciclosporină

În timpul administrării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină poate apărea hiperpotasemie. Se recomandă monitorizarea potasemiei.

Heparină

În timpul administrării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină poate apărea hiperpotasemie. Se recomandă monitorizarea potasemiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pe baza experienței la om, inhibitorii ECA, inclusiv enalaprilul, determină malformații congenitale (funcție renală redusă, oligohidroamnios, întârzierea osificării craniene, contracturi ale membrelor, deformări craniofaciale și hipoplazie pulmonară) și toxicitate la nou-născut (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) în cazul administrării în timpul sarcinii.

AQUMELDI este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină și nu este recomandat în primul trimestru (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 1 săptămână după tratament.

S-a raportat oligohidroamnios matern, care denotă probabil o scădere a funcției renale fetale, și care poate avea ca rezultat contracturi ale membrelor, deformări craniofaciale și hipoplazie pulmonară. În cazul în care expunerea la inhibitori ECA a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă controlul ecografic al funcției renale și al craniului. Sugarii ale căror mame au utilizat inhibitori ECA trebuie să fie monitorizați atent pentru a se depista hipotensiunea arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

AQUMELDI și metaboliții săi se excretă în laptele uman într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați (vezi pct. 5.2).

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu AQUMELDI, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul enalaprilului asupra fertilității la om. La șobolani, nu a existat niciun efect asupra capacității de împerechere sau asupra fertilității în asociere cu tratamentul cu enalapril (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

AQUMELDI are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Poate apărea amețea sau oboseală, care pot afecta concentrarea și coordonarea. Acest lucru poate modifica performanțele în activități care necesită vigilență, precum conducerea vehiculelor, mersul pe bicicletă sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu medicamentul raportate la copii și adolescenți au fost tuse (5,7 %), vărsături (3,1 %), microalbuminurie (3,1 %), hiperpotasemie (2,9 %), hipotensiune arterială (1,4 %) și amețea posturală (1,2 %).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Copii și adolescenți

Frecvența reacțiilor adverse enumerate în tabelul 1 provine din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți tratați cu AQUMELDI pentru insuficiență cardiacă. În total, 86 de copii și adolescenți din aceste studii au utilizat enalapril timp de până la 1 an; ca atare, datele sunt limitate.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de ASO (clasificarea pe aparate, sisteme și organe) și în funcție de frecvență, începând cu reacțiile cele mai frecvente, cu respectarea următoarelor convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $1/1\ 000$), foarte rare ($1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Lista reacțiilor adverse la copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă.

Reacții adverse	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețea posturală	Frecvente
Tulburări vasculare	
Hipotensiune arterială	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Tuse	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Vărsături	Frecvente
Investigații diagnostice	
Hiperpotasemie	Frecvente
Microalbuminurie	Frecvente

Adulți

Comprimatele de enalapril au fost evaluate din punct de vedere al siguranței la peste 10 000 de pacienți adulți și în studii clinice controlate care au inclus 2 314 de pacienți hipertensivi și 363 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă. Reacțiile adverse și frecvența la populația adultă sunt enumerate în tabelul 2.

Tabelul 2. Lista reacțiilor adverse la populația adultă

Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	
Anemie aplastică	Mai puțin frecvente
Anemie hemolitică	Mai puțin frecvente
Anemie	Mai puțin frecvente
Deprimare a măduvei osoase	Rare
Neutropenie	Rare
Agranulocitoză	Rare
Pancitopenie	Rare
Trombocitopenie	Rare
Limfadenopatie	Rare
Valori scăzute ale hemoglobinei	Rare
Valori scăzute ale hematocritului	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	
Angioedem	Frecvente
Boli autoimune	Rare
Tulburări endocrine	
Sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	
Hipoglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	
Depresie	Frecvente
Confuzie	Mai puțin frecvente
Nervozitate	Mai puțin frecvente
Insomnie	Mai puțin frecvente
Vise anormale	Rare
Tulburări de somn	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeli	Foarte frecvente
Cefalee	Frecvente
Sincopă	Frecvente
Modificarea gustului	Frecvente
Parestezie	Mai puțin frecvente
Somnolență	Mai puțin frecvente
Vertij	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	
Vedere încețoșată	Foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	
Acufene	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	
Dureri toracice	Frecvente
Tulburări de ritm cardiac	Frecvente
Angină pectorală	Frecvente
Tahicardie	Frecvente
Infarct miocardic	Mai puțin frecvente
Accident vascular cerebral	Mai puțin frecvente
Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	
Hipotensiune arterială	Frecvente
Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente
Hiperemie facială	Mai puțin frecvente
Fenomen Raynaud	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	

Reacții adverse	Frecvență
Tuse	Foarte frecvente
Dispnee	Frecvente
Astm bronșic	Mai puțin frecvente
Bronhospasm	Mai puțin frecvente
Iritație la nivelul gâtului	Mai puțin frecvente
Rinoree	Mai puțin frecvente
Răgușeală	Mai puțin frecvente
Infiltrate pulmonare	Rare
Alveolită alergică	Rare
Pneumonie eozinofilică	Rare
Rinită	Rare
Tulburări gastro-intestinale	
Greață	Foarte frecvente
Diaree	Frecvente
Dureri abdominale	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Ileus	Mai puțin frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente
Ulcer peptic	Mai puțin frecvente
Constipație	Mai puțin frecvente
Anorexie	Mai puțin frecvente
Iritație gastrică	Mai puțin frecvente
Dispepsie	Mai puțin frecvente
Xerostomie	Mai puțin frecvente
Stomatită	Rare
Ulcerație aftoasă	Rare
Glosită	Rare
Angioedem intestinal	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	
Insuficiență hepatică	Rare
Colestază	Rare
Hepatită	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Diaforeză	Mai puțin frecvente
Alopecie	Mai puțin frecvente
Eritem polimorf	Rare
Sindrom Stevens-Johnson	Rare
Dermatită exfoliativă	Rare
Necroliză epidermică toxică	Rare
Pemfigus	Rare
Eritrodermie	Rare
Reacții cutanate severe*	Cu frecvență necunoscută
Reacții de hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Crampe musculare	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Insuficiență renală	Mai puțin frecvente
Disfuncție renală	Mai puțin frecvente
Proteinurie	Mai puțin frecvente
Oligurie	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Impotență	Mai puțin frecvente

