

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AQUMELDI 0,25 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet bevat 0,25 mg enalaprilmaleaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet

Witte, ronde, biconvexe orodispergeerbare tabletten met een diameter van 2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AQUMELDI is geïndiceerd voor de behandeling van hartfalen bij kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met AQUMELDI moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van hartfalen bij pediatrische patiënten.

Dosering

Aanvangs-/testdosis

0,01 tot 0,04 mg/kg (max. 2 mg) als eenmalige aanvangsdosis.

- Voordat een testdosis wordt toegediend, moeten de bloeddruk (BD) en de nierfunctie worden gecontroleerd. Als de BD onder het 5e percentiel ligt of de creatiniewaarde hoger dan normaal is voor de leeftijd van de patiënt, dan mag enalapril niet worden toegediend.
- Bij minder stabiele patiënten en zuigelingen van minder dan 30 dagen oud moet de testdosis uit de lage kant van het bereik worden gekozen.
- Gedurende 1 tot 2 uur na toediening van de aanvangsdosis moet met tussenpozen de BD worden gecontroleerd. Als de systolische BD (SBD) onder het 5e percentiel ligt, moet de inname van enalapril worden gestaakt en moet passende klinische zorg worden verleend.

Doel-/onderhoudsdosis

0,15 tot 0,3 mg/kg (max. 20 mg) per dag in één dosis of twee opgesplitste doses, 8 uur na de testdosis. De dosis moet op de individuele patiënt worden afgestemd op basis van diens bloeddruk, serumcreatinine en kaliumrespons.

- Als de SBD boven of in het 5e percentiel ligt en de serumcreatinine niet meer dan $1,5 \times$ de baseline bedraagt, moet stapsgewijze verhoging van de dosis enalapril worden overwogen.
- Als de SBD onder het 5e percentiel ligt en de serumcreatinine meer dan $2 \times$ de baseline bedraagt, moet de toediening van enalapril worden stopgezet.
- Als de SBD onder het 5e percentiel ligt en de serumcreatinine tussen $1,5$ en $2 \times$ de baseline bedraagt, moet stapsgewijze verlaging van de dosis enalapril plaatsvinden.

- Als de SBD boven het 5e percentiel ligt en de serumcreatinine meer dan $2 \times$ de baseline bedraagt, moet stapsgewijze verlaging van de dosis enalapril plaatsvinden.
- Als de SBD boven of in het 5e percentiel ligt en de serumcreatinine tussen $1,5$ en $2 \times$ de baseline bedraagt, moet de toediening van enalapril met dezelfde dosis worden voortgezet.

Als de kaliumspiegel op enig moment $\geq 5,5$ mmol/l is, moet de behandeling met enalapril tijdelijk worden stopgezet. Zodra de hyperkaliëmie verholpen is, moet de behandeling met enalapril met dezelfde of een lagere dosis worden hervat. Als zich opnieuw hyperkaliëmie voordoet, moet het bovenstaande worden herhaald en de toediening opnieuw worden gestart met een lagere dosis. Als de kaliumspiegel herhaaldelijk hoger dan $5,5$ mmol/l is, ondanks meerdere dosisverlagingen, moet de behandeling met enalapril worden gestaakt.

Als een dosis AQUMELDI wordt overgeslagen, moet de volgende dosis zoals gebruikelijk worden toegediend. Dien geen dubbele dosis toe om een vergeten dosis in te halen.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen (zie rubriek 4.3 en 4.4):

- Enalapril is gecontra-indiceerd bij pediatrische patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m² (zie rubriek 4.3).
- GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m²: geen dosisaanpassing vereist.
- GFR $30 - 50$ ml/min/1,73 m²: beginnen met 50% van de enkelvoudige dosis en toedienen met tussenpozen van 12 uur.
- Voor dialyse: beginnen met 25% van de normale enkelvoudige dosis en toedienen met tussenpozen van 12 uur.

Naargelang het effect moet de dosis worden verhoogd tot de maximaal verdraagbare dosis. Afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt moeten de concentraties creatinine en kalium binnen 2 weken na aanvang van de behandeling en vervolgens ten minste eenmaal per jaar worden gecontroleerd.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de behandeling van pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie. Dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht, maar kinderen met een leverinsufficiëntie mogen alleen onder strikte controle met enalapril worden behandeld. Behandeling van kinderen jonger dan 1 maand met leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Kinderen jonger dan 30 dagen

De behandeling van zuigelingen die jonger zijn dan 30 dagen mag alleen worden uitgevoerd onder strenge controle van onder andere de bloeddruk, het serumkaliumgehalte en de nierfunctie.

Wijze van toediening

Alleen voor oraal gebruik. De tablet op de tong of in de buccale holte plaatsen en laten dispergeren.

AQUMELDI kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Voor instructies over de toediening van aanvangsdoses $< 0,25$ mg alsook over toediening via een voedingssonde, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere remmers van het angiotensineconverterend enzym (ACE).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem in verband met eerdere behandeling met ACE-remmers.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Gelijktijdig gebruik van AQUMELDI met geneesmiddelen die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.5 en 5.1).
- Combinatie met sacubitril/valsartan (een geneesmiddel dat een neprilysineremmer bevat), vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem. AQUMELDI mag niet binnen 36 uur na overschakeling op of van sacubitril/valsartan worden toegediend (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Pediatriche patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Bij patiënten met hartfalen – met of zonder daarmee in verband staande nierinsufficiëntie – is symptomatische hypotensie waargenomen. De kans hierop is het grootst bij patiënten met ernstigere vormen van hartfalen, zoals blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de behandeling onder medisch toezicht worden gestart en moet er voor nauwlettende follow-up worden gezorgd wanneer de dosis van AQUMELDI en/of het diureticum wordt aangepast. Soortgelijke overwegingen kunnen ook gelden voor patiënten met ischemische hartziekten of cerebrovasculaire aandoeningen bij wie een overmatige daling van de bloeddruk kan leiden tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een bijkomende daling van de systemische bloeddruk optreden bij gebruik van AQUMELDI. Dit kan worden voorzien en is meestal geen reden om de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan het nodig zijn om de dosis te verlagen en/of het gebruik van het diureticum en/of AQUMELDI stop te zetten.

