

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AQUMELDI 0,25 mg munsönderfallande tabletter

AQUMELDI 1 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

AQUMELDI 0,25 mg munsönderfallande tabletter

Varje munsönderfallande tablett innehåller 0,25 mg enalaprilmaleat.

AQUMELDI 1 mg munsönderfallande tabletter

Varje munsönderfallande tablett innehåller 1 mg enalaprilmaleat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett.

AQUMELDI 0,25 mg munsönderfallande tabletter

Vita, runda, bikonvexa munsönderfallande tabletter, 2 mm i diameter.

AQUMELDI 1 mg munsönderfallande tabletter

Gulaktiga till gula, runda, bikonvexa munsönderfallande tabletter, 2 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AQUMELDI är indicerat för behandling av hjärtsvikt hos barn och ungdomar från födseln upp till 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med AQUMELDI ska inledas av en läkare med erfarenhet av att behandla pediatrika patienter med hjärtsvikt.

Dosering

Startdos/testdos

Som initial enkeldos ges 0,01 till 0,04 mg/kg (högst 2 mg).

- Innan en testdos ges bör blodtrycket och njurfunktionen kontrolleras. Om det systoliska blodtrycket underskrider den 5:e percentilen eller kreatinin överskrider den normala för åldern ska enalapril inte ges.
- Testdosen ska ligga i den nedre delen av intervallet för mindre stabila patienter och för spädbarn < 30 dagars ålder.

- Blodtrycket bör övervakas med 1–2 timmars intervall efter den initiala dosen. Om det systoliska blodtrycket underskrider den 5:e percentilen ska behandling med enalapril avbrytas och lämplig klinisk vård ges.

Måldos/underhållsdos

Som måldos/underhållsdos ges 0,15 till 0,3 mg/kg (högst 20 mg) per dag i en eller två delade doser 8 timmar efter testdosen.

Dosen ska anpassas individuellt efter blodtryck, serumkreatinin och kaliumrespons.

- Om det systoliska blodtrycket är högre än eller lika med den 5:e percentilen och serumkreatinin är högst $1,5 \times$ utgångsvärdet ska man överväga att upptitrera enalapril-dosen.
- Om det systoliska blodtrycket underskrider den 5:e percentilen och serumkreatinin ligger på mer än $2 \times$ utgångsvärdet ska behandling med enalapril avbrytas.
- Om det systoliska blodtrycket underskrider den 5:e percentilen och serumkreatinin ligger mellan $1,5$ och $2 \times$ utgångsvärdet ska enalapril-dosen titreras ned.
- Om det systoliska blodtrycket är högre än eller lika med den 5:e percentilen och serumkreatinin ligger på mer än $2 \times$ utgångsvärdet ska enalapril-dosen titreras ned.
- Om det systoliska blodtrycket är högre än eller lika med den 5:e percentilen och serumkreatinin ligger på mellan $1,5$ och $2 \times$ utgångsvärdet ska behandlingen med enalapril fortsätta i samma dos.

Om kalium uppmäts till $\geq 5,5$ mmol/l ska behandlingen med enalapril pausas. Starta om behandlingen med enalapril på samma eller lägre dosnivå när hyperkalemin har upphört. Om hyperkalemin återkommer, upprepa ovanstående och starta om på en lägre nivå. Om kalium upprepade gånger överstiger 5,5 mmol/l trots multipla dosminskningar, ska behandlingen med enalapril avbrytas.

Om en dos av AQUMELDI missas ska nästa dos ges som vanligt. Ge inte dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Särskilda försiktighetsåtgärder ska iakttas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4):

- Enalapril är kontraindicerat för pediatrika patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.3).
- GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m²: Ingen dosjustering krävs.
- GFR ≥ 30 – < 50 ml/min/1,73 m²: Börja med 50 procent av enkeldosen och ge dosen med 12 timmars intervaller.
- För dialys: Börja med 25 procent av normal enkeldos och ge dosen med 12 timmars intervaller.

Dosen ska ökas till den högsta möjliga tolererade dosen beroende på effekten. Beroende på patientens kliniska tillstånd bör kreatinin- och kaliumkoncentrationerna kontrolleras inom 2 veckor efter behandlingsstart och därefter minst en gång om året.

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga för behandling av pediatrika patienter med nedsatt leverfunktion.

Dosjustering anses inte nödvändig, men sådana barn bör endast behandlas med enalapril under strikt övervakning. Behandling av barn under 1 månads ålder med nedsatt leverfunktion rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Barn under 30 dagars ålder

Behandling av spädbarn < 30 dagars ålder ska endast utföras med noggrann övervakning, däribland av blodtryck, kaliumnivåer i serum och njurfunktion.

Administreringssätt

Endast för oral administrering. Placera den på tungan eller i munhålan och låt den lösas upp.

AQUMELDI kan tas med eller utan måltider.

Anvisningar om administrering av startdoser < 0,25 mg och administrering via matningssond finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av de hjälpämnen som förtecknas i avsnitt 6.1 eller någon annan angiotensinkonverterande enzymsinhibitor (ACEi).
- Tidigare angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Gravitetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av AQUMELDI och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Kombination med sakubitril/valsartan (ett läkemedel som innehåller en neprilysinhibitor) på grund av den ökade risken för angioödem. AQUMELDI ska inte administreras inom 36 timmar efter byte till eller från sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Pediatriska patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Symtomatisk hypotoni

Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan tillhörande njurinsufficiens, har symtomatisk hypotoni observerats. Det är mest sannolikt att detta inträffar hos patienter med allvarligare grader av hjärtsvikt, vilket återspeglas i användningen av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter ska behandlingen inledas under medicinsk övervakning och patienten ska följas noga närhelst dosen av AQUMELDI och/eller diuretikum justeras. Liknande överväganden kan gälla patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett alltför stort blodtrycksfall kan leda till en myokardinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck kan en ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket inträffa med AQUMELDI. Denna effekt är förväntad och vanligtvis inget skäl till att avbryta behandlingen. Om hypotonin blir symtomatisk kan en dosminskning och/eller utsättning av diuretikumet och/eller AQUMELDI vara nödvändig.

Om hypotoni inträffar ska patienten placeras i liggande ställning och om nödvändigt ges intravenös infusion av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation mot ytterligare doser, som vanligtvis kan ges utan svårighet när blodtrycket har ökat efter volymökningen.

Aortastenosen eller mitralklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

Som alla kärlvidgande medel ska ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med valvulär vänsterkammerobstruktion eller utflödes hinder och undvikas i händelse av kardiogen chock och hemodynamiskt signifikant obstruktion.

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har främst setts hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Vid snabb upptäckt och lämplig behandling är njursvikt i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel (se avsnitt 4.8).

Vissa hypertensiva patienter, utan någon uppenbar befintlig njursjukdom, har utvecklat öknings av blodurea och serumkreatinin när enalapril har getts samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalapril och/eller utsättning av diuretikumet kan krävas (se avsnitt 4.2). Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos ska beaktas (se renovaskulär hypertoni nedan).

Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktionen kan inträffa med endast små förändringar i serumkreatinin. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser, försiktig titrering och övervakning av njurfunktion.

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av AQUMELDI till patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Behandling med AQUMELDI rekommenderas därför inte.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som startar med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas till fulminant hepatisk nekros och (ibland) till dödsfall. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och utvecklar gulsot eller starkt förhöjda leverenzymerna ska avbryta behandlingen med ACE-hämmaren och få lämplig medicinsk uppföljning.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer är neutropeni sällsynt. Enalapril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen vaskulär sjukdom, immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt vid befintlig nedsatt njurfunktion. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i ett fåtal fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril ges till sådana patienter rekommenderas regelbunden övervakning av antalet vita blodkroppar och patienterna ska instrueras att rapportera alla tecken på infektion.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem som drabbar ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall måste behandlingen med AQUMELDI avbrytas omedelbart och lämplig övervakning sättas in för att säkerställa att symtomen helt försvinner innan patienten skrivs ut. Även i de fall där endast svullen tunga förekommer larynx, utan andningssvikt, kan förlängd observation av patienterna vara nödvändig eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kanske inte är tillräckligt.