Reacții adverse	Frecvență
Ginecomastie	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Astenie	Foarte frecvente
Fatigabilitate	Frecvente
Febră	Mai puțin frecvente
Stare generală de rău	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	
Hiperpotasemie	Frecvente
Microalbuminurie	Frecvente
Creatininemie crescută	Frecvente
Uremie	Mai puțin frecvente
Hiponatremie	Mai puțin frecvente
Valori serice crescute ale enzimelor hepatice	Rare
Valori crescute ale bilirubinemiei	Rare

* A fost raportat un complex de simptome care poate include unele sau toate reacțiile adverse următoare: febră, serozită, vasculită, mialgie/miozită, artralgie/artrită, un test ANA pozitiv, VSH crescut, eozinofilie și leucocitoză. Pot apărea erupții cutanate tranzitorii, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

Copii și adolescenți

Tensiune arterială și frecvență cardiacă

După prima ingerare a AQUMELDI, nu au fost raportate modificări ale tensiunii arteriale sau ale frecvenței cardiace la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă cărora nu li s-a administrat anterior tratament sau care au utilizat anterior iECA în perioada de observație de 8 ore. În primele 8 săptămâni de tratament, valorile medii ale tensiunii arteriale nu s-au modificat în timp. Aceeași tendință a fost observată și în ceea ce privește frecvența cardiacă. Tensiunea arterială medie (TAM), bazată pe tensiunea arterială sistolică și diastolică, a crescut la fiecare grupă de vârstă pe toată durata următoarei perioade de studiu de 10 luni, cu excepția copiilor cu vârste cuprinse între 6 și 12 luni, în cazul cărora a înregistrat o scădere minoră.

Parametri de siguranță renală

Pe parcursul perioadei de 12 luni a tratamentului de studiu, valorile creatininei serice, azotului ureic sanguin (AUS), RFG și potasiului s-au situat în general în limite normale și constante la copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă. Singura diferență s-a observat la copiii de la naștere până la vârsta de 3 luni, la care valorile AUS au fost semnificativ mai mari la sfârșitul studiului, în comparație cu începutul studiului, cu o medie [$\pm$ deviația standard (DS) de 4,4 ($\pm$ 1,8), față de 2,8 ($\pm$ 1,4), $p=0,0001$]. La copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă, microalbuminuria a fost raportată în mod constant, de la prima vizită de studiu, doar la un singur pacient cu cardiomiopatie dilatativă. Întrucât acest pacient a abandonat prematur studiul și nu a mai făcut obiectul monitorizării ulterioare, datele disponibile sunt limitate. Microalbuminuria a fost raportată accidental în alte trei cazuri, dar la alte vizite microalbumina s-a situat în intervalul normal. Pentru restul pacienților, valorile au fost similare pentru toate grupele de vârstă, pe tot parcursul studiului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate pentru supradozajul cu enalapril la adulți și nu există date specifice pentru copii și adolescenți. Cele mai importante caracteristici ale supradozajului raportate până în prezent sunt hipotensiune arterială marcată, care debutează la aproximativ șase ore după ingerarea comprimatelor, concomitent cu blocarea sistemului renină-angiotensină și stupoare. Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ECA pot include colaps cardiovascular, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse. După ingerarea a 300 mg și, respectiv, 440 mg de enalapril, au fost raportate concentrații serice de enalaprilat de 100 și 200 ori mai mari decât cele observate de obicei după administrarea dozelor terapeutice.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj este perfuzia intravenoasă cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). În caz de hipotensiune arterială, pacientul trebuie să fie plasat în poziție de șoc. Dacă este disponibil, poate fi avut în vedere și un tratament perfuzabil cu angiotensină II și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine. Dacă ingerarea este recentă, se iau măsuri care vizează eliminarea maleatului de enalapril (de exemplu, inducerea emezei, lavaj gastric, administrarea de absorbante și sulfat de sodiu). Enalaprilul poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Terapia cu stimulator cardiac este indicată în caz de bradicardie rezistentă la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, electroliții serici și concentrațiile de creatinină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente active pe sistemul renină-angiotensină, inhibitori ECA, direcți, codul ATC: C09AA02.

Maleatul de enalapril este sarea de maleat a enalaprilului, un derivat de doi aminoacizi, L-alanină și L-prolină.

Mecanism de acțiune

Blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

După administrarea orală la adulți, enalaprilul este hidrolizat de CES 1 hepatică la metabolitul activ, enalaprilat, care acționează ca inhibitor ECA. ECA este o peptidil-dipeptidază care catalizează conversia angiotensinei I în substanța vasoconstrictoare angiotensina II și, prin urmare, inhibarea ECA determină reducerea concentrației plasmatice de angiotensină II, ceea ce va determina creșterea activității reninei plasmatice (din cauza suprimării feedbackului negativ al eliberării de renină) și la scăderea secreției de aldosteron. Prin urmare, mecanismul de acțiune al enalaprilului constă, în principal, în supresia SRAA. Cu toate acestea, ECA este identică cu kininaza II și, prin urmare, enalaprilul își poate exercita efectele și prin blocarea degradării bradikininei, un peptid vasodepresor puternic. Rămân întrebări cu privire la efectele diferențiale ale inhibării ECA asupra sistemului RAA, în funcție de intervalul de vârstă pediatrică în cauză.

Efecte farmacodinamice

Farmacodinamica exploratorie a peptidelor natriuretice cerebrale (Nt-proBNP), fracția de scurtare și SRAA asociate cu administrarea de enalapril sub formă de comprimate orodispersabile la copiii cu insuficiență cardiacă au fost studiate în două studii clinice; 32 de copii cu vârsta între 1 lună și < 12 ani cu insuficiență cardiacă din cauza cardiomiopatiei dilatative (CMD) (WP08) și 70 de copii de la naștere până la vârsta de 6 ani cu insuficiență cardiacă din cauza bolii cardiace congenitale (BCC) (WP09). Vârsta medie 555 de zile, greutatea medie 8,92 kg și înălțimea 74,01 cm. 46 % de sex feminin și 54 % de sex masculin. Datele sunt prezentate mai jos.

La copiii cu CMD, valorile mediane (intervalul) ale Nt-proBNP nu s-au modificat de la 32 (5-1 777) pmol/l la începutul studiului, la 35 (3-1 302) pmol/l ($p=ns$) la sfârșitul studiului. Doar 10 % din pacienții din această cohortă au fost subiecți care nu au utilizat anterior iECA. La copiii cu BCC, valorile Nt-proBNP au fost mai scăzute la sfârșitul studiului, comparativ cu valorile observate la început. Valoarea mediană a Nt-proBNP la începutul studiului a fost de 171 (1-2 789) pmol/l și de 73 (5-2 165) pmol/l ($p=ns$) la sfârșit. În această cohortă, 44 % din pacienți au fost subiecți care nu au utilizat anterior iECA.