Indien er hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst en indien nodig een intraveneuze infusie van 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie te krijgen. Een tijdelijke hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die doorgaans zonder problemen kunnen worden toegediend zodra de bloeddruk na volume-expansie is toegenomen.

Aorta- of mitralisklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Zoals alle vasodilatoren dienen ACE-remmers met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met obstructie van de linkerventrikelklep en het uitstroomkanaal en moeten ze worden vermeden in gevallen van cardiogene shock en een hemodynamisch significante obstructie.

Nierinsufficiëntie

Er zijn gevallen van nierfalen gemeld in verband met het gebruik van enalapril. Dit werd voornamelijk waargenomen bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriostenose. Nierfalen in verband met de behandeling met enalapril is doorgaans reversibel zolang het onmiddellijk wordt herkend en op passende wijze wordt behandeld (zie rubriek 4.8).

Bij sommige hypertensieve patiënten die geen tekenen van reeds bestaande nierziekte vertoonden, trad een stijging van de concentratie ureum en creatinine in het bloed op wanneer enalapril gelijktijdig met een diureticum werd toegediend. Verlaging van de dosis enalapril en/of stopzetting van het diureticum

kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Deze situatie zou de mogelijkheid van onderliggende nierarteriestenose ter sprake moeten brengen (zie renovasculaire hypertensie hieronder).

Renovasculaire hypertensie

Behandeling van patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de slagader naar de enige werkende nier met ACE-remmers gaat gepaard met een verhoogd risico op hypotensie en nierinsufficiëntie. Verlies van de nierfunctie kan al optreden bij lichte veranderingen in serumcreatinine. Bij deze patiënten moet de behandeling worden gestart onder nauwlettend medisch toezicht, met lage doses, zorgvuldig verhogen/verlagen van de dosis en controle van de nierfunctie.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van AQUMELDI aan patiënten met een recente niertransplantatie. Behandeling met AQUMELDI wordt daarom niet aanbevolen.

Leverfalen

ACE-remmers zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht of hepatitis en vervolgens overgaat in fulminante levernecrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die ACE-remmers toegediend krijgen en bij wie geelzucht of een sterke verhoging van de leverenzymwaarden optreedt, moeten het gebruik van de ACE-remmer staken en passende medische follow-up krijgen.

Neutropenie/agranulocytose

Er zijn gevallen van neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gemeld bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Enalapril moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een collageenvaatziekte hebben, die worden behandeld met immunosuppressiva, allopurinol of procainamide of die een combinatie van deze complicerende factoren vertonen, met name als er sprake is van een reeds bestaande verminderde nierfunctie. Bij sommige van deze patiënten traden ernstige infecties op die in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve behandeling met antibiotica. Als bij dergelijke patiënten enalapril wordt gebruikt, wordt periodieke controle van het aantal witte bloedcellen geadviseerd en moeten de patiënten worden geïnstrueerd eventuele tekenen van infectie te melden.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Er zijn gevallen van angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, waaronder enalapril. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet de behandeling met AQUMELDI onmiddellijk worden gestaakt en moet passende controle worden ingesteld om er zeker van te zijn dat de symptomen volledig verdwenen zijn voordat de patiënt wordt ontslagen. Zelfs wanneer er alleen sprake is van zwelling van de tong, zonder ademhalingsproblemen, moeten patiënten mogelijk langdurig worden geobserveerd omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroiden mogelijk niet voldoende is.

In zeer zeldzame gevallen is overlijden gemeld als gevolg van angio-oedeem in verband met larynxoedeem of tongoedeem. Bij patiënten met problemen met de tong, glottis of larynx is obstructie van de luchtwegen aannemelijk, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van luchtwegchirurgie. Als er sprake is van problemen met de tong, glottis of larynx die waarschijnlijk luchtwegobstructie zullen veroorzaken, dient onmiddellijk een passende behandeling te worden toegediend, zoals een subcutane epinefrineoplossing van 1:1.000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om te zorgen voor een open luchtweg.

Bij zwarte patiënten die ACE-remmers toegediend kregen, werd een hogere incidentie van angio-oedeem gemeld dan bij niet-zwarte patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem zonder verband met de behandeling met ACE-remmers, lopen tijdens de behandeling met een ACE-remmer mogelijk een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij het starten van racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine bij patiënten die reeds een ACE-remmer gebruiken.

Patiënten die gelijktijdig met een ACE-remmer en een neprilysineremmer (bijv. sacubitril, racecadotril) behandeld worden, lopen mogelijk een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.5). De combinatie van enalapril en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3). De behandeling met sacubitril/valsartan mag pas vanaf 36 uur na inname van de laatste dosis enalapril worden gestart. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt stopgezet, mag de behandeling met enalapril pas vanaf 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie met hymenopteragif

In zeldzame gevallen traden bij patiënten die ACE-remmers toegediend kregen tijdens een desensibilisatiekuur met hymenopteragif, levensbedreigende anafylactoïde reacties op. Deze reacties werden vermeden door voorafgaand aan elke desensibilisatie de behandeling met ACE-remmers tijdelijk stop te zetten.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

In zeldzame gevallen traden bij patiënten die ACE-remmers toegediend kregen tijdens lagedichtheidlipoproteïne-afereze (LDL-afereze) met dextraansulfaat, levensbedreigende anafylactoïde reacties op. Deze reacties werden vermeden door voorafgaand aan elke afereze de behandeling met ACE-remmers tijdelijk stop te zetten.