I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats på grund av angioödem som involverar struphuvudet eller tungan. Patienter med involvering av tungan, stämbanden eller struphuvudet upplever sannolikt luftvägsobstruktion, särskilt hos dem som tidigare genomgått luftvägsskirurgi. Vid involvering av tunga, stämbanden eller struphuvudet, som sannolikt kan orsaka luftvägsobstruktion, bör lämplig behandling, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning 1:1 000 och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg, genast vidtas.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke-svarta.

Patienter som tidigare haft angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare kan löpa ökad risk för angioödem medan de får ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Försiktighet ska iaktas vid insättning av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare och neprilysinhämmare (t.ex. sakubitril, racekadotril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.5). Kombinationen av enalapril och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt 4.3). Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän 36 timmar efter att den sista dosen i enalaprilbehandlingen tagits. Om behandling med sakubitril/valsartan avbryts, får behandling med enalapril inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Anafylaktoida reaktioner vid hyposensibilisering med geting- eller bigift (hymenoptera)

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid hyposensibilisering med geting- eller bigift fått livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandling med ACE-hämmare före varje hyposensibilisering.

Anafylaktoida reaktioner under LDL-afäres

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under lågdensitetslipoprotein (LDL)-afäres med dextransulfat fått livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom tillfälligt uppehåll i behandling med ACE-hämmare före varje afäres.

Hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som genomgår dialys med högpermeabla membran och samtidigt behandlas med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av blodtryckssänkande medel.

Hypoglykemi

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och inleder behandling med en ACE-hämmare ska uppmanas att hålla noga uppsikt över hypoglykemi, särskilt under den första månaden med kombinerad behandling (se avsnitt 4.5).

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan karakteriseras som icke-produktiv, ihållande och upphörande efter att behandlingen sätts ut. ACE-hämmandeinducerad hosta bör betraktas som en del av hostans differentialdiagnos.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning hos patienter som genomgår större operationer eller befinner sig under anestesi med läkemedel som framkallar hypotoni. Om hypotoni uppstår och anses bero på denna mekanism kan den korrigeras genom volym expansion.

Hyperkalemi

Förhöjda nivåer av serumkalium har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Riskfaktorer för utveckling av hyperkalemi inbegriper patienter med njurinsufficiens, försämrade njurfunktion, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, samverkande händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av

kaliumsparande diuretika (t. ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättning; eller patienter som tar andra läkemedel förknippade med öknings av serumkalium (t.ex. heparin, trimetopriminnehållande produkter såsom cotrimoxazol). Nyfödda löper ökad risk för att utveckla hyperkalemi. Användning av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika, kaliuminnehållande saltersättning eller andra läkemedel som kan höja serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland dödliga arytmier. Om samtidig användning av enalapril och något av de ovannämnda medlen anses lämpligt bör de användas med försiktighet och med frekvent övervakning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Litium

Kombinationen av litium och enalapril rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det finns belägg för att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om behandling med dubbel blockad anses absolut nödvändig ska den endast utföras under specialistövervakning och under frekvent noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte ges samtidigt till patienter med diabetesnefropati.

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig ska patienter som planerar att bli gravida föras över till alternativa behandlingar som har en fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet måste behandling med ACE-hämmare omedelbart avbrytas och alternativ behandling, om lämpligt, inledas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare kan enalapril vara mindre effektivt för blodtryckssänkning hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renintillstånd i den svarta hypertensiva populationen.

Pediatrisk population

AQUMELDI rekommenderas inte för barn vid andra indikationer än hjärtsvikt.

Försiktighet rekommenderas för barn under 1 månads ålder eftersom de kan vara mycket känsliga för läkemedlet. Uppgifterna om användningen av AQUMELDI till barn under 1 månads ålder i de kliniska studierna är knapphändiga (n=4). Alla tecken på biverkningar och elektrolyter bör övervakas noga.

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga för behandling av pediatrika patienter med befintliga leversjukdomar. Pediatrika patienter med befintliga leversjukdomar bör därför endast behandlas med enalapril under strikt övervakning. Behandling av barn under 1 månads ålder med nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett och är därmed näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med AQUMELDI i den vuxna eller pediatrika populationen. Interaktionsstudier med enalapril har endast utförts på vuxna.

Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kliniska studiedata har visat att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är förknippad med en högre frekvens av biverkningar såsom hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användningen av ett enda RAAS-verkande medel (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller andra läkemedel som kan öka serumkalium

ACE-hämmare lindrar diuretiskt inducerad kaliumförlust. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott, kaliuminnehållande saltersättning, eller andra läkemedel som kan öka serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim-innehållande produkter såsom cotrimoxazol) kan leda till signifikanta ökningar av serumkalium. Om samtidig användning av enalapril och något av de ovannämnda medlen anses lämplig bör de användas med försiktighet och med frekvent övervakning av serumkalium (se avsnitt 4.4).

Diuretika (tiaziddiuretika eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med högdosdiuretika kan leda till dehydrering och en risk för hypotoni vid inledning av behandling med enalapril (se avsnitt 4.4). De hypotensiva effekterna kan minskas genom att avbryta diuretikabehandlingen, genom volymökning eller saltintag eller genom att inleda behandling med en låg dos av enalapril.

Blodtryckssänkande läkemedel

Samtidig användning av dessa läkemedel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalapril. Samtidig användning med nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärlvidgande medel, kan ytterligare sänka blodtrycket.

Litium

Reversibla ökningar av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka litiumnivåerna och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare. Användning av enalapril med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig ska litiumnivåerna i serum noga övervakas (se avsnitt 4.4).

Tricykliska antidepressiva medel/antipsykotika/anestetika/narkotika

Samtidig användning av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva och antipsykotiska medel med ACE-hämmare kan leda till sänkt blodtryck (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2)

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inräknat selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare) kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Därför kan den blodtryckssänkande effekten av angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare försvagas av NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare.

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan leda till en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. I sällsynta fall kan akut njursvikt uppstå, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. äldre eller patienter med minskad blodvolym, inklusive patienter med diuretikabehandling). Kombinationen ska därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna bör vara adekvat hydrerade och övervakning av njurfunktionen bör övervägas efter inledning av samtidig behandling, och periodvis därefter.

Guld

Nitritoida reaktioner (symtomen inkluderar ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med injicerbart guld (natriumaurotiomalat) och samtidig behandling med ACE-hämmare, inklusive enalapril.

mTOR-hämmare

Patienter som samtidigt behandlas med mTOR-hämmare (t.ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Neprilysinhämmare

Patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare och neprilysinhämmare (t.ex. sakubitril, racekadotril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av enalapril med sakubitril/valsartan är kontraindicerad, eftersom den samtidiga hämningen av neprilysin och ACE kan öka risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen enalapril. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska de blodtryckssänkande effekterna av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier har visat att samtidig administrering av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodglukossänkande effekt med risk för hypoglykemi. Det verkar mer troligt att detta fenomen inträffar under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienter som samtidigt behandlas med vildagliptin kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika och β -blockerare

Enalapril kan administreras säkert samtidigt med acetylsalicylsyra (vid kardiologiska doser), trombolytika och β -blockerare.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan uppstå vid samtidig användning av ACE-hämmare med ciklosporin. Övervakning av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan uppstå vid samtidig användning av ACE-hämmare med heparin. Övervakning av serumkalium rekommenderas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Baserat på mänsklig erfarenhet orsakar ACE-hämmare, inklusive enalapril, medfödda missbildningar (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening, kontrakturer av extremiteter, kraniofaciala deformationer och hypoplastisk lungutveckling) samt neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) vid administrering under graviditet.

AQUMELDI är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester och rekommenderas inte under den första trimestern (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under och upp till 1 vecka efter behandlingen.