La pacienții cu CMD, valorile medii ale ecocardiografiei (fracția de scurtare) ($\pm DS$) au crescut ușor, dar semnificativ la toți pacienții, de la 22,3 % (DS 7,3) la 25,1 % (DS 7,8) ($p < 0,05$, test t), ceea ce reflectă o îmbunătățire a statusului cardiac al pacienților din toate grupele de vârstă. La pacienții cu BCC, fracția de scurtare a rămas aproape aceeași pe parcursul perioadei de studiu. Valorile medii ($\pm DS$) la screening și la vizitelor de la sfârșitul studiului au fost de 38,7 % (DS 8,6) și, respectiv, 38,5 % (DS 6,2).

În ceea ce privește efectele asupra SRAA, reninei, activității reninei plasmatice și angiotensinei I, toate au crescut la sfârșitul celor două studii, în comparație cu valorile anterioare tratamentului.

Concentrațiile de aldosteron s-au redus la 4 ore după administrarea comprimatelor orodispersabile de enalapril, precum și la sfârșitul studiului. Este puțin probabil ca modificările observate să fie o consecință a evoluției naturale a bolii sau a modificărilor dependente de maturizarea sistemului SRAA. O tendință comparabilă pentru cei 4 parametri ai sistemului SRAA a fost observată în cohortele de subiecți care nu au utilizat anterior iECA și la cei tratați anterior cu iECA, principala diferență fiind în ceea ce privește valorile inițiale anterioare tratamentului. Modificările observate ale markerilor SRAA în cursul tratamentului cu comprimate orodispersabile de enalapril se încadrează în tiparul preconizat de inhibare a ECA.

Datele privind utilizarea AQUMELDI la copii cu vârsta sub 1 lună în studiile clinice sunt insuficiente ($n=4$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Enalaprilul administrat oral se absoarbe rapid, concentrațiile plasmatice maxime de enalapril apărând în decurs de o oră. Pe baza recuperării urinare, gradul de absorbție a enalaprilului din comprimatul de enalapril administrat oral este de aproximativ 60 %. Enalaprilul este hidrolizat rapid și extensiv la enalaprilat, un inhibitor puternic al enzimei de conversie a angiotensinei.

Nu se anticipează ca absorbția comprimatelor orodispersabile AQUMELDI să fie afectată de consumul de alimente.

Distribuție

Conform descrierii pentru populația adultă, pentru intervalul de concentrații plasmatice relevante din punct de vedere terapeutic, gradul de legare a enalaprilatului de proteinele plasmatice umane nu depășește 60 %. La adulți, volumul aparent de distribuție (V/F) al enalaprilului din AQUMELDI a fost de 93,15 l (DS 33,23 l).

Metabolizare

Cu excepția conversiei la enalaprilat, nu există dovezi privind metabolizarea semnificativă a enalaprilului.

Eliminare

Excreția enalaprilului este în principal renală. La adulți, după o doză unică de enalapril (10 mg), 18 % din doza administrată a fost detectată în urină și 6 % în materii fecale, sub formă de enalapril

nemodificat, în comparație cu 43 % enalaprilat în urină și 27 % în materii fecale. Cinetica de eliminare a enalaprilatului se realizează în două faze, cu o fază inițială care reflectă filtrarea renală (timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 2-6 ore) și o fază ulterioară prelungită (timp de înjumătățire terminal prin eliminare de 36 de ore), care se presupune că reprezintă echilibrarea medicamentului la nivelul situsurilor de legare ale enzimei ECA.

Concentrațiile plasmatice de enalaprilat la starea de echilibru se obțin după 3 sau 4 doze de enalapril. Componentele principale din urină sunt enalaprilat, reprezentând aproximativ 40 % din doză, și enalapril intact (aproximativ 20 %). Timpul de înjumătățire plasmatică a enalaprilului din AQUMELDI la adulți a fost de 0,77 ore (DS 0,11 ore) și clearance-ul oral (Cl/F) 87,54 l/oră (DS 33,45 l/oră).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Expunerea la enalapril și enalaprilat este crescută la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 40-60 ml/min), ASC a enalaprilatului la starea de echilibru a fost de aproximativ de două ori mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală după administrarea a 5 mg o dată pe zi. În insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min), ASC a crescut de aproximativ 8 ori. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică a enalaprilatului după administrarea de doze repetate de maleat de enalapril este prelungit la acest grad de insuficiență renală, iar timpul până la starea de echilibru este întârziat (vezi pct. 4.2). Enalaprilatul poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă. Clearance-ul în condiții de dializă este de 62 ml/min.

Alăptarea

După administrarea unei doze unice de 20 mg la cinci femei postpartum, nivelul maxim mediu de enalapril din lapte a fost de 1,7 $\mu\text{g/l}$ (interval 0,54-5,9 $\mu\text{g/l}$) la 4-6 ore după administrarea dozei. Valoarea medie a concentrației maxime de enalaprilat a fost de 1,7 $\mu\text{g/l}$ (interval 1,2-2,3 $\mu\text{g/l}$); valorile maxime au apărut de mai multe ori în cursul intervalului de 24 de ore. Utilizând datele privind concentrația maximă din lapte, consumul maxim estimat al unui sugar hrănit exclusiv la sân ar fi de aproximativ 0,16 % din doza maternă ajustată în funcție de greutate.

O femeie tratată cu enalapril 10 mg, administrat oral zilnic timp de 11 luni a avut concentrații maxime în lapte de 2 $\mu\text{g/l}$ la 4 ore după o doză și concentrații maxime de enalaprilat de 0,75 $\mu\text{g/l}$ la aproximativ 9 ore după doză. Cantitatea totală de enalapril și enalaprilat măsurată în lapte în intervalul de 24 de ore a fost de 1,44 $\mu\text{g/l}$ și, respectiv, de 0,63 $\mu\text{g/l}$ de lapte.

Concentrațiile de enalaprilat în lapte au fost nedetectabile ($<0,2$ $\mu\text{g/l}$) la 4 ore după administrarea unei doze unice de enalapril 5 mg la o mamă și de 10 mg la două mame; concentrațiile de enalapril nu au fost determinate.