Hemodialysepatiënten

Er zijn anafylactoïde reacties gemeld bij patiënten die gedialyseerd werden met 'high flux'-membranen (bijv. AN 69®) en tegelijkertijd behandeld werden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten dient het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te worden overwogen.

Hypoglykemie

Diabetespatiënten die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline en die een ACE-remmer beginnen te gebruiken, moet worden verteld dat ze zichzelf nauwlettend dienen te controleren op hypoglykemie, vooral tijdens de eerste maand van het gecombineerde gebruik (zie rubriek 4.5).

Hoesten

Bij gebruik van ACE-remmers is melding gemaakt van hoesten. Kenmerkend is dat het hoesten niet-productief en aanhoudend is en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Door een ACE-remmer geïnduceerd hoesten moet worden beschouwd als onderdeel van de differentiële diagnose van hoesten.

Chirurgie/anesthesie

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of anesthesie krijgen met geneesmiddelen die hypotensie veroorzaken, blokkeert enalapril de vorming van angiotensine II als gevolg van de

compensatoire afgifte van renine. Eventuele hypotensie die aan dit mechanisme te wijten is, kan worden gecorrigeerd door volume-expansie.

Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, waaronder enalapril, werd een stijging van het serumkalium waargenomen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn onder andere patiënten met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende voorvallen, met name dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of zoutvervangers die kalium bevatten, en patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die in verband worden gebracht met een stijging van het serumkalium (bijv. heparine en middelen die trimethoprim bevatten, zoals cotrimoxazol). Pasgeborenen lopen een verhoogd risico op hyperkaliëmie. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, kan leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van enalapril en een van de bovengenoemde middelen passend wordt geacht, is daarbij voorzichtigheid geboden en moet de serumkaliumspiegel regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium en enalapril wordt over het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er zijn aanwijzingen dat gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) verhoogt. Blokkade van het RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt derhalve niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 en 5.1). Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen plaatsvinden onder toezicht van een specialist en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag geen behandeling met ACE-remmers worden gestart. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overstappen op alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij voortzetting van de behandeling met een ACE-remmer essentieel wordt geacht. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Etnische verschillen

Enalapril blijkt net als andere ACE-remmers minder werkzaam te zijn voor het verlagen van de bloeddruk bij zwarte personen dan bij niet-zwarte personen, mogelijk vanwege de hogere prevalentie van lage reninestatus in de zwarte hypertensieve populatie.

Pediatrische patiënten

Bij andere indicaties dan hartfalen wordt AQUMELDI niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen. Voorzichtigheid is geboden bij kinderen die jonger zijn dan 1 maand, aangezien zij zeer gevoelig kunnen zijn voor het geneesmiddel. Gegevens over het gebruik van AQUMELDI bij kinderen jonger

dan 1 maand in klinische onderzoeken zijn schaars (n = 4). Alle tekenen van bijwerkingen en elektrolyten moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de behandeling van pediatrische patiënten met reeds bestaande leveraandoeningen. Daarom mogen pediatrische patiënten met reeds bestaande leveraandoeningen alleen onder strikte controle met enalapril worden behandeld. Behandeling van kinderen jonger dan 1 maand met leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met AQUMELDI uitgevoerd bij volwassenen of kinderen. Onderzoek naar interacties met enalapril is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Uit klinische onderzoeksgegevens is gebleken dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren gepaard gaat met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) dan wordt waargenomen bij het gebruik van één enkel op het RAAS inwerkend middel (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.1).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen

ACE-remmers verminderen diureticumgeïnduceerd kaliumverlies. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijv. heparine, middelen die trimethoprim bevatten, zoals cotrimoxazol), kunnen leiden tot significante stijgingen van het serumkalium. Als gelijktijdig gebruik van enalapril en een van de bovengenoemde middelen passend wordt geacht, is daarbij voorzichtigheid geboden en moet de serumkaliumspiegel regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Diuretica (thiazide of lisdiuretica)

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan bij aanvang van de behandeling met enalapril leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie (zie rubriek 4.4). De hypotensieve effecten kunnen worden verminderd door het gebruik van het diureticum stop te zetten, door het volume of de zoutinname te verhogen of door de behandeling te starten met een lage dosis enalapril.

Middelen tegen hypertensie

Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen kan de hypotensieve effecten van enalapril versterken. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen.

Lithium

Bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers is melding gemaakt van reversibele stijgingen van de serumlithiumspiegels en toxiciteit. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan de

lithiumspiegels verder verhogen en het risico op lithiumtoxiciteit vergroten bij gebruik van ACE-remmers. Het gelijktijdige gebruik van enalapril en lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt, moeten de serumlithiumspiegels zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan leiden tot een daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers)

Niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. NSAID's, waaronder selectieve COX-2-remmers, kunnen het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten of ACE-remmers daardoor verzwakken.

Gelijktijdige toediening van NSAID's (waaronder COX-2-remmers) en angiotensine II-receptorantagonisten of ACE-remmers heeft een additief effect op de stijging van het serumkalium en kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn doorgaans reversibel. In zeldzame gevallen kan acuut nierfalen optreden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten met volumedepletie, waaronder patiënten die met diuretica worden behandeld). Daarom is bij patiënten met een verminderde nierfunctie voorzichtigheid geboden bij toediening van deze combinatie. Patiënten moeten afdoende worden gehydrateerd en controle van de nierfunctie na aanvang van de gelijktijdige behandeling en vervolgens periodiek dient te worden overwogen.

Goud

Bij patiënten die gelijktijdig met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een ACE-remmer, waaronder enalapril, werden behandeld, werd zelden melding gemaakt van nitritoïde reacties (symptomen zijn onder andere rood worden van het gezicht, nausea, braken en hypotensie).