Maternell oligohydramnios, som troligen tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan leda till kontrakturer av extremiteter, kraniofaciala deformationer och hypoplastisk lungutveckling. Om exponering för ACE-hämmare har förekommit från graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudsundersökning av njurfunktionen och kraniet. Spädbarn vars mödrar har tagit ACE-hämmare ska noga övervakas avseende hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

AQUMELDI och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk i sådan omfattning att effekter på ammade nyfödda/spädbarn inte kan uteslutas (se avsnitt 5.2).

Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller avsluta/avstå från behandlingen med AQUMELDI, med tanke på amningens nytta för barnet och behandlingens nytta för modern.

Fertilitet

Det finns inga data från människor om effekten av enalapril på fertiliteten. Hos råttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid behandling med enalapril (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

AQUMELDI har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel eller trötthet kan förekomma, vilket kan påverka koncentrationen och koordinationen. Detta kan påverka förmågan att framföra fordon, cykla eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna som rapporterades hos barn var hosta (5,7 procent), kräkningar (3,1 procent), mikroalbuminuri (3,1 procent), hyperkalemi (2,9 procent), hypotoni (1,4 procent) och postural yrsel (1,2 procent).

Förteckning över biverkningar i tabellform

Barn

Biverkningsfrekvensen som listas i tabell 1 härleds från de kliniska studierna på barn som får AQUMELDI för hjärtsvikt. Sammanlagt fick 86 barn i dessa studier enalapril i upp till 1 år, vilket innebär att uppgifterna är begränsade.

Biverkningarna förtecknas nedan efter klassificering av organsystem och efter frekvens, de vanligaste reaktionerna först, med följande riktlinjer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Förteckning över biverkningar hos barn med hjärtsvikt.

Biverkningar	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	
Postural yrsel	Vanliga
Blodkär	
Hypotoni	Vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Hosta	Vanliga
Magtarmkanalen	
Kräkningar	Vanliga
Undersökningar och provtagningar	
Hyperkalemi	Vanliga
Mikroalbuminuri	Vanliga

Vuxna

Enalapril-tabletter har utvärderats avseende säkerhet hos fler än 10 000 vuxna patienter och i kontrollerade kliniska studier på 2 314 hypertensiva patienter och 363 patienter med kongestiv hjärtsvikt. Biverkningar och frekvens i den vuxna populationen anges i tabell 2.

Tabell 2. Förteckning över biverkningar i den vuxna populationen

Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	
Aplastisk anemi	Mindre vanliga
Hemolytisk anemi	Mindre vanliga
Anemi	Mindre vanliga
Benmärgsdepression	Sällsynta
Neutropeni	Sällsynta
Agranulocytos	Sällsynta
Pancytopeni	Sällsynta
Trombocytopeni	Sällsynta
Lymfadenopati	Sällsynta
Sänkt hemoglobin	Sällsynta
Sänkt hematokrit	Sällsynta

Biverkningar	Frekvens
Immunsystemet	
Angioödem	Vanliga
Autoimmuna sjukdomar	Sällsynta
Endokrina systemet	
Tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	
Hypoglykemi	Mindre vanliga
Psykiatriska tillstånd	
Depression	Vanliga
Förvirring	Mindre vanliga
Nervositet	Mindre vanliga
Insomnia	Mindre vanliga
Onormala drömmar	Sällsynta
Sömnstörning	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	
Yrsel	Mycket vanliga
Huvudvärk	Vanliga
Synkope	Vanliga
Förändrad smakupplevelse	Vanliga
Parestesi	Mindre vanliga
Somnolens	Mindre vanliga
Vertigo	Mindre vanliga
Ögon	
Dimsyn	Mycket vanliga
Öron och balansorgan	
Tinnitus	Mindre vanliga
Hjärtat	
Bröstsmärta	Vanliga
Rytmrubbningar	Vanliga
Angina pectoris	Vanliga
Takykardi	Vanliga
Myokardinfarkt	Mindre vanliga
Cerebrovaskulär händelse	Mindre vanliga
Hjärtklappning	Mindre vanliga
Blodkärl	
Hypotoni	Vanliga
Ortostatisk hypotoni	Mindre vanliga
Flushing (värmekänsla i huden)	Mindre vanliga
Raynauds fenomen	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Hosta	Mycket vanliga
Dyspné	Vanliga
Astma	Mindre vanliga
Bronkospasm	Mindre vanliga
Halsont	Mindre vanliga
Rinorré	Mindre vanliga
Heshet	Mindre vanliga
Lunginfiltrat	Sällsynta
Allergisk alveolit	Sällsynta
Eosinofil pneumoni	Sällsynta
Rinit	Sällsynta
Magtarmkanalen	
Illamående	Mycket vanliga

Biverkningar	Frekvens
Diarré	Vanliga
Buksmäta	Vanliga
Kräkningar	Vanliga
Ileus	Mindre vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga
Peptiskt sår	Mindre vanliga
Förstoppning	Mindre vanliga
Anorexi	Mindre vanliga
Gastrisk irritation	Mindre vanliga
Dyspepsi	Mindre vanliga
Muntorrhet	Mindre vanliga
Stomatit	Sällsynta
Aftös ulceration	Sällsynta
Glossit	Sällsynta
Intestinalt angioödem	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar	
Leversvikt	Sällsynta
Kolestas	Sällsynta
Hepatit	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	
Hudutslag	Vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
Diafores	Mindre vanliga
Alopeci	Mindre vanliga
Erythema multiforme	Sällsynta
Stevens-Johnsons syndrom	Sällsynta
Exfoliativ dermatit	Sällsynta
Toxisk epidermal nekrolys	Sällsynta
Pemfigus	Sällsynta
Erythrodermi	Sällsynta
Allvarliga hudreaktioner*	Ingen känd frekvens
Överkänslighetsreaktioner	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskelkramp	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	
Njursvikt	Mindre vanliga
Nedsatt njurfunktion	Mindre vanliga
Proteinuri	Mindre vanliga
Oliguri	Sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Impotens	Mindre vanliga
Gynekomasti	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Asteni	Mycket vanliga
Trötthet	Vanliga
Feber	Mindre vanliga
Allmän sjukdomskänsla	Mindre vanliga
Undersökningar	
Hyperkalemi	Vanliga
Mikroalbuminuri	Vanliga
Förhöjt serumkreatinin	Vanliga
Ökad ureahalt i blodet	Mindre vanliga
Hyponatremi	Mindre vanliga

Biverkningar	Frekvens
Förhöjda nivåer av leverenzym	Sällsynta
Förhöjt bilirubin i serum	Sällsynta

* Ett symtomkomplex har rapporterats som kan innefatta något eller allt av följande: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, en positiv ANA, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, ljuskänslighet eller andra dermatologiska manifestationer kan förekomma.

Pediatrik population

Blodtryck och hjärtfrekvens

Efter det första intaget av AQUMELDI rapporterades inga förändringar i blodtryck eller hjärtfrekvens hos behandlingsnaiva patienter eller ACEi-behandlade pediatrika patienter med hjärtsvikt under den 8 timmar långa observationsperioden. Under de första 8 behandlingsveckorna sågs inga förändrade medelvärden för blodtrycket över tid. Samma trend observerades för hjärtfrekvensen. Genomsnittligt arteriellt tryck (MAP), baserat på systoliskt och diastoliskt blodtryck, ökade i varje åldersgrupp under hela den efterföljande studieperioden på 10 månader, förutom för barn i åldern 6–12 månader där det uppvisade en mindre sänkning.