Copii și adolescenți

La copiii cu CMD, concentrațiile plasmatice maxime normalizate în funcție de doză și greutate (C_{max}) au fost de 203 ng/ml/mg $\times$ kg pentru enalapril și de 155 ng/ml/mg $\times$ kg pentru enalaprilat, cu coeficienți de variație mari de 73 % pentru enalapril și de 61 % pentru enalaprilat. Concentrațiile plasmatice maxime (T_{max}) au fost atinse la 1,7 ore pentru enalapril și la 4,6 ore pentru enalaprilat, după administrarea de enalapril sub formă de comprimat orodispersabil. La copiii cu BCC, concentrațiile plasmatice maxime normalizate în funcție de doză și greutate (C_{max}) au fost de 274 ng/ml/mg $\times$ kg pentru enalapril și de 178 ng/ml/mg $\times$ kg pentru enalaprilat, cu coeficienți de variație mari de 58 % pentru enalapril și de 82 % pentru enalaprilat. Concentrațiile plasmatice maxime (T_{max}) au fost atinse la 1,8 ore pentru enalapril și la 6,3 ore pentru enalaprilat, după administrarea de enalapril sub formă de comprimat orodispersabil.

Datele din studiile clinice la copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă tratați cu AQUMELDI permit compararea parametrilor farmacocinetici la copiii cu CMD și BCC, la pacienții cu vârsta între 1 lună și 6 ani (vezi tabelul de mai jos). În această grupă de vârstă, pacienții cu CMD au prezentat o expunere cu 50 % mai mică (ASC) la enalapril, comparativ cu pacienții cu BCC. Totuși, metabolizarea metabolitului activ enalaprilat a fost aceeași, pentru ambele grupuri. Timpul necesar pentru atingerea concentrațiilor maxime T_{max} de enalapril a fost similar.

		Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat
	n	ASC _{tau, se, norm} (ng/ml x oră/mg x kg)		C _{max, se, norm} (ng/ml/mg x kg)		t _{max} sau t _{max, se} (ore)	
CMD între 1 lună și < 6 ani	20	428,3 (235,5-1338,2)	1 040,1 (0-4 468,2)	136,4 (44-760,8)	120,4 (0-516,3)	1,99 (0,93-4,17)	5,37 (0-12,02)
ICC între 1 lună și < 6 ani	60	785,1	1 166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p CMD față de BCC		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($T_{1/2}$) pentru enalaprilul din AQUMELDI la copii și adolescenți a fost de 1,67 ore, iar pentru enalaprilat de 21,66 ore.

Deși nu sunt disponibile rezultate publicate care să descrie farmacocinetica enalaprilului la copiii și adolescenții cu insuficiență renală, întrucât medicamentul și metabolitul său activ sunt excrete predominant pe cale renală, se preconizează că disfuncția renală va determina concentrații plasmatice crescute de enalapril și enalaprilat. Astfel, doza de enalapril trebuie ajustată în consecință, iar funcția renală trebuie monitorizată (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere sugerează că enalaprilul nu are efecte asupra fertilității și performanței reproductive la șobolani și nu este teratogen. Într-un studiu în care femelele de șobolan li s-au administrat doze înainte de împerechere și pe durata gestației, s-a observat o incidență crescută a mortalității puilor de șobolan în timpul alăptării. S-a demonstrat că enalaprilul traversează placenta și este secretat în lapte. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, la nivel de clasă, s-au dovedit a fi fetotoxici (cauzând leziuni și/sau moartea fătului) atunci când sunt administrați în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Crospovidonă
Poli(acetat de vinil)
Povidonă
Laurilsulfat de sodiu
Stearil fumarat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru – numai comprimatul de 0,25 mg
Oxid galben de fer (E172) – numai comprimatul de 1 mg

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

AQUMELDI 0,25 mg comprimate orodispersabile

2 ani.

A se utiliza în decurs de 100 de zile de la prima deschidere.

AQUMELDI 1 mg comprimate orodispersabile

18 luni.

A se utiliza în decurs de 100 de zile de la prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare

Flacon din polietilenă de înaltă densitate cu capac din polipropilenă (prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și cu un desicant de siliciu integrat) și o linguriță pentru a permite extragerea comprimatelor din flacon.

AQUMELDI 0,25 mg și AQUMELDI 1 mg este furnizat în flacoane a câte 50, 100 sau 200 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Când flaconul este deschis pentru prima dată, sigiliul trebuie rupt:

- Țineți flaconul strâns cu o mână.
- Cu cealaltă mână, apăsați ferm în jos, în timp ce răsușiți capacul în sens contrar acelor de ceasornic.
- Continuați să rotiți până când se rupe sigiliul.

Din cauza dimensiunii mici a comprimatelor orodispersabile, utilizați lingurița din ambalaj pentru a facilita extragerea din flacon. Evitați, pe cât posibil, atingerea comprimatelor cu mâinile.

Administrarea dozelor < 0,25 mg

În cazul în care doza inițială este mai mică de 0,25 mg, se poate obține o doză mai mică introducând un comprimat de 0,25 mg într-o seringă pentru administrare orală de 10 ml, adăugând apă de la robinet până la gradația de 10 ml, rotind seringă timp de 3 minute pentru a dispersa complet comprimatul și administrând volumul necesar pacientului (1 ml va conține 0,025 mg enalapril, 4 ml vor conține 0,1 mg enalapril). La copiii cu vârsta sub 6 luni trebuie utilizată apă sterilă. După dispersia completă a comprimatului orodispersabil în seringă pentru administrare orală, volumul necesar trebuie utilizat imediat.

Administrarea prin sondă enterală

La unii pacienți poate fi necesară administrarea prin intermediul unei sonde de alimentație enterală. AQUMELDI se dispersează rapid în apa de la robinet și poate fi administrat odată dispersat. La copiii cu vârsta sub 6 luni trebuie utilizată apă sterilă. AQUMELDI trebuie dispersat în apă numai prin rulare sau amestecare timp de 3 minute într-o seringă. Cel mult patru comprimate orodispersabile pot fi

disparate în 1 ml în orice moment. Dacă medicamentul se administrează copilului printr-o sondă de alimentație, spălați sonda cu cel puțin 3 ml de apă după administrarea medicamentului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AQUMELDI 0,25 mg comprimate orodispersabile

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg comprimate orodispersabile

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pharbil Waltrop GmbH
IM Wirrigen 25
45731 Waltrop
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aqumeldi 0,25 mg comprimate orodispersabile
maleat de enalapril
Pentru copii de la naștere până la o vârstă mai mică de 18 ani

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține maleat de enalapril 0,25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate orodispersabile

Un flacon care conține 50 de comprimate orodispersabile
Un flacon care conține 100 de comprimate orodispersabile
Un flacon care conține 200 de comprimate orodispersabile
O linguriță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 100 de zile de la prima deschidere.
Data deschiderii: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AQUMELDI 0,25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aqumeldi 0,25 mg comprimate orodispersabile
maleat de enalapril
Pentru copii de la naștere până la o vârstă mai mică de 18 ani