'Mammalian target of rapamycin'-remmers (mTOR-remmers)

Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met mTOR-remmers (bijv. temsirolimus, sirolimus, everolimus), lopen mogelijk een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Neprilysineremmers

Patiënten die gelijktijdig met een ACE-remmer en een neprilysineremmer (bijv. sacubitril, racecadotril) behandeld worden, lopen mogelijk een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van enalapril en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd, aangezien de gelijktijdige remming van neprilysine en ACE het risico op angio-oedeem kan verhogen. De behandeling met sacubitril/valsartan mag pas vanaf 36 uur na inname van de laatste dosis enalapril worden gestart. De behandeling met enalapril mag pas vanaf 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve werking van ACE-remmers verminderen.

Antidiabetica

Epidemiologisch onderzoek wijst erop dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglykemia) een versterkt bloedglucoseverlagend effect kan veroorzaken dat

gepaard gaat met een risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel bleek vaker voor te komen tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 4.8). Patiënten die gelijktijdig met vildagliptine worden behandeld, lopen mogelijk een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Acetylsalicylzuur, trombolitica en β -blokkers

Enalapril kan veilig gelijktijdig met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), trombolitica en β -blokkers worden toegediend.

Ciclosporine

Tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine kan hyperkaliëmie optreden. Controle van serumkalium wordt aanbevolen.

Heparine

Tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine kan hyperkaliëmie optreden. Controle van serumkalium wordt aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Op basis van ervaring bij de mens kan de toediening van ACE-remmers, waaronder enalapril, tijdens de zwangerschap leiden tot aangeboren afwijkingen (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, vertraagde schedelossificatie, contracturen van de ledematen, craniofaciale misvormingen en hypoplastische long) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie).

AQUMELDI is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap en wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 1 week na de behandeling.

Er zijn gevallen van maternale oligohydramnie gemeld, wat vermoedelijk wijst op een verminderde nierfunctie van de foetus. Dit kan leiden tot contracturen van de ledematen, craniofaciale misvormingen en hypoplastische long. Mocht er sprake zijn van blootstelling aan ACE-remmers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, dan wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van moeders die ACE-remmers hebben gebruikt, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

AQUMELDI en metabolieten ervan worden in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen niet kunnen worden uitgesloten (zie rubriek 5.2).

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met AQUMELDI moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van enalapril op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten had de behandeling met enalapril geen effect op de paring of de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

AQUMELDI heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kan duizeligheid of vermoeidheid optreden, wat van invloed kan zijn op de concentratie en coördinatie. Dit kan gevolgen hebben voor de uitvoering van geoefende vaardigheden zoals een voertuig besturen, fietsen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die bij kinderen werden gemeld, waren hoesten (5,7%), braken (3,1%), microalbuminurie (3,1%), hyperkaliëmie (2,9%), hypotensie (1,4%) en houdingsafhankelijke duizeligheid (1,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Kinderen

De frequentie van de bijwerkingen zoals vermeld in tabel 1 is afgeleid uit klinische onderzoeken bij kinderen die AQUMELDI kregen toegediend voor hartfalen. In deze onderzoeken kregen in totaal 86 kinderen gedurende maximaal 1 jaar enalapril toegediend. De gegevens zijn derhalve beperkt.

De bijwerkingen worden hieronder uitgesplitst naar systeem/orgaanklasse en frequentie, van meest naar minst voorkomend, op basis van de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Lijst van bijwerkingen bij kinderen met hartfalen

Bijwerkingen	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid houdingsafhankelijk	Vaak
Bloedvataandoeningen	
Hypotensie	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoesten	Vaak
Maag- en darmstelselaandoeningen	
Braken	Vaak
Onderzoeken	
Hyperkaliëmie	Vaak
Microalbuminurie	Vaak

Volwassenen

De veiligheid van enalapril-tabletten is onderzocht bij meer dan 10.000 volwassen patiënten en in gecontroleerde klinische onderzoeken waarbij 2.314 hypertensieve patiënten en 363 patiënten met congestief hartfalen betrokken waren. De bijwerkingen en de frequentie daarvan in de volwassen populatie worden vermeld in tabel 2.

Tabel 2. Lijst van bijwerkingen bij volwassenen

Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Aplastische anemie	Soms
Hemolytische anemie	Soms
Anemie	Soms
Beenmergdepressie	Zelden
Neutropenie	Zelden
Agranulocytose	Zelden
Pancytopenie	Zelden
Trombocytopenie	Zelden
Lymfadenopathie	Zelden
Hemoglobine verlaagd	Zelden
Hematocriet verlaagd	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	
Angio-oedeem	Vaak
Auto-immuunziekten	Zelden
Endocriene aandoeningen	
Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hypoglykemie	Soms
Psychische stoornissen	
Depressie	Vaak
Verwardheid	Soms
Zenuwachtigheid	Soms
Insomnia	Soms
Abnormale dromen	Zelden
Slaapstoornissen	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	Zeer vaak
Hoofdpijn	Vaak
Syncope	Vaak
Smaakverandering	Vaak
Paresthesie	Soms
Somnolentie	Soms
Vertigo	Soms
Oogaandoeningen	
Wazig zien	Zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Tinnitus	Soms
Hartaandoeningen	
Borstkaspijn	Vaak
Hartritmestoornissen	Vaak
Angina pectoris	Vaak
Tachycardie	Vaak
Myocardinfarct	Soms
Cerebrovasculair accident	Soms
Hartkloppingen	Soms
Bloedvataandoeningen	
Hypotensie	Vaak
Orthostatische hypotensie	Soms
Overmatig blozen	Soms
Fenomeen van Raynaud	Zelden