Parametrar för njursäkerhet

Under den 12 månader långa studieperioden låg nivåerna av serumkreatinin, ureakväve i blodet (BUN), GFR och kalium vanligen inom normalintervallet och var konstanta hos pediatrika patienter med hjärtsvikt. Den enda skillnaden var hos barn i åldern från födseln upp till 3 månader där BUN-nivåerna var signifikant högre i slutet av studien jämfört med i starten, medelvärde ($\pm$ standardavvikelse (SD)) 4,4 ($\pm$ 1,8) jämfört med 2,8 ($\pm$ 1,4), $p=0,0001$). Hos pediatrika patienter med hjärtsvikt rapporterades mikroalbuminuri genomgående hos endast en patient med dilaterad kardiomyopati från det första studiebesöket. Eftersom denna patient lämnade studien i förtid och inte omfattades av vidare uppföljning, finns endast begränsade data tillgängliga. Mikroalbuminuri rapporterades av en tillfällighet i tre andra fall, men mikroalbumin låg inom normalintervallet vid andra besök. För de återstående patienterna var värdena likartade i samtliga åldersgrupper under hela studien.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Det finns begränsade uppgifter om överdosering av enalapril hos vuxna och det finns inga specifika uppgifter om barn. De mest framträdande tecknen på överdosering som hittills rapporterats är uttalad hypotoni, som börjar cirka sex timmar efter tablettintaget, samtidigt med blockad av renin-angiotensinsystemet och stupor. Symtom i samband med överdosering av ACE-hämmare kan omfatta cirkulationskollaps, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalapril har 100 och 200 gånger högre nivåer av enalaprilat i serum rapporterats än vad som vanligtvis ses efter terapeutiska doser.

Den rekommenderade behandlingen av överdosering är intravenös infusion av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning. Om hypotoni uppstår ska patienten placeras i chockläge. Om tillgängligt kan även behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer övervägas. Om intaget skett nyligen, vidta åtgärder för eliminering av enalaprilmaleat (t.ex. kräkningar, magsköljning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Enalapril kan avlägsnas från den allmänna cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indikerad

för behandlingsresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör övervakas kontinuerligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som verkar på renin-angiotensinsystemet, ACE-hämmare, omärkta, ATC-kod: C09AA02.

Enalaprilmaleat är maleatsaltet av enalapril, ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin.

Verkningsmekanism

Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Efter oral administrering till vuxna hydrolyseras enalapril via hepatisk CES 1 till den aktiva metaboliten enalaprilat, som verkar som ACE-hämmare. ACE är en peptidyl-dipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till vasokonstriktorsubstansen angiotensin II och därmed leder hämning av ACE till sänkt plasmaangiotensin II. Detta leder också till ökad plasmareninaktivitet (till följd av borttagningen av negativ återkoppling av reninfrisättning) och minskad utsöndring av aldosteron. Enaprilts verkningsmekanism utövas därför främst genom suppression av RAAS. ACE är emellertid identiskt med kininas II, vilket innebär att enalapril också kan utöva sina effekter genom att blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid. Frågor kvarstår vad gäller särskiljande effekter av ACE-hämning på RAA-axeln beroende på det pediatrika åldersintervallet i fråga.

Farmakodynamiska effekter

Exploratorisk farmakodynamik för hjärnnatriuretiska peptider (Nt-proBNP), förkortad fraktion och RAAS i samband med munsönderfallande enalapriltabletter hos barn med hjärtsvikt undersöktes i två kliniska studier; 32 barn i åldern 1 månad upp till < 12 år med hjärtsvikt till följd av dilaterad kardiomyopati (DCM) (WP08) och 70 barn i åldern från födseln upp till 6 år med hjärtsvikt till följd av kongenital hjärtsjukdom (CHD) (WP09). Genomsnittsalder 555 dagar, genomsnittlig vikt 8,92 kg och längd 74,01 cm. 46 procent var av kvinnligt och 54 procent av manligt kön. Uppgifterna presenteras nedan.

Hos barn med DCM förändrades inte Nt-proBNP-medianvärdena (intervall) från 32 (5 till 1 777) pmol/l vid start till 35 (3 till 1 302) pmol/l ($p=ns$) vid slutet av studien. Endast 10 procent av patienterna i denna kohort var ACEi-naiva. Hos barn med CHD var nivåerna av NT-proBNP lägre i slutet av studien jämfört med början. Medianvärdet för NT-proBNP vid studiens början var 171 (1 till 2 789) pmol/l och 73 (5 till 2 165) pmol/l ($p=ns$) vid slutet av studien. I denna kohort var 44 procent av patienterna naiva mot ACEi-behandlingen.

Hos patienter med DCM ökade medelvärdena ($\pm SD$) för ekokardiografi (förkortningsfraktion) något, men signifikant hos alla patienter från 22,3 procent (SD 7,3) till 25,1 procent (SD 7,8) ($p < 0,05$, t-test), vilket återspeglar en förbättring av patienternas hjärttillstånd i samtliga åldersgrupper. Hos patienter med CHD förblev förkortningsfraktionen nästan densamma under studieperioden. Medelvärdena ($\pm SD$) vid screeningen och i slutet av studiebesöken var 38,7 procent (SD 8,6) respektive 38,5 procent (SD 6,2).

När det gäller effekter på RAAS, ökade renin, plasmareninaktivitet och angiotensin I i slutet av de två studierna jämfört med värdena före dosen. Aldosteronkoncentrationerna hade minskat både 4 timmar efter administrering av munsönderfallande enalapriltabletter och i slutet av studien. De observerade förändringarna var sannolikt inte en följd av det naturliga sjukdomsförloppet eller mognadsberoende förändringar i RAAS-systemet. En jämförbar trend för de 4 parametrarna i RAAS-systemet

observerades i ACEi-naiva och ACEi-förbehandlade kohorter, där den huvudsakliga skillnaden var i värdena före dosering vid utgångsvärdet. De observerade förändringarna i markörer för RAAS under behandlingen av munsönderfallande enalapriltabletter ligger inom det förväntade mönstret för ACE-hämning.

Uppgifterna om användningen av AQUMELDI till barn under 1 månads ålder i de kliniska studierna är knapphändiga (n=4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oral enalapril absorberas snabbt, och maximala serumkoncentrationer av enalapril uppnås inom en timme. Baserat på återfunnen mängd i urinen är absorptionsgraden av enalapril från orala enalapriltabletter cirka 60 procent. Enalapril hydrolyseras snabbt och i stor omfattning till enalaprilat, en potent angiotensinkonverterande enzyminhämmare.

Absorptionen av AQUMELDI munsönderfallande tabletter förväntas inte påverkas av föda.

Distribution

Såsom beskrivs i den vuxna populationen överskrider inte enalaprilat-bindningen till humana plasmaproteiner 60 procent inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant. Hos vuxna var den skenbara distributionsvolymen (V/F) av enalapril från AQUMELDI 93,15 liter (SD 33,23 liter).

Metabolism

Förutom omvandlingen till enalaprilat sker ingen signifikant metabolism av enalapril.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras huvudsakligen via njurarna. Efter en peroral enkeldos av enalapril (10 mg) till vuxna återfanns 18 procent av den administrerade dosen i urin och 6 procent i feces som oförändrat enalapril, jämfört med 43 procent av enalaprilat i urin och 27 procent i feces. Elimineringsskinetiken för enalaprilat är bifasisk, med en initial fas som speglar njurfiltreringen (elimineringshalveringstid på 2–6 timmar) och en efterföljande förlängd fas (terminal halveringstid för eliminering på 36 timmar) som antas utgöra läkemedelsstabilisering från ACE-enzymbindningsställen.

Steady state-koncentrationer av enalaprilat uppnås efter 3 eller 4 doser av enalapril. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat (cirka 40 procent av dosen) och intakt enalapril (cirka 20 procent). Halveringstiden för enalapril från AQUMELDI hos vuxna var 0,77 timmar (SD 0,11 timmar) och oral clearance (CL/F) 87,54 l/h (SD 33,45 l/h).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat är förhöjd hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 40–60 ml/min) var AUC för enalaprilat vid steady state ungefär dubbelt så hög som hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $\leq$ 30 ml/min) ökade AUC ungefär 8 gånger. Den effektiva halveringstiden för enalaprilat efter multipla doser av enaprilmaleat förlängs vid denna grad av njurinsufficiens och tiden till steady state fördröjs (se avsnitt 4.2). Enalaprilat kan avlägsnas från den allmänna cirkulationen genom hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

Amning

Efter en oral enkeldos på 20 mg till fem kvinnor i postpartumperioden låg den genomsnittliga toppnivån av enalapril i bröstmjölken på 1,7 µg/l (intervall 0,54 till 5,9 µg/l) 4 till 6 timmar efter dosen. Den genomsnittliga toppnivån för enalaprilat var 1,7 µg/l (intervall 1,2 till 2,3 µg/l); toppnivåerna inträffade vid olika tidpunkter under 24-timmarsperioden. Med hjälp av data för maximal nivå i bröstmjölken skulle det beräknade maximala intaget hos ett spädbarn som ammas vara cirka 0,16 procent av den maternella viktjusterade dosen.