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține maleat de enalapril 0,25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate orodispersabile

50 de comprimate orodispersabile
100 de comprimate orodispersabile
200 de comprimate orodispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 100 de zile de la prima deschidere.
Data deschiderii: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aqumeldi 1 mg comprimate orodispersabile
maleat de enalapril
Pentru copii de la naștere până la o vârstă mai mică de 18 ani

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține maleat de enalapril 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate orodispersabile

Un flacon care conține 50 de comprimate orodispersabile
Un flacon care conține 100 de comprimate orodispersabile
Un flacon care conține 200 de comprimate orodispersabile
O linguriță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 100 de zile de la prima deschidere.
Data deschiderii: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AQUMELDI 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aqumeldi 1 mg comprimate orodispersabile
maleat de enalapril
Pentru copii de la naștere până la o vârstă mai mică de 18 ani

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține maleat de enalapril 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate orodispersabile

50 de comprimate orodispersabile
100 de comprimate orodispersabile
200 de comprimate orodispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 100 de zile de la prima deschidere.
Data deschiderii: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Aqumeldi 0,25 mg comprimate orodispersabile Aqumeldi 1 mg comprimate orodispersabile maleat de enalapril

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Aqumeldi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Aqumeldi
3. Cum se utilizează Aqumeldi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aqumeldi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aqumeldi și pentru ce se utilizează

Aqumeldi conține substanța activă maleat de enalapril.

Se utilizează la copii și adolescenți, de la naștere până la 17 ani, pentru tratarea insuficienței cardiace (incapacitatea inimii de a pompa suficient sânge în organism).

Maleatul de enalapril aparține unei grupe de medicamente numite inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ECA), ceea ce înseamnă că împiedică o enzimă (proteină) din organism să formeze hormonul angiotensina II. Prin îngustarea vaselor de sânge, angiotensina II poate provoca creșterea tensiunii arteriale, care forțează inima să depună un efort mai mare pentru a pompa sângele în întregul organism. De asemenea, angiotensina II eliberează hormoni, cum ar fi aldosteronul, care cresc tensiunea arterială prin inducerea retenției de lichide.

Blocând formarea angiotensinei II, Aqumeldi modifică sistemul hormonal care influențează tensiunea arterială și echilibrul fluidelor în organism. Acest lucru contribuie la scăderea tensiunii arteriale și mărește aportul de sânge și de oxigen la nivelul inimii. De obicei, medicamentul începe să acționeze într-o oră, dar pot fi necesare mai multe săptămâni de tratament înainte ca afecțiunea să se amelioreze.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizați/utilizeze Aquumeldi

Nu administrați Aquumeldi dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

- sunteți alergic la maleat de enalapril, la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la alți inhibitori ECA (cum ar fi captoril, lisinopril sau ramipril). Inhibitorii ECA se utilizează pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al insuficienței cardiace;
- ați avut vreodată o reacție numită angioedem (umflare rapidă sub piele în zone precum fața, gâtul, brațele și picioarele, care poate pune viața în pericol dacă umflarea de la nivelul gâtului blochează căile respiratorii) la administrarea unui alt inhibitor ECA sau când cauza angioedemului nu era cunoscută sau dacă a fost moștenită;
- sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. De asemenea, este de preferat să se evite utilizarea Aquumeldi la începutul sarcinii – (vezi pct. 2 „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”);
- aveți diabet sau o funcție renală redusă și luați un medicament pentru reducerea tensiunii arteriale care conține aliskiren (vezi pct. 2 „Alte medicamente și Aquumeldi”);
- ați urmat sau urmați în prezent un tratament cu sacubitril/valsartan, un medicament care se utilizează pentru tratarea unui tip de insuficiență cardiacă de lungă durată (cronică), întrucât riscul de angioedem este crescut. Așteptați cel puțin 36 ore după ultima doză de sacubitril/valsartan înainte de a utiliza Aquumeldi;
- aveți afecțiuni renale severe.

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a administra Aquumeldi.

Atenționări și precauții

Înainte de a administra Aquumeldi, adresați-vă medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți o problemă cardiacă denumită obstrucție valvulară sau obstrucție a tractului de ejeție al ventriculului stâng sau șoc cardiogen;
- aveți o afecțiune care implică vasele de sânge din creier (de exemplu, stenoză, tromboză, embolie, hemoragie);
- aveți o boală vasculară de collagen (afecțiune care provoacă inflamație de lungă durată în țesuturile conjunctive, țesuturi care susțin laolaltă oasele, mușchii și ligamentele);
- urmați un tratament imunosupresor (utilizat pentru diminuarea reacției imunologice), un tratament cu alopurinol (utilizat pentru reducerea nivelurilor de acid uric) sau cu procainamidă (utilizată pentru tratarea tulburărilor de ritm cardiac). În aceste cazuri, enalaprilul poate crește riscul pentru un număr scăzut de neutrofile (neutropenie), un tip de celule albe care combat infecțiile, un număr extrem de scăzut al unui tip de celule albe numite granulocite (agranulocitoză), care sunt importante pentru neutralizarea infecțiilor, un număr scăzut de trombocite (trombocitopenie), care poate duce la sângerare și vânătăi și un număr scăzut de celule roșii (anemie), care poate cauza oboseală și paloare a pielii (vezi pct. 2 „Alte medicamente și Aquumeldi”);
- ați avut vreodată o reacție alergică la inhibitorii ECA, cu umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, cu dificultăți la înghițire sau la respirație (angioedem). În orice moment în timpul tratamentului cu Aquumeldi poate apărea angioedem. Dacă apar simptome, trebuie oprit tratamentul cu Aquumeldi și trebuie solicitat imediat tratament. Rețineți că pacienții din rasa neagră prezintă un risc crescut de apariție a acestor tipuri de reacții la inhibitorii ECA (medicamente care acționează ca Aquumeldi). Riscul de angioedem poate fi crescut la pacienții care iau și alte medicamente (vezi pct. 2 „Alte medicamente și Aquumeldi”);
- aveți o problemă renală (inclusiv transplant de rinichi), diabet, deshidratare, o agravare bruscă a insuficienței cardiace, acumulare de acid în organism sau utilizați diuretice (comprimate pentru eliminarea apei) care economisesc cantitatea de potasiu în sânge (cum ar fi spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid) sau substituenți care conțin potasiu sau medicamente despre care se știe că măresc nivelul de potasiu în sânge (cum ar fi heparină, trimetoprim sau cotrimoxazol). Aceste situații pot determina niveluri crescute de potasiu în sânge