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoesten	Zeer vaak
Dyspneu	Vaak
Astma	Soms
Bronchospasme	Soms
Zere keel	Soms
Rinorroe	Soms
Heesheid	Soms
Longinfiltraten	Zelden
Allergische alveolitis	Zelden
Eosinofiele pneumonie	Zelden
Rhinitis	Zelden
Maag- en darmstelselaandoeningen	
Nausea	Zeer vaak
Diarree	Vaak
Buikpijn	Vaak
Braken	Vaak
Ileus	Soms
Pancreatitis	Soms
Ulcus pepticum	Soms
Constipatie	Soms
Anorexie	Soms
Maagirritatie	Soms
Dyspepsie	Soms
Droge mond	Soms
Stomatitis	Zelden
Aftoïde ulceratie	Zelden
Glossitis	Zelden
Intestinaal angio-oedeem	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	
Leverfalen	Zelden
Cholestase	Zelden
Hepatitis	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Rash	Vaak
Pruritus	Soms
Diaforese	Soms
Alopecia	Soms
Erythema multiforme	Zelden
Stevens-Johnson-syndroom	Zelden
Exfoliatieve dermatitis	Zelden
Toxische epidermale necrolyse	Zelden
Pemphigus	Zelden
Erythroderma	Zelden
Ernstige huidreacties*	Niet bekend
Overgevoeligheidsreacties	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Spiërkrampen	Soms
Nier- en urinerwegaandoeningen	
Nierfalen	Soms
Nierdisfunctie	Soms
Proteïnurie	Soms
Oligurie	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	

Impotentie	Soms
Gynaecomastie	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Asthenie	Zeer vaak
Vermoeidheid	Vaak
Koorts	Soms
Malaise	Soms
Onderzoeken	
Hyperkaliëmie	Vaak
Microalbuminurie	Vaak
Verhoogde serum creatinine	Vaak
Verhoogd bloed ureum	Soms
Hyponatriëmie	Soms
Verhoogde leverenzymen	Zelden
Verhoogd serum bilirubine	Zelden

* Er is een complex van symptomen gemeld dat enkele of alle van de volgende symptomen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, een positieve ANA, verhoogde BSE, eosinofilie en leukocytose. Er kunnen rash, fotosensitiviteit of andere dermatologische manifestaties optreden.

Pediatrische patiënten

Bloeddruk en hartslag

Na de eerste inname van AQUMELDI werden tijdens de 8 uur durende observatieperiode geen veranderingen in de bloeddruk of hartslag gemeld bij niet eerder behandelde of met ACE-remmers voorbehandelde pediatrische patiënten met hartfalen. Gedurende de eerste 8 weken van de behandeling veranderden de gemiddelde bloeddrukwaarden niet na verloop van tijd. Dezelfde trend werd waargenomen voor de hartslag. De gemiddelde arteriële druk op basis van de systolische en diastolische bloeddruk steeg in elke leeftijdsgroep gedurende de daaropvolgende onderzoeksperiode van 10 maanden, behalve bij kinderen in de leeftijd van 6-12 maanden, bij wie een kleine daling werd waargenomen.

Veiligheidsparameters voor de nieren

In de loop van de behandeling tijdens de onderzoeksperiode van 12 maanden bleven de serumcreatininewaarden, het bloedureumstikstof (BUN), de GFR en de kaliumconcentratie doorgaans binnen het normale bereik en constant bij pediatrische patiënten met hartfalen. Het enige verschil trad op bij kinderen vanaf de geboorte tot 3 maanden, bij wie de BUN-waarden aan het eind van het onderzoek significant hoger waren dan bij aanvang van het onderzoek, namelijk gemiddeld (\pm standaarddeviatie (SD)) 4,4 (\pm 1,8) t.o.v. 2,8 (\pm 1,4); $p = 0,0001$). Bij pediatrische patiënten met hartfalen werd vanaf het eerste onderzoeksbezoek bij slechts één patiënt met gedilateerde cardiomyopathie consistent microalbuminurie gemeld. Aangezien deze patiënt het onderzoek voortijdig heeft verlaten en niet verder kon worden gevolgd, zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar. In drie andere gevallen werd incidenteel microalbuminurie gemeld; bij andere bezoeken lag de microalbumine evenwel binnen het normale bereik. Voor de overige patiënten waren de waarden in alle leeftijdsgroepen gedurende het hele onderzoek vergelijkbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over overdosering van enalapril bij volwassenen en er zijn geen specifieke gegevens voor kinderen. De belangrijkste tot nu toe gemelde kenmerken van overdosering zijn duidelijke hypotensie, vanaf ongeveer zes uur na inname van de tabletten, met gelijktijdige blokkade van het renine-angiotensinesysteem, en stupor. Mogelijke symptomen die verband houden met overdosering van ACE-remmers zijn onder andere circulatoire shock, verstoring van de elektrolytenhuishouding, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten. Na inname van 300 mg en 440 mg enalapril zijn er serumspiegels van enalaprialaat gemeld die respectievelijk 100 en 200 keer zo hoog waren als de spiegels die normaal gezien na therapeutische doses worden waargenomen.

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Als er hypotensie optreedt, moet de patiënt in shockhouding worden geplaatst. Indien beschikbaar kan ook behandeling met angiotensine II-infusie en/of intraveneuze catecholaminen worden overwogen. Als de inname recent is, moeten maatregelen worden genomen om het enalaprilmaleaat te elimineren (bijv. door braken, maagspoeling, toediening van absorptientia en natriumsulfaat). Enalapril kan door hemodialyse uit de algemene bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Behandeling met een pacemaker is geïndiceerd bij therapieresistente bradycardie. De vitale functies, serumelektrolyten en creatininespiegels moeten voortdurend worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem, ACE-remmers, enkelvoudig, ATC-code: C09AA02.

Enalaprilmaleaat is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline.