En kvinna som hade tagit oralt enalapril 10 mg dagligen i 11 månader hade maximala enalaprilnivåer i bröstmjölken på 2 µg/l 4 timmar efter en dos och maximala enalaprilnivåer på 0,75 µg/l cirka 9 timmar efter dosen. Den totala mängden enalapril och enalaprilat uppmätt i bröstmjölken under 24 timmar var 1,44 µg/l respektive 0,63 µg/l mjölk.

Enalaprilatnivåerna i bröstmjölken var inte detekterbara (< 0,2 µg/l) 4 timmar efter en enkeldos av enalapril 5 mg hos en mor och 10 mg hos två mödrar; nivåerna av enalapril bestämdes inte.

Pediatrisk population

Hos barn med DCM var de dos- och viktnormaliserade maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) 203 ng/ml/mg × kg för enalapril och 155 ng/ml/mg × kg för enalaprilat, med höga variationskoefficienter på 73 procent för enalapril och 61 procent för enalaprilat. De maximala plasmakoncentrationerna (T_{max}) var 1,7 timmar för enalapril och 4,6 timmar för enalaprilat, efter administrering av munsönderfallande enalapriltablett (ODT). Hos barn med CHD var de dos- och viktnormaliserade maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) 274 ng/ml/mg × kg för enalapril och 178 ng/ml/mg × kg för enalaprilat, med höga variationskoefficienter på 58 procent för enalapril och 82 procent för enalaprilat. De maximala plasmakoncentrationerna (T_{max}) var 1,8 timmar för enalapril och 6,3 timmar för enalaprilat, efter administrering av enalapril ODT.

Data från kliniska studier på barn med hjärtsvikt som får AQUMELDI gör det möjligt att jämföra de farmakokinetiska parametrarna hos barn med DCM och CHD hos patienter i åldern 1 månad upp till högst 6 år (se tabellen nedan). I denna åldersgrupp uppvisade DCM-patienterna en 50 procent lägre exponering (AUC) för enalapril jämfört med patienterna med CHD. Metabolismen av den aktiva metaboliten enalaprilat var dock densamma för båda grupperna. Tiden för att uppnå maximala koncentrationer av T_{max} för enalapril var likartad.

		Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat
	<i>n</i>	AUC _{tau} , ss, norm (ng/ml·h/mg·kg)		C _{max} , ss, norm (ng/ml/mg·kg)		t-max eller t _{max} , ss (h)	
DCM 1 månad till < 6 år	20	428,3 (235,5– 1 338,2)	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)
CHF 1 månad till < 6 år	60	785,1	1 166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DCM jämfört med CHD		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

Halveringstiden ($T_{1/2}$) för enalapril från AQUMELDI hos barn var 1,67 timmar och för enalaprilat 21,66 timmar.

Även om det saknas publicerade resultat som beskriver farmakokinetiken för enalapril hos barn med nedsatt njurfunktion, eftersom läkemedlet och dess aktiva metabolit huvudsakligen utsöndras via njurarna, förväntas nedsatt njurfunktion leda till förhöjda nivåer av enalapril och enalaprilat. Därför bör dosen av enalapril justeras i enlighet med detta och njurfunktionen övervakas (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data baserat på gängse studier avseende allmäntoxicitet, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier tyder på att enalapril inte har några effekter på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor och inte är teratogent. I en studie där honrättor doserades före parning och under dräktighet sågs en ökad incidens av dödsfall hos råttungar under laktation. Den kemiska föreningen har visats passera placenta och utsöndras i mjölk. Angiotensinkonverterande enzymhämmare har som klass visat sig vara fetotoxiska (orsakade skada på foster och/eller fosterdöd) när de ges under den andra eller tredje trimestern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Krospovidon
Polyvinylacetat
Povidon
Natriumlaurilsulfat
Natriumstearylfumarat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid – endast 0,25 mg tablett
Gul järnoxid (E172) – endast 1 mg tablett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

AQUMELDI 0,25 mg munsönderfallande tabletter

2 år.

Används inom 100 dagar efter att förpackningen öppnats första gången.

AQUMELDI 1 mg munsönderfallande tabletter

18 månader.

Används inom 100 dagar efter att förpackningen öppnats första gången.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning

Burk av högdensitetspolyeten, med polypropenlock (försedd med ett barnskyddande, manipuleringskyddande förslutningssystem och ett integrerat torkmedel av kiseldioxid) och en doseringsskopa för uttagning av tabletterna ur burken.

AQUMELDI 0,25 mg och AQUMELDI 1 mg tillhandahålls i burkar på 50, 100 eller 200 tabletter, vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Första gången burken öppnas måste förseglingen brytas:

- Håll burken stadigt med ena handen.
- Tryck ner stadigt medan du vrider locket moturs med den andra handen.
- Fortsätt att vrida tills förseglingen är bruten.

Eftersom de munsönderfallande tabletterna är så små bör du använda skopan i förpackningen för att lättare ta ut dem ur burken. Undvik i möjligaste mån att röra tabletterna med händerna..

Administrering av doser < 0,25 mg

Om startdosen är mindre än 0,25 mg kan en lägre dos uppnås genom att placera en tablett på 0,25 mg i en 10 ml oral spruta, tillsätta kranvatten till graderingen på 10 ml, rulla sprutan i 3 minuter för att lösa upp tabletten fullständigt och tillföra den erforderliga volymen till patienten (1 ml innehåller 0,025 mg enalapril, 4 ml innehåller 0,1 mg enalapril). Sterilt vatten ska användas till barn under 6 månader. Efter fullständig dispersion av den munsönderfallande tabletten i den orala sprutan ska den erforderliga volymen användas omedelbart.

Administrering via enteral sond

Vissa patienter kan behöva administrering via en enteral matningssond. AQUMELDI löses snabbt upp i kranvatten och kan tillföras när det har lösts upp. Sterilt vatten ska användas till barn under 6 månader. AQUMELDI ska endast lösas upp i vatten genom att rulla eller blanda det i 3 minuter i en spruta. Högst fyra munsönderfallande tabletter kan lösas upp i 1 ml vid samma tillfälle. Om barnet får läkemedlet genom en matningssond, spola sonden med minst 3 ml vatten efter att du har gett läkemedlet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AQUMELDI 0,25 mg munsönderfallande tabletter

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg munsönderfallande tabletter

EU/1/23/1717/004

EU/1/23/1717/005

EU/1/23/1717/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 november 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på den europeiska webbportalen för läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och farmakovigilansåtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aqumeldi 0,25 mg munsönderfallande tabletter
enalaprilmaleat
För barn från födseln upp till högst 18 år.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller 0,25 mg enalaprilmaleat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Munsönderfallande tabletter.

En burk innehållande 50 munsönderfallande tabletter.
En burk innehållande 100 munsönderfallande tabletter.
En burk innehållande 200 munsönderfallande tabletter.
En doseringsskopa.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Används inom 100 dagar efter att förpackningen öppnats första gången.

Öppningsdatum: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

AQUMELDI 0,25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**BURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aqumeldi 0,25 mg munsönderfallande tabletter
enalaprilmaleat
För barn från födseln upp till högst 18 år.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller 0,25 mg enalaprilmaleat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Munsönderfallande tabletter.

50 munsönderfallande tabletter.
100 munsönderfallande tabletter.
200 munsönderfallande tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Används inom 100 dagar efter att förpackningen öppnats första gången.
Öppningsdatum: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aqumeldi 1 mg munsönderfallande tabletter
enalaprilmaleat
För barn från födseln upp till högst 18 år.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller 1 mg enalaprilmaleat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Munsönderfallande tabletter.