(hiperpotasemie), care pot cauza oboseală, slăbiciune musculară, senzație de rău și tulburări ale ritmului cardiac. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră să ajusteze doza de Aqumeldi sau să vă verifice periodic cantitatea de potasiu din sânge (vezi pct. 2 „Alte medicamente și Aqumeldi”);

- aveți o problemă cu arterele rinichilor, întrucât acest lucru poate crește riscul de scădere a tensiunii arteriale sau de funcționare necorespunzătoare a rinichilor;
- ați avut vărsături excesive sau ați avut recent diaree gravă;
- aveți diabet. Trebuie efectuate analize de sânge pentru a depista glicemia scăzută, în special în prima lună de tratament. Cantitatea de potasiu din sânge poate fi, de asemenea, mai mare;
- faceți dializă, întrucât este posibil să fie necesară modificarea dozei de Aqumeldi;
- aveți tensiune arterială mică (poate fi observată ca stare de leșin sau amețelă, în special la ridicarea în picioare);
- utilizați oricare dintre următoarele medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari: un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) (cunoscute și sub denumirea de sartani – de exemplu valsartan, telmisartan, irbesartan), întrucât acestea pot crește riscul de scădere a tensiunii arteriale, de nivel crescut de potasiu în sânge și de probleme renale (vezi pct. 2 „Alte medicamente și Aqumeldi”);
- copilul are vârsta sub 1 lună și prezintă o problemă hepatică sau icter (îngălbenirea pielii și a albului ochilor);
- copilul are vârsta sub 1 lună, întrucât copiii foarte mici sunt mai expuși riscului de probleme de tensiune arterială scăzută, probleme renale și un nivel crescut de potasiu în sânge.

Medicul dumneavoastră poate să vă verifice regulat, dumneavoastră sau copilului dumneavoastră, funcția renală, tensiunea arterială și nivelul electroliților (de exemplu, potasiul) din sânge.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră, discutați cu medicul sau cu farmacistul înainte de a administra Aqumeldi.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră urmează să vi se efectueze o procedură medicală

Informați medicul cu privire la faptul că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră utilizați Aqumeldi dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră urmează să vi se efectueze oricare dintre următoarele proceduri:

- orice intervenție chirurgicală sau administrarea unui medicament pentru inducerea stării de amorteală (anestezic) (chiar și la medicul stomatolog);
- desensibilizare ca tratament pentru o alergie, de exemplu cu venin de albină sau de viespe (venin de himenoptere);
- tratament pentru eliminarea colesterolului din sânge, denumit afereză LDL.

În cazul în care oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră sau pentru copil, discutați cu medicul sau cu medicul stomatolog înainte de procedură.

Aqumeldi împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală. Aici sunt incluse medicamentele pe bază de plante medicinale. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră și/sau să ia alte măsuri de precauție.

Administrarea Aqumeldi împreună cu următoarele medicamente poate afecta modul în care acționează Aqumeldi sau medicamentele enumerate în listă sau poate crește riscul apariției reacțiilor adverse:

- **antihipertensive**, medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (sunt enumerate mai jos diferite tipuri):

- o blocante ale receptorilor angiotensinei II (BRA), denumite uneori sartani (de exemplu, losartan, valsartan);
 - o aliskiren;
 - o beta-blocante (de exemplu, atenolol, propranolol);
 - o diuretice (medicamente care cresc producerea de urină) (de exemplu, furosemid, clorotiazidă);
 - o vasodilatatoare [medicamente pentru lărgirea (dilatarea) vaselor de sânge] (de exemplu, nitroglicerină, mononitrat de izosorbid);
 - o inhibitori de neprilizină (de exemplu, sacubitril, racecadotril).
- Riscul de angioedem (umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, asociată cu dificultăți la înghițire sau respirație) poate fi crescut când utilizați aceste medicamente (vezi la pct. 2 „Nu luați Aqumeldi dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră”).
- **medicamente care economisesc potasiul:** medicamentele pentru creșterea nivelului potasiului în sânge pot cauza un nivel prea mare de potasiu (sunt enumerate mai jos diferite tipuri):
 - o suplimente de potasiu și substituenți de sare;
 - o diuretice care economisesc potasiul (medicamente care cresc producerea de urină) (de exemplu, spironolactonă, amilorid);
 - o antibiotice, utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene (de exemplu, trimetoprim și co-trimoxazol);
 - o heparina utilizată pentru subțierea sângelui și prevenirea formării de cheaguri.
 - **litiu**, medicament pentru tratamentul depresiei.
 - **antidepresive triciclice** utilizate pentru tratarea depresiei (de exemplu, amitriptilină).
 - **antipsihotice**, medicamente pentru tratarea problemelor de sănătate mintală.
 - **medicamente pentru tuse și răceală și medicamente pentru reducerea greutății** (de exemplu, pseudoefedrină, amfetamină).
 - **aur**, utilizat pentru tratarea durerilor sau artritei.
 - **medicamente antidiabetice, inclusiv insulină și vildagliptin**, utilizate pentru scăderea glicemiei.
 - **medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)**, medicamente pentru reducerea inflamației și calmarea durerii (sunt enumerate mai jos diferite tipuri):
 - o inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (inhibitori COX-2, de exemplu, ibuprofen);
 - o acid acetilsalicilic (aspirină).
 - **medicamente pentru prevenirea respingerii transplantului**, folosite ca să prevină respingerea transplantului de organe (de exemplu, ciclosporină, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

În cazul în care nu sunteți sigur dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră, discutați cu medicul sau cu farmacistul înainte de a administra Aqumeldi.

Aqumeldi împreună cu alimente, băuturi și alcool

Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să beți alcool în timpul tratamentului cu Aqumeldi. Alcoolul poate provoca scăderea excesivă a tensiunii arteriale și este posibil ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să aveți amețeli, stare de confuzie sau stare de slăbiciune.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Trebuie să îi spuneți medicului dacă credeți că dumneavoastră sau fata dumneavoastră sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. În mod normal, medicul vă va recomanda să întrerupeți tratamentul cu Aqumeldi înainte să rămâneți gravidă sau de îndată ce aflați de sarcină și vă va prescrie un alt medicament în loc de Aqumeldi.

Aqumeldi nu este recomandat în prima parte a sarcinii și nu trebuie luat după mai mult de 3 luni de sarcină, întrucât poate provoca vătămări grave copilului dacă este utilizat după a treia lună de sarcină (vezi pct. 2: „Nu luați Aqumeldi dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră”).