Werkingsmechanisme

Blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Na orale toediening aan volwassenen wordt enalapril via hepatisch CES 1 gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet enalaprialaat, die als ACE-remmer werkt. ACE is een peptidyl-dipeptidase die als katalysator fungeert voor de omzetting van angiotensine I in de vasoconstrictor angiotensine II; remming van ACE leidt derhalve tot een verlaagde plasmawaarde van angiotensine II. Dit leidt ook tot een verhoogde plasmarenineactiviteit (door verwijdering van negatieve feedback van de renineafgifte) en een verminderde secretie van aldosteron. Het werkingsmechanisme van enalapril is dus voornamelijk gebaseerd op suppressie van het RAAS. ACE is echter identiek aan kininase II, dus enalapril heeft ook effect doordat het de afbraak van bradykinine, een krachtige vasodepressorpeptide, blokkeert. Er blijven vragen bestaan over de differentiële effecten van ACE-remming op de RAA-as naargelang het betrokken pediatrische leeftijdsbereik.

Farmacodynamische effecten

De verkennende farmacodynamiek voor hersennatriuretische peptiden (Nt-proBNP's), de verkortingsfractie en het RAAS in verband met orodispergeerbare tabletten enalapril bij kinderen met hartfalen werd onderzocht in twee klinische onderzoeken onder 32 kinderen van 1 maand tot 12 jaar met hartfalen als gevolg van gedilateerde cardiomyopathie (DCM) (WP08) en 70 kinderen vanaf de geboorte tot 6 jaar met hartfalen als gevolg van aangeboren hartaandoeningen (AHA's) (WP09). De gemiddelde leeftijd was 555 dagen, het gemiddelde gewicht bedroeg 8,92 kg en de gemiddelde lengte was 74,01 cm. 46% was vrouw en 54% man. De gegevens worden hieronder weergegeven.

Bij kinderen met DCM veranderden de mediane Nt-proBNP-waarden (bereik) niet van 32 (5 tot 1.777) pmol/l bij aanvang van het onderzoek tot 35 (3 tot 1.302) pmol/l ($p =$ niet gespecificeerd) aan het eind van het onderzoek. Slechts 10% van de patiënten in dit cohort was niet eerder behandeld met ACE-remmers. Bij kinderen met AHA's lagen de Nt-proBNP-waarden aan het eind van het onderzoek lager dan aan het begin van het onderzoek. De mediane Nt-proBNP-waarde was 171 (1 tot 2.789) pmol/l bij aanvang van het onderzoek en 73 (5 tot 2.165) pmol/l ($p =$ niet gespecificeerd) aan het eind van het onderzoek. In dit cohort was 44% van de patiënten niet eerder behandeld met ACE-remmers.

Bij patiënten met DCM vertoonden de gemiddelde echocardiografische waarden (verkortingsfractie) (\pm SD) bij alle patiënten een lichte maar significante stijging van 22,3% (SD 7,3) naar 25,1% (SD 7,8) ($p < 0,05$; t-test), wat wijst op een verbetering van de hartaandoeningen van de patiënten in alle leeftijdsgroepen. Bij patiënten met AHA's bleef de verkortingsfractie bijna gelijk tijdens de onderzoeksperiode. De gemiddelde waarden (\pm SD) bij de screening en bij de bezoeken van einde van het onderzoek bedroegen respectievelijk 38,7% (SD 8,6) en 38,5% (SD 6,2).

Wat de effecten op het RAAS, renine, plasma-renine-activiteit en angiotensine I betreft: deze waren aan het einde van de twee onderzoeken allemaal toegenomen ten opzichte van de waarden vóór toediening. De concentraties aldosteron waren 4 uur na toediening van de orodispergeerbare tabletten enalapril alsook aan het einde van het onderzoek gedaald. Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat de waargenomen veranderingen het gevolg waren van het natuurlijke verloop van de ziekte of van maturatieafhankelijke veranderingen van het RAAS. Een vergelijkbare trend voor de 4 parameters van het RAAS werd waargenomen bij zowel niet eerder met ACE-remmers behandelde als wel met ACE-remmers voorbehandelde cohorten, waarbij het grootste verschil werd waargenomen in de baselinewaarden vóór toediening. De waargenomen veranderingen in de markers van het RAAS tijdens de behandeling met orodispergeerbare tabletten enalapril lagen binnen het verwachte patroon van ACE-remming.

Gegevens over het gebruik van AQUMELDI bij kinderen jonger dan 1 maand in klinische onderzoeken zijn schaars ($n = 4$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal enalapril wordt snel geabsorbeerd, waarbij binnen één uur maximale serumconcentraties van enalapril optreden. Op basis van de uitscheiding in de urine is de mate van absorptie van enalapril bij gebruik van orale enalapril-tabletten ongeveer 60%. Enalapril wordt snel en uitgebreid gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer voor het angiotensineconverterend enzym.

De absorptie van AQUMELDI orodispergeerbare tabletten wordt naar verwachting niet door voedsel beïnvloed.

Distributie

Zoals beschreven bij de volwassen populatie is de binding van enalapriilaat aan menselijke plasma-eiwitten binnen het bereik van therapeutisch relevante concentraties niet hoger dan 60%. Bij volwassenen was het schijnbare distributievolume (V/F) van enalapril uit AQUMELDI 93,15 l (SD 33,23 l).

Biotransformatie

Afgezien van de omzetting in enalapriilaat zijn er geen aanwijzingen voor een significant metabolisme van enalapril.

Eliminatie

Enalapriilaat wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Bij volwassenen werd na een enkelvoudige orale dosis enalapril (10 mg) 18% van de toegediende dosis als onveranderd enalapril teruggevonden in de urine en 6% in de feces, terwijl van enalapriilaat 43% werd teruggevonden in de urine en 27% in de feces. De eliminatiekinetiek van enalapriilaat is bifasisch, met een initiële fase die de nierfiltratie weerspiegelt (eliminatiehalfwaardetijd van 2 tot 6 uur) en een daaropvolgende verlengde fase (terminale eliminatiehalfwaardetijd van 36 uur) die verondersteld wordt te duiden op geneesmiddelen-equilibratie vanuit ACE-enzymbindingsplaatsen.