En burk innehållande 50 munsönderfallande tabletter.
En burk innehållande 100 munsönderfallande tabletter.
En burk innehållande 200 munsönderfallande tabletter.
En doseringsskopa.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Används inom 100 dagar efter att förpackningen öppnats första gången.

Öppningsdatum: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

AQUMELDI 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**BURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aqumeldi 1 mg munsönderfallande tabletter
enalaprilmaleat
För barn från födseln upp till högst 18 år.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller 1 mg enalaprilmaleat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Munsönderfallande tabletter.

50 munsönderfallande tabletter.
100 munsönderfallande tabletter.
200 munsönderfallande tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Används inom 100 dagar efter att förpackningen öppnats första gången.
Öppningsdatum: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Aqumeldi 0,25 mg munsönderfallande tabletter Aqumeldi 1 mg munsönderfallande tabletter enalaprilmaleat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din eller ditt barns läkare eller till apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aqumeldi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn använder Aqumeldi
3. Hur du eller ditt barn använder Aqumeldi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aqumeldi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aqumeldi är och vad det används för

Aqumeldi innehåller den aktiva substansen enalaprilmaleat.

Det ges till barn och ungdomar från födseln upp till 18 år för att behandla hjärtsvikt (när hjärtat inte klarar att pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen).

Enalaprilmaleat tillhör en grupp läkemedel som kallas angiotensinkonverterande enzyminhämmare (ACE-hämmare), vilket innebär att det blockerar ett enzym (protein) i kroppen från att bilda hormonet angiotensin II. Angiotensin II kan orsaka högt blodtryck genom att dra ihop blodkärlen, vilket gör det svårare för hjärtat att pumpa runt blod i kroppen. Angiotensin II frigör också hormoner, såsom aldosteron, som höjer blodtrycket genom att orsaka vätskeansamling.

Genom att blockera bildandet av angiotensin II ändrar Aqumeldi hormonsystemet som påverkar blodtrycket och vätskebalansen i kroppen. Detta hjälper till att sänka blodtrycket och ökar tillgången på blod och syre till hjärtat. Vanligtvis börjar läkemedlet verka inom en timme, men det kan behövas flera veckors behandling innan tillståndet förbättras.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn använder Aqumeldi

Ta inte Aqumeldi om du eller ditt barn

- är allergisk mot enalaprilmaleat, något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller andra ACE-hämmare (såsom kaptopril, lisinopril eller ramipril); ACE-hämmare används för att behandla högt blodtryck eller hjärtsvikt,
- någon gång har fått en reaktion som kallas angioödem (snabb svullnad under huden i områden som ansiktet, halsen, armarna och benen, som kan vara livshotande om svullnaden i halsen blockerar luftvägarna) när en annan ACE-hämmare tagits eller när orsaken till angioödemet inte var känd eller vid ärftligt angioödem,

- är i de 6 sista månaderna av en graviditet; även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Aqumeldi – (se avsnitt 2 ”Graviditet, amning och fertilitet”),
- har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren (se avsnitt 2 ”Andra läkemedel och Aqumeldi”),
- har tagit eller just nu tar sakubitril/valsartan, ett läkemedel som används för att behandla en typ av långvarig (kronisk) hjärtsvikt, eftersom risken för angioödem är förhöjd. Vänta minst 36 timmar efter sista dosen sakubitril/valsartan innan du tar Aqumeldi,
- har svår njursjukdom.

Om du är osäker, tala med din eller ditt barns läkare eller med apotekspersonal innan du eller ditt barn tar Aqumeldi.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du eller ditt barn tar Aqumeldi om något av följande gäller för er:

- Har ett hjärtproblem som kallas valvulär vänsterkamarobstruktion eller utflödeshinder eller kardiogen chock.
- Har ett tillstånd som påverkar blodkärlen i hjärnan (t.ex. stenosis, trombos, embolism, blödning).
- Har en kollagen vaskulär sjukdom (tillstånd som orsakar långvarig inflammation i bindvävnaden, som är de vävnader som håller ihop dina ben, muskler och ligament).
- Genomgår immunsuppressiv behandling (används för att minska kroppens immunsvär), behandling med allopurinol (används för att minska nivåerna av urinsyra) eller prokainamid (används för att behandla rytmrubbningar i hjärtat). I dessa fall kan enalapril öka risken för låga neutrofilnivåer (neutropeni); en typ av vita blodkroppar som bekämpar infektioner, mycket låga nivåer av granulocyter (agranulocytos); en typ av vita blodkroppar som är viktiga vid kampen mot infektioner, låga nivåer av blodplättar (trombocytopeni) som kan leda till blödning och blåmärken samt låga nivåer av röda blodkroppar (anemi) som kan orsaka trötthet och blek hud (se avsnitt 2 ”Andra läkemedel och Aqumeldi”).
- Någonsin haft en allergisk reaktion mot ACE-hämmare, med svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals med svårigheter att svälja eller andas (angioödem). Angioödem kan inträffa när som helst under behandlingen med Aqumeldi. Om symtom uppstår ska behandlingen med Aqumeldi avbrytas och omedelbar läkarvård sökas. Du bör vara medveten om att svarta patienter löper ökad risk för dessa typer av reaktioner mot ACE-hämmare (läkemedel som verkar som Aqumeldi). Risken för angioödem kan vara förhöjd hos patienter som tar andra läkemedel (se avsnitt 2 ”Andra läkemedel och Aqumeldi”).
- Har en njursjukdom (inklusive njurtransplantation), diabetes, uttorkning, plötsligt försämrad hjärtsvikt, ansamling av syra i kroppen eller användning av diuretika (vätskedrivande tabletter) som upprätthåller mängden kalium i blodet (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid) eller ersättningar/tillskott som innehåller kalium eller läkemedel som är kända för att öka kaliumhalten i blodet (t.ex. heparin, trimetoprim eller cotrimoxazol). Dessa situationer kan leda till förhöjda kaliumnivåer i blodet (hyperkalemi) som kan orsaka trötthet, muskelsvaghet, illamående och rytmrubbningar i hjärtat. Din eller ditt barns läkare kan behöva justera dosen av Aqumeldi eller regelbundet kontrollera mängden kalium i blodet (se avsnitt 2 ”Andra läkemedel och Aqumeldi”).
- Har problem med njurarnas artärer, eftersom detta kan öka risken för lågt blodtryck eller för att njurarna inte fungerar som de ska.
- Om du nyligen haft kraftiga kräkningar eller diarréer.
- Har diabetes. Blodet ska kontrolleras med avseende på låga blodsockernivåer, särskilt under den första månaden av behandlingen. Mängden kalium i blodet kan också vara högre.
- Genomgår dialys, eftersom dosen av Aqumeldi kan behöva ändras.
- Har lågt blodtryck (kan uppfattas som svaghet eller yrsel, särskilt när man står upp).
- Tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck: angiotensin II-receptorblockerare (ARB) (även kända som sartaner – till exempel valsartan, telmisartan, irbesartan) eftersom dessa kan öka risken för lågt blodtryck, höga nivåer av kalium i blodet och njurproblem (se avsnitt 2, ”Andra läkemedel och Aqumeldi”).
- Är yngre än 1 månad och har leverproblem eller gulsot (gulfärgning av huden och ögonvitorna).

- Är yngre än 1 månad eftersom mycket små barn löper större risk att drabbas av problem med lågt blodtryck, njurproblem och höga nivåer av kalium i blodet.

Läkaren kan regelbundet kontrollera njurfunktion, blodtryck och nivå av elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet för dig eller ditt barn.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller för dig eller ditt barn, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Aquameldi.

Om du eller ditt barn ska genomgå en medicinsk behandling

Tala om för läkaren att du eller ditt barn tar Aquameldi om ni inom kort kommer att

- opereras eller få läkemedel för att bedöva känseln eller genomgå narkos (anestesi) (också hos tandläkaren),
- genomgå hyposensibilisering som behandling mot allergi, till exempel med bi- eller getinggift (hymenoptera-gift),
- behandlas för att avlägsna kolesterol från blodet som kallas LDL-afäres.