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 1 săptămână după acesta.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau urmează să începeți alăptarea și discutați dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau tratamentul cu Aqumeldi.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Aqumeldi vă poate provoca, dumneavoastră sau copilului dumneavoastră, somnolență sau poate afecta concentrarea și coordonarea. Acest lucru poate afecta performanțele în activități care necesită vigilență, precum conducerea vehiculelor, mersul pe bicicletă sau folosirea utilajelor.

Aqumeldi conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe doză, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

3. Cum se utilizează Aqumeldi

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza va fi recomandată de medicul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră și va depinde de greutatea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră și de răspunsul la tratament.

- Doza inițială recomandată este de până la 2 mg, ca doză unică.
- Doza de întreținere recomandată este de 1 mg până la 20 mg, o dată pe zi.

Medicul copilului dumneavoastră vă va sfătui când să creșteți doza în funcție de tensiunea arterială a copilului dumneavoastră, de nivelul potasiului din sânge și de funcția renală.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Vă rugăm să citiți cu atenție înainte de a utiliza comprimatul (comprimatele) orodispersabil(e).

Aqumeldi trebuie administrat numai pe cale orală. Este un comprimat orodispersabil, ceea ce înseamnă că se dizolvă în gură sau în apă. Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente.

1. Din cauza dimensiunii mici a comprimatelor, utilizați lingurița furnizată în ambalaj pentru a colecta numărul necesar de comprimate orodispersabile din flacon. Evitați, pe cât posibil, atingerea comprimatelor cu mâinile.
2. Puneți comprimatul (comprimatele) orodispersabil(e) pe limbă sau în spațiul dintre gingie și obraz (cavitatea bucală) și lăsați-l să se disperseze.
3. Nu zdrobiți comprimatele orodispersabile.

În cazul în care doza prescrisă de medic este mai mică de 0,25 mg, aceasta se poate obține după cum urmează:

1. Puneți un comprimat orodispersabil de 0,25 mg care trebuie dispersat într-o seringă de 10 ml pentru administrare orală.
2. Trageți în seringă 10 ml de apă proaspătă de la robinet (până la gradația de 10 ml). La copiii cu vârsta sub 6 luni trebuie utilizată apă sterilă.
3. Rulați cu atenție seringă timp de 3 minute până când comprimatul orodispersabil este complet dispersat.
4. În acest mod rezultă o concentrație de maleat de enalapril de 0,025 mg/ml.
5. 1 ml din soluția rezultată va conține 0,025 mg enalapril, 4 ml vor conține 0,1 mg enalapril.
6. Volumul necesar de dispersie trebuie apoi administrat imediat pacientului; nu păstrați dispersia în seringă pentru administrare orală.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se administrează medicamentul prin intermediul unei sonde de alimentație, trebuie urmată procedura următoare:

1. Scoateți pistonul din seringă pe care o folosiți împreună cu sonda de alimentație (seringa nu este furnizată) și puneți numărul necesar de comprimate orodispersabile în corpul seringii.

Notă: în orice moment se pot dispersa maximum patru comprimate orodispersabile în 1 ml, putând fi necesară repetarea următoarei proceduri pentru a obține doza recomandată.



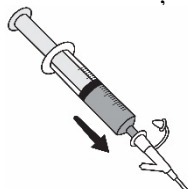
2. Puneți la loc pistonul și trageți 1 ml de apă proaspătă de la robinet. La copiii cu vârsta sub 6 luni trebuie utilizată apă sterilă.



3. Puneți capacul la seringă și rulați-o cu grijă sau amestecați timp de 3 minute pentru dispersarea comprimatelor orodispersabile.



4. Scoateți capacul și administrați doza prin sonda de alimentație.



5. Spălați sonda de alimentație cu cel puțin 3 ml de apă după administrarea medicamentului.

Soluția trebuie administrată imediat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră. A nu se păstra.

S-a constatat că sondele de alimentație standard (din poliuretan, policlorură de vinil și silicon) sunt adecvate pentru utilizarea cu acest medicament.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Aqumeldi decât trebuie

Nu administrați o cantitate mai mare de medicament decât cea care v-a fost prescrisă de medicul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați înghițit mai multe comprimate decât v-a prescris medicul, contactați imediat secția de urgență a celui mai apropiat spital sau pe medicul dumneavoastră. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Cele mai frecvente semne și simptome de supradoză sunt scăderea tensiunii arteriale (semnele pot include amețea sau stare de confuzie) și o stare de lipsă aproape completă a conștienței (stupoare).

Alte simptome pot include bătăi puternice și rapide ale inimii, puls rapid, anxietate, tuse, insuficiență renală și respirație rapidă.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Aqumeldi

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Aqumeldi, omiteți doza uitată.

Continuați cu următoarea doză ca de obicei.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră întrerupeți tratamentul cu Aqumeldi

Nu opriți administrarea Aqumeldi decât la recomandarea medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La pacienții adulți au fost raportate următoarele reacții adverse grave. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați oricare dintre aceste reacții adverse, opriți utilizarea medicamentului și adresați-vă urgent unui medic:

- Umflarea buzelor, ochilor, gurii sau gâtului, care poate cauza dificultăți la respirație sau la înghițire (angioedem) – frecvente
- Tulburări hematologice, inclusiv modificări ale valorilor analizelor de sânge, cum ar fi scăderea numărului de celule albe și roșii, valori scăzute ale hemoglobinei, scăderea numărului de trombocite – mai puțin frecvente
- Infarct miocardic (posibil din cauza tensiunii arteriale foarte mici la anumiți pacienți cu risc crescut, inclusiv la cei cu probleme de circulație a sângelui la nivelul inimii sau al creierului) – mai puțin frecvente
- Accident vascular cerebral (posibil din cauza tensiunii arteriale foarte scăzute la pacienții cu risc crescut) – mai puțin frecvente
- Tulburări ale sângelui (deprimarea măduvei osoase), inclusiv modificări ale valorilor sanguine, cum ar fi un număr mai mic de celule albe (neutropenie), un număr mai mic de trombocite (trombocitopenie), niveluri mai scăzute de hemoglobină, niveluri mai scăzute ale hematocritului, pancitopenie, agranulocitoză – rare
- Reacții pe piele severe cu înroșirea și descumarea pielii, apariția de vezicule sau ulcerații deschise (sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică) – rare
- Erupții pe piele care apar brusc, neașteptat, senzație de arsură, înroșire sau descumare a pielii – rare
- Măduva osoasă nu mai produce celule sanguine noi, cauzând oboseală, capacitate mai scăzută de a lupta împotriva infecțiilor și sângerări necontrolate (anemie aplastică) – rare
- Inflamația ficatului, boală hepatică, creșterea valorilor enzimelor hepatice sau bilirubinei (observate la analize), icter (îngălbenirea pielii și/sau a ochilor) – rare