Na 3 of 4 doses enalapril worden *steady-state* concentraties van enalapriilaat bereikt. De belangrijkste bestanddelen in urine zijn enalapriilaat, goed voor ongeveer 40% van de dosis, en intact enalapril (ongeveer 20%). De eliminatiehalfwaardetijd voor enalapril uit AQUMELDI bij volwassenen was 0,77 uur (SD 0,11 uur) en de orale klaring (CL/F) 87,54 l/uur (SD 33,45 l/uur).

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

De blootstelling aan enalapril en enalapriilaat is verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de *steady-state* AUC van enalapriilaat na toediening van 5 mg eenmaal daags ongeveer twee keer zo hoog als bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \leq 30 ml/min) was de AUC ongeveer 8 keer zo hoog. De effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat na meerdere doses enalapriilmaleaat wordt verlengd en de tijd tot *steady state* wordt vertraagd bij deze mate van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene bloedsomloop worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

Borstvoeding

Na een eenmalige orale dosis van 20 mg bij vijf post-partumvrouwen was de gemiddelde piekconcentratie enalapril in de moedermelk 4 tot 6 uur na toediening 1,7 $\mu\text{g/l}$ (bereik van 0,54 tot 5,9 $\mu\text{g/l}$). De gemiddelde piekconcentratie enalapriilaat bedroeg 1,7 $\mu\text{g/l}$ (bereik 1,2 tot 2,3 $\mu\text{g/l}$); pieken deden zich voor op verschillende tijdstippen in de periode van 24 uur. Op basis van de gegevens over de piekconcentratie in de moedermelk zou de geschatte maximale inname van een zuigeling die uitsluitend borstvoeding krijgt, ongeveer 0,16% van de voor het gewicht van de moeder gecorrigeerde dosis bedragen.

Een vrouw die al gedurende 11 maanden dagelijks oraal enalapril 10 mg had ingenomen, had 4 uur na een dosis een piekconcentratie enalapril van 2 $\mu\text{g/l}$ in de moedermelk en ongeveer 9 uur na de dosis een piekconcentratie enalapriilaat van 0,75 $\mu\text{g/l}$. De totale hoeveelheid enalapril en enalapriilaat gemeten in de moedermelk gedurende de periode van 24 uur was respectievelijk 1,44 $\mu\text{g/l}$ en 0,63 $\mu\text{g/l}$ melk.

De concentraties enalapriilaat in de moedermelk waren 4 uur na een enkelvoudige dosis van 5 mg enalapril bij één moeder en na een dosis van 10 mg bij twee moeders niet waarneembaar ($< 0,2 \mu\text{g/l}$); de waarden voor enalapril werden niet bepaald.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen met DCM waren de voor dosis en gewicht genormaliseerde maximale plasmaconcentraties (C_{max}) 203 ng/ml/mg \times kg voor enalapril en 155 ng/ml/mg \times kg voor enalapriilaat, met hoge variatiecoëfficiënten van 73% voor enalapril en 61% voor enalapriilaat. De tijd tot maximale plasmaconcentraties (T_{max}) waren 1,7 uur voor enalapril en 4,6 uur voor enalapriilaat na toediening van een orodispergeerbare tablet enalapril. Bij kinderen met AHA's waren de voor dosis en gewicht genormaliseerde maximale plasmaconcentraties (C_{max}) 274 ng/ml/mg \times kg voor enalapril en 178 ng/ml/mg \times kg voor enalapriilaat, met hoge variatiecoëfficiënten van 58% voor enalapril en 82%

voor enalapriilaat. De maximale plasmaconcentraties (T_{max}) waren 1,8 uur voor enalapril en 6,3 uur voor enalapriilaat na toediening van een orodispergeerbare tablet enalapril.

Dankzij gegevens uit klinische onderzoeken onder kinderen met hartfalen die AQUMELDI toegediend kregen, kunnen de farmacokinetische parameters bij kinderen met DCM worden vergeleken met de parameters bij kinderen met AHA's bij patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 6 jaar (zie onderstaande tabel). In deze leeftijdsgroep vertoonden DCM-patiënten een 50% lagere blootstelling (AUC) aan enalapril dan AHA-patiënten. Het metabolisme van de actieve metaboliet enalapriilaat was echter hetzelfde voor beide groepen. De tijd die nodig was om maximale concentraties T_{max} van enalapril te bereiken, was vergelijkbaar.

		Enalapril	Enalapriilaat	Enalapril	Enalapriilaat	Enalapril	Enalapriilaat
	n	AUC _{tau, ss} , genormaliseerd (ng/ml·u/mg·kg)		C _{max, ss} , genormaliseerd (ng/ml/mg·kg)		t-max of t _{max, ss} (uur)	
DCM 1 maand tot 6 jaar	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)
AHA 1 maand tot 6 jaar	60	785,1	1.166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DCM vs. AHA		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) voor enalapril uit AQUMELDI bij kinderen was 1,67 uur en voor enalapriilaat 21,66 uur.

Hoewel er geen gepubliceerde resultaten beschikbaar zijn waarin de farmacokinetiek van enalapril bij kinderen met nierinsufficiëntie wordt beschreven, zal een verminderde nierfunctie naar verwachting leiden tot verhoogde concentraties enalapril en enalapriilaat, aangezien het geneesmiddel en de actieve metaboliet ervan voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden. Daarom moet de dosis enalapril dienovereenkomstig worden aangepast en moet de nierfunctie worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Onderzoeken naar reproductietoxiciteit wijzen erop dat enalapril geen invloed heeft op de vruchtbaarheid en het voortplantingsvermogen van ratten en niet teratogeen is. In een onderzoek waarin wijfjesratten vóór de paring en gedurende de dracht enalapril kregen, werd een verhoogde incidentie van sterfte bij de jongen tijdens de lactatie waargenomen. Er is aangetoond dat de verbinding de placenta passeert en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is aangetoond dat remmers voor het angiotensineconverterend enzym als klasse foetotoxisch zijn (d.w.z. letsel bij de foetus en/of overlijden van de foetus veroorzaken) bij toediening tijdens het tweede of derde trimester.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Crospovidon
Poly(vinylacetaat)
Povidon
Natriumlaurylsulfaat
Natriumstearylumaraat

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening binnen 100 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid met een dop van polypropyleen (voorzien van een kindveilige, verzegelde sluiting en een geïntegreerd droogmiddel van silica) en één maatschep om de tabletten mee uit de fles te halen.