Om något av ovanstående gäller, tala med din eller ditt barns läkare eller tandläkare före behandlingen.

Andra läkemedel och Aquameldi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta gäller även (traditionellt) växtbaserade läkemedel. Din läkare kan behöva ändra din eller ditt barns dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder.

Att ta Aquameldi med följande läkemedel kan påverka hur Aquameldi eller de listade läkemedlen verkar eller öka risken för biverkningar:

- **Blodtryckssänkande läkemedel**, såsom
 - o angiotensin II-receptorblockerare (ARB), som ibland kallas sartaner, (t.ex. losartan, valsartan),
 - o aliskiren,
 - o betablockerare (t.ex. atenolol, propranolol),
 - o diuretika (ett läkemedel som ökar urinproduktionen) (t.ex. furosemid, klortiazid),
 - o kärlvidgande läkemedel (vasodilaterare, läkemedel för att öppna [dilatera] blodkärl) (t.ex. nitroglycerin, isosorbidmononitrat),
 - o neprilysinhämmare (t.ex. sakubitril, racekadotril).

Risken för angioödem (svullnad som drabbar ansikte, läppar, tunga eller hals med svårigheter att svälja eller andas) kan vara förhöjd vid användning av dessa läkemedel (se avsnitt 2 "Ge inte Aquameldi om du eller ditt barn").
- **Kaliumsparande läkemedel**, läkemedel som ökar mängden kalium i blodet (vilket kan göra att mängden kalium blir för hög), såsom
 - o kaliumtillskott och saltersättning,
 - o kaliumsparande diuretika (ett läkemedel som ökar urinproduktionen) (t.ex. spironolakton, amilorid),
 - o antibiotika som används för att behandla bakterieinfektioner (t.ex. trimetoprim och kotrimoxazol),
 - o heparin som används för att tunna ut blodet och förebygga proppar.
- **Litium**, läkemedel för att behandla depression.
- **Tricykliska antidepressiva läkemedel**, som används för att behandla depression (t.ex. amitriptylin).
- **Antipsykotika**, läkemedel som används för att behandla psykiska besvär.
- **Läkemedel mot hosta och förkylning och viktreducerande läkemedel** (t.ex. pseudoefedrin, amfetamin).
- **Guld**, som används för att behandla smärta eller artrit.
- **Diabetesläkemedel, inklusive insulin och vildagliptin**, som används för att sänka blodsockret.

- **Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)**, läkemedel för att minska inflammation och lindra smärta, såsom
 - selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare, till exempel ibuprofen),
 - acetylsalicylsyra.
- **Läkemedel mot transplantatavstötning**, som används för att förhindra organavstötning efter transplantation (t.ex. ciklosporin, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller för dig eller ditt barn, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Aqumeldi.

Aqumeldi med mat, dryck och alkohol

Du eller ditt barn ska inte dricka alkohol under behandling med Aqumeldi. Alkohol kan orsaka att blodtrycket sjunker för mycket och du eller ditt barn kan drabbas av yrsel, omtöckning eller svimning.

Graviditet, amning och fertilitet

Du måste tala om för läkaren om du tror att du eller ditt barn är (eller kan bli) gravid. Din läkare kommer vanligtvis att råda dig att sluta ta Aqumeldi före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och råda dig att ta ett annat läkemedel istället för Aqumeldi.

Aqumeldi bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador (se avsnitt 2 ”Ge inte Aqumeldi om du eller ditt barn”).

Om du är en fertil kvinna måste du använda effektivt preventivmedel under och upp till 1 vecka efter behandlingen.

Amning

Berätta för läkaren om du ammar eller planerar att börja amma och diskutera om du ska sluta amma eller avbryta behandlingen med Aqumeldi.

Körförmåga och användning av maskiner

Aqumeldi kan göra dig eller ditt barn sömngigt eller påverka koncentrationen och koordinationen. Detta kan påverka förmågan att framföra fordon, cykla eller använda maskiner.

Aqumeldi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du eller ditt barn använder Aqumeldi

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosen kommer att meddelas av din eller ditt barns läkare och är beroende av din eller ditt barns vikt och hur du eller ditt barn svarar på behandlingen.

- Rekommenderad startdos är upp till 2 mg som enkeldos.
- Rekommenderad underhållsdos är 1 mg till 20 mg en gång dagligen.

Ditt barns läkare kommer att råda dig när du ska höja dosen baserat på ditt barns blodtryck, kaliumnivåer i blodet och njurfunktion.

BRUKSANVISNING

Läs denna information noga innan du använder de munsönderfallande tabletterna.

Aqumeldi ska endast tas genom munnen. Det är en munsönderfallande tablett, vilket innebär att den löses upp i munnen eller i vatten. Tabletten kan tas med eller utan mat.

1. Eftersom tabletterna är så små bör du använda skopan i förpackningen för att ta ut rätt antal munsönderfallande tabletter från burken. Undvik i möjligaste mån att röra tabletterna med händerna..
2. Placera den munsönderfallande tabletten (tabletterna) på tungan eller i utrymmet mellan tandköttet och kinden och låt den lösas upp.
3. Krossa inte de munsönderfallande tabletterna.

Om den dos som ordinerats av läkaren är lägre än 0,25 mg kan den uppnås på följande sätt:

1. Lägg en 0,25 mg munsönderfallande tablett för upplösning i en 10 ml oral spruta.
2. Dra upp 10 ml färskt kranvatten i sprutan (upp till graderingsmärket på 10 ml). Sterilt vatten ska användas till barn yngre än 6 månader.
3. Rulla försiktigt sprutan i 3 minuter tills den munsönderfallande tabletten är helt upplöst.
4. Detta ger en koncentration på 0,025 mg/ml enalaprilmaleat.
5. 1 ml av tablettlösningen kommer att innehålla 0,025 mg enalapril, medan 4 ml lösning kommer att innehålla 0,1 mg enalapril.
6. Den mängd lösning som krävs för rätt dos ska sedan omedelbart ges till patienten; förvara inte lösningen i den orala sprutan.

Om du eller ditt barn får läkemedlet genom en matningssond ska följande steg följas:

1. Avlägsna kolven från sprutan som du använder med matningssonden (sprutan medföljer inte) och placera rätt antal munsönderfallande tabletter i sprutans cylinder.

Observera: högst fyra munsönderfallande tabletter kan lösas upp i 1 ml vid samma tillfälle, och följande steg kan behöva upprepas för att uppnå den rekommenderade dosen.



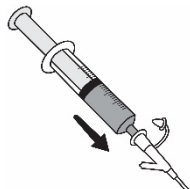
2. Sätt tillbaka kolven och dra upp 1 ml färskt kranvatten. Sterilt vatten ska användas till barn yngre än 6 månader.



3. Sätt fast ett lock på sprutan och rulla försiktigt eller blanda under 3 minuter för att lösa upp de munsönderfallande tabletterna.



4. Ta bort locket från sprutan och ge dosen via matningssonden.



5. Spola matningssonden med minst 3 ml vatten efter att du har gett läkemedlet.

Lösningen ska ges omedelbart till dig eller ditt barn. Spara den inte.

Matningssonder av standardtyp (polyuretan, polyvinylklorid och silikon) har visat sig vara lämpliga att använda med detta läkemedel.

Om du eller ditt barn har tagit för stor mängd av Aqumeldi

Ge inte mer läkemedel än vad din eller ditt barns läkare ordinerat. Om du eller ditt barn har svält fler tabletter än läkaren har ordinerat, kontakta omedelbart närmaste akutmottagning eller läkare. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är blodtrycksfall (tecknen kan innefatta yrsel eller svimningskänslor) och ett tillstånd av nästan total medvetandeförlust (stupor). Andra symtom kan vara kraftiga och snabba hjärtslag, snabb puls, ångest, hosta, njursvikt och snabb andning.