Reacții adverse observate la copiii și adolescenții tratați cu Aqumeldi pentru insuficiență cardiacă:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Senzație de amețală, tensiune arterială mică (amețală posturală)
- Tuse,
- Greață (vărsături)
- Niveluri crescute de potasiu (hiperpotasemie), observate la analize
- Creșteri ușoare ale proteinei numite albumină în urină (microalbuminurie)

Este posibil ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să vă simțiți amețit atunci când începeți să luați Aquameldi. Acest lucru este cauzat de scăderea tensiunii arteriale. Dacă se întâmplă acest lucru, statul întins la orizontală vă va ajuta. Discutați cu medicul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră.

Alte reacții adverse posibile observate la adulții care iau enalapril includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Amețeli
- Senzație de slăbiciune (astenie)
- Greață (senzație de rău)
- Vedere încetoșată
- Tuse

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Diaree
- Dureri abdominale
- Vărsături
- Erupție trecătoare pe piele
- Dureri de cap
- Leșin (sincopă)
- Tensiune arterială mică
- Modificări ale ritmului bătăilor inimii
- Bătăi rapide ale inimii
- Angină pectorală
- Dureri la nivelul pieptului
- Oboseală (extenuare)
- Depresie
- Nivel crescut de potasiu (hiperpotasemie), observat la analizele de sânge
- Niveluri crescute de creatinină (creatină serică crescută), observate la analizele de sânge
- Pierdere anormală a albuminei din urină (microalbuminurie), observată la testele de urină
- Modificări ale simțului gustului
- Dificultăți la respirație (dispnee)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Indigestie
- Constipație
- Pierderea poftei de mâncare (anorexie)
- Mișcare lentă a alimentelor în intestin
- Inflamația pancreasului
- Stomac iritat (iritație gastrică)
- Gură uscată
- Ulcer
- Funcție renală afectată
- Insuficiență renală
- Secreții nazale
- Răgușeală
- Iritație la nivelul gâtului
- Bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații)
- Distrugere excesivă a celulelor roșii, care cauzează oboseală și piele palidă (anemie hemolitică)
- Confuzie
- Dificultăți de somn
- Somnolență
- Nervozitate
- Senzație de furnicături sau de amorțire

- Senzație de învârtire (vertij)
- Țuit în urechi (tinitus)
- Astm bronșic
- Senzație de apăsare în piept, asociată astmului (bronhospasm)
- Transpirații abundente
- Mâncărimi
- Urticarie
- Căderea părului
- Crampe musculare
- Înroșirea feței
- Tensiune arterială mică la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială posturală)
- Stare generală de rău (maleză)
- Febră
- Disfuncție erectilă (impotență)
- Nivel crescut de proteine în urină (observat la analize)
- Nivel scăzut al zahărului din sânge
- Nivel scăzut de sodiu (hiponatremie), observat la analizele de sânge
- Nivel crescut de uree în sânge, observat la analizele de sânge

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1 000)

- Noduli mici, plini de lichid, pe piele (pemfigus)
- Insuficiență hepatică
- Colestază (probleme cu fluxul biliar)
- Valori crescute ale enzimelor hepatice
- Fenomen Raynaud, în care mâinile și picioarele pot deveni foarte reci și pale din cauza fluxului scăzut de sânge
- Boli autoimune
- Vise neobișnuite
- Tulburări de somn
- Acumularea de lichid sau de alte substanțe în plămâni (observată în radiografie)
- Inflamarea nasului
- Inflamația plămânilor, cauzată de acumularea de celule din sânge, care duce la dificultăți de respirație (pneumonie eozinofilică)
- Inflamare la nivelul gurii (stomatită)
- Inflamarea limbii (glosită)
- Ulcerații la nivelul gurii (stomatită aftoasă)
- Cantitate mai mică de urină produsă
- Tulburări cutanate cauzate de o reacție alergică sau de o infecție (eritem polimorf)
- Sâni măriți la bărbați
- Ganglioni măriți la nivelul gâtului, axilelor sau la nivel inghinal
- Umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor

Foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10 000)

- Umflare la nivelul intestinului (angioedem intestinal)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Producere în exces de hormon antidiuretic, un hormon care ajută rinichii să controleze cantitatea de apă pe care organismul o pierde prin urină, cauzând retenția de lichide, ceea ce determină stări de slăbiciune, oboseală sau confuzie (SIADH).
- Reacții pe piele severe. A fost raportat un complex de simptome care poate include unele sau toate dintre următoarele: febră, inflamarea vaselor de sânge (serozită/vasculită), dureri musculare (mialgie/miozită), dureri articulare (artralgie/artrită). Pot apărea erupții pe piele, sensibilitate la lumina soarelui și la radiațiile UV sau alte manifestări pe piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aqumeldi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aqumeldi

- Substanța activă este maleat de enalapril.
- Celelalte componente sunt: manitol (E421), cros повідonă, poli(acetat de vinil), повідonă, laurilsulfat de sodiu (vezi pct. 2 „Aqumeldi conține sodiu”), stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal anhidru – (numai comprimatul de 0,25 mg), oxid galben de fer (E172) – (numai comprimatul de 1 mg)

Cum arată Aqumeldi și conținutul ambalajului

Aqumeldi 0,25 mg comprimate orodispersabile sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 2 mm.

Aqumeldi 1 mg comprimate orodispersabile sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare gălbuie până la galbenă, cu diametrul de 2 mm.

Ambele sunt furnizate într-un flacon din plastic, cu un capac din plastic prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, într-o cutie de carton. Fiecare cutie conține un flacon și o linguriță albastră.

Ambalaje disponibile de 0,25 mg sau 1 mg care conțin 50, 100 sau 200 de comprimate orodispersabile per flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Când flaconul este deschis pentru prima dată, sigiliul trebuie rupt:

- Țineți flaconul strâns cu o mână.
- Cu cealaltă mână, apăsați ferm în jos în timp ce răsuciți capacul în sens contrar acelor de ceasornic.
- Continuați să rotiți până când se rupe sigiliul.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pharbil Waltrop GmbH
IM Wirrigen 25
45731 Waltrop
Germania

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.