Om du eller ditt barn har glömt att ta Aqumeldi

Om du eller ditt barn glömmar att ta Aqumeldi, hoppa över den missade dosen.

Ta nästa dos som vanligt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du eller ditt barn slutar att ta Aqumeldi

Sluta inte att ta Aqumeldi om inte läkaren säger åt dig eller ditt barn att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos vuxna patienter. Om du eller ditt barn utvecklar någon av dessa biverkningar, sluta använda läkemedlet och sök omedelbart medicinsk rådgivning:

- Svullnad i läppar, ögon, mun eller hals som kan ge svårigheter att andas eller svälja (angioödem) – vanliga.
- Blodrubbingar, inräknat förändringar av blodvärdena, såsom minskat antal vita och röda blodkroppar, sänkt hemoglobin, minskat antal blodplättar i blodet – mindre vanliga.
- Hjärtattack (möjligen på grund av mycket lågt blodtryck hos vissa högriskpatienter, inräknat patienter med problem med blodflödet i hjärtat eller hjärnan) – mindre vanligt.
- Stroke (möjligen på grund av mycket lågt blodtryck hos högriskpatienter) – mindre vanligt.
- Blodsjukdomar (benmärgssuppression), inräknat förändringar av blodvärdena, såsom minskat antal vita blodkroppar (neutropeni), minskat antal blodplättar (trombocytopeni), lägre hemoglobinnivåer, lägre hematokritnivåer, pancytopeni, agranulocytos – sällsynta.
- Allvarliga hudreaktioner med rodnad och fjällande hud, blåsbildning eller blodiga sår (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) – sällsynta.

- Plötsliga, oväntade utslag eller brännande känsla, röd eller fjällande hud – sällsynta.
- Benmärgen slutar att producera nya blodkroppar, vilket orsakar trötthet, nedsatt förmåga att bekämpa infektioner och okontrollerad blödning (aplastisk anemi) – sällsynta.
- Inflammation i levern, leversjukdom, ökning av leverenzymmer eller bilirubin (uppmätt i tester), gulsot (guldfärgning av huden och/eller ögonen) – sällsynta.

Biverkningar som setts hos barn som tar Aquameldi för hjärtsvikt:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Yrsel, lågt blodtryck vid stående (postural yrsel).
- Hosta.
- Illamående (kräkningar).
- Höga nivåer av kalium (hyperkalemi), enligt mätning i blodet.
- Små ökningar av proteinalbumin i urinen (mikroalbuminuri).

Du eller ditt barn kan uppleva yrsel när ni börjar ta Aquameldi. Detta orsakas av en sänkning av blodtrycket. Om detta inträffar hjälper det om ni lägger er ner. Tala med din eller ditt barns läkare.

Andra möjliga biverkningar som setts hos vuxna som tar enalapril:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Yrsel.
- Svaghetskänsla (asteni).
- Illamående.
- Dimsyn.
- Hosta.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Diarré.
- Magsmärta.
- Kräkningar.
- Hudutslag.
- Huvudvärk.
- Svimning (synkope).
- Lågt blodtryck.
- Förändringar i hjärtrytm.
- Hjärtklappning.
- Kärlkramp (angina).
- Bröstmärta.
- Trötthet (utmattning).
- Depression.
- Förhöjda kaliumnivåer (hyperkalemi), enligt mätning i blodprov.
- Förhöjda kreatininnivåer (förhöjt serumkreatin), enligt mätning i blodprov.
- Onormal förlust av albumin i urinen (mikroalbuminuri), enligt mätning i urinprov.
- Förändrad smakupplevelse.
- Andfåddhet (dyspné).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Matsmältningsbesvär.
- Förstopning.
- Förlorad aptit (anorexi).
- Långsam förflyttning av maten genom tarmen.
- Inflammation i bukspottkörteln.
- Irriterad mage (gastrisk irritation).
- Muntorrhet.

- Sår.
- Nedsatt njurfunktion.
- Njursvikt.
- Rinnande näsa.
- Heshet.
- Halsont.
- Snabba eller ojämna hjärtslag (hjärtklappning).
- Kraftig nedbrytning av röda blodkroppar med trötthet och blek hud som följd (hemolytisk anemi)
- Förvirring.
- Svårigheter att sova.
- Sömnighet.
- Nervositet.
- Stickande eller domnande känsla i huden.
- Yrsel (vertigo).
- Tinnitus (ringningar i öronen).
- Astma.
- Astma-associerat tryck över bröstet (bronkospasm).
- Ökad svettning.
- Klåda.
- Nässelutslag.
- Håravfall.
- Muskelkramper.
- Flushing (värmekänsla i huden).
- Lågt blodtryck vid stående (postural hypotoni).
- Allmän sjukdomskänsla.
- Feber.
- Erektill dysfunktion (impotens).
- Högt nivå av proteiner i urinen (uppmätt i ett test).
- Lågt blodsockernivå.
- Låg natriumnivå (hyponatremi) enligt mätning i blodet.
- Högt nivå av urea i blodet enligt mätning i blodet.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Små vätskefyllda knölar på huden (pemfigus).
- Leversvikt.
- Kolestas (problem med gallflödet).
- Förhöjda nivåer av leverenzymmer.
- Raynauds fenomen, där händer och fötter kan bli mycket kalla och bleka på grund av lågt blodflöde.
- Autoimmuna sjukdomar.
- Underliga drömmar.
- Sömnproblem.
- Ansamling av vätska eller andra ämnen i lungorna (ses på röntgen).
- Inflammation i näsan.
- Inflammation i lungorna orsakad av en ansamling av blodkroppar med andningssvårigheter som följd (eosinofil pneumoni).
- Inflammation i munnen (stomatit).
- Inflammation i tungan (glossit).
- Sår i munnen (aftös ulceration).
- Lägre mängd urin som produceras.
- Hudbesvär på grund av en allergisk reaktion eller infektion (erythema multiforme).
- Förstorade bröst hos män.
- Svullna körtlar i nacke, armhåla eller ljumske.
- Svullnad i händer, fötter eller vristar.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Svullnad i tarmen (intestinalt angioödem).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Överproduktion av antidiuretiskt hormon, ett hormon som hjälper njurarna att kontrollera den mängd vatten som kroppen förlorar genom urinen, vilket orsakar vätskeansamling, med svaghet, trötthet eller förvirring som följd (SIADH).
- Allvarliga hudreaktioner. Samtidigt uppträdande symtom har rapporterats som kan innefatta något eller allt av följande: feber, inflammation i blodkärlen (serosit/vaskulit), muskelsmärta (myalgi/myosit), ledsmärta (artralg/artrit). Hudutslag, känslighet för solljus och UV-strålning eller andra hudsymtom kan förekomma.

Rapportering av biverkningar

Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aqumeldi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum, som anges på kartongen och burken efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är enalaprilmaleat.
- Övriga hjälpämnen är mannitol (E421), krospovidon, poly(vinylacetat), povidon, natriumlaurylsulfat (se avsnitt 2 ”Aqumeldi innehåller natrium”), natriumstearylfumarat, kolloidal vattenfri kiseldioxid – (endast 0,25 mg munsönderfallande tablett), gul järnoxid (E172) – (endast 1 mg munsönderfallande tablett)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Aqumeldi 0,25 mg munsönderfallande tabletter är vita, runda, bikonvexa tabletter med en diameter på 2 mm.

Aqumeldi 1 mg munsönderfallande tabletter är gulaktiga till gula, runda, bikonvexa tabletter med en diameter på 2 mm.

De levereras båda i en plastburk med ett barnskyddande, manipuleringsskyddande lock inuti en pappkartong. Varje kartong innehåller en burk och en blå skopa.

Finns i förpackningar om 0,25 mg eller 1 mg innehållande 50, 100 eller 200 munsönderfallande tabletter per burk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Första gången flaskan öppnas måste förseglingen brytas:

- Håll burken stadigt med ena handen.
- Tryck ner stadigt medan du vrider locket moturs med den andra handen.
- Fortsätt att vrida tills förseglingen är bruten.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pharbil Walthrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Walthrop
Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.