AQUMELDI wordt geleverd in flessen van 50, 100 of 200 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De eerste keer dat de fles wordt geopend, moet de verzegeling worden verbroken:

- Houd de fles met één hand stevig vast.
- Druk met de andere hand de dop stevig omlaag en draai tegelijkertijd de dop linksom.
- Blijf draaien tot de verzegeling is verbroken.

Gezien het kleine formaat van de orodispergeerbare tabletten bevat de verpakking een maatschep om de tabletten gemakkelijker uit de fles te halen. Vermijd zoveel mogelijk om de tabletten met uw handen aan te raken.

Toediening van doses < 0,25 mg

Wanneer de aanvangsdosis minder dan 0,25 mg bedraagt, kan een lagere dosis worden gecreëerd door één tablet van 0,25 mg in een doseerspuit van 10 ml voor orale toediening te plaatsen, kraanwater toe te voegen tot de maatstreep van 10 ml, de spuit gedurende 3 minuten heen en weer te rollen totdat de tablet volledig is gedispergeerd, en het vereiste volume aan de patiënt toe te dienen (1 ml bevat dan 0,025 mg enalapril en 4 ml bevat dan 0,1 mg enalapril). Bij kinderen jonger dan 6 maanden moet steriel water worden gebruikt. Na volledige dispersie van de orodispergeerbare tablet in de doseerspuit voor orale toediening moet het benodigde volume onmiddellijk worden gebruikt.

Toediening via een enterale sonde

Bij sommige patiënten kan toediening via een enterale voedingssonde nodig zijn. AQUMELDI dispergeert snel in kraanwater en kan na dispersie worden toegediend. Bij kinderen jonger dan 6 maanden moet steriel water worden gebruikt. AQUMELDI mag alleen in water worden gedispergeerd door het gedurende 3 minuten in een spuit heen en weer te rollen of te mengen. Er kunnen maximaal vier orodispergeerbare tabletten tegelijk in 1 ml worden gedispergeerd. Als het kind het geneesmiddel via een voedingssonde krijgt, spoel de sonde dan met ten minste 3 ml water nadat u het geneesmiddel heeft toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aqumeldi 0,25 mg orodispergeerbare tabletten
enalaprilmaleaat
Voor kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat 0,25 mg enalaprilmaleaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Orodispergeerbare tabletten

Eén fles met 50 orodispergeerbare tabletten
Eén fles met 100 orodispergeerbare tabletten
Eén fles met 200 orodispergeerbare tabletten
Eén maatschap

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na eerste opening binnen 100 dagen gebruiken.
Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AQUMELDI 0,25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aqumeldi 0,25 mg orodispergeerbare tabletten
enalaprilmaleaat
Voor kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat 0,25 mg enalaprilmaleaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Orodispergeerbare tabletten

50 orodispergeerbare tabletten
100 orodispergeerbare tabletten
200 orodispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na eerste opening binnen 100 dagen gebruiken.
Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE****17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE****18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Aqumeldi 0,25 mg orodispergeerbare tabletten enalaprilmaleaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker of de arts of apotheker van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of uw kind.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker of de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Aqumeldi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Aqumeldi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Aqumeldi bevat de werkzame stof enalaprilmaleaat.

Het wordt gebruikt bij kinderen en jongeren vanaf de geboorte tot en met 17 jaar voor de behandeling van hartfalen (het hart kan niet voldoende bloed door het lichaam pompen).

Enalaprilmaleaat behoort tot een groep geneesmiddelen die remmers voor het angiotensineconverterend enzym (ACE-remmers) worden genoemd. Deze middelen voorkomen dat dit enzym (eiwit) in het lichaam het hormoon angiotensine II vormt. Angiotensine II vernauwt de bloedvaten, en kan zo hoge bloeddruk veroorzaken., Hierdoor moet het hart harder werken om het bloed door het lichaam te pompen. Angiotensine II zorgt ook voor de vrijgifte van hormonen, zoals aldosteron. Deze hormonen veroorzaken vochtophoping en verhogen zo de bloeddruk.

Door de vorming van angiotensine II te blokkeren, wijzigt Aqumeldi het hormoonstelsel dat de bloeddruk en de vochtbalans in het lichaam beïnvloedt. Dit helpt de bloeddruk te verlagen en verhoogt de toevoer van bloed en zuurstof naar het hart. Het geneesmiddel begint gewoonlijk binnen een uur te werken, maar het kan nodig zijn de behandeling een aantal weken voort te zetten voordat de toestand van de patiënt verbetert.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent of uw kind is allergisch voor andere ACE-remmers (zoals captopril, lisinopril of ramipril). ACE-remmers worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk of hartfalen.
- U of uw kind heeft ooit een reactie gehad die angio-oedeem wordt genoemd bij gebruik van een andere ACE-remmer, of angio-oedeem waarbij de oorzaak niet bekend was of erfelijk was. Angio-oedeem is een snel opkomende zwelling onder de huid in gebieden zoals het gezicht, de keel, de armen en de benen, die levensbedreigend kan zijn als de zwelling van de keel de luchtwegen blokkeert.
- U bent of uw kind is meer dan 3 maanden zwanger. Het is ook beter om het gebruik van Aquumeldi tijdens de vroege zwangerschap te vermijden (zie rubriek 2 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').
- U of uw kind heeft diabetes of een verminderde nierfunctie en wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat (zie rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- U of uw kind gebruikt momenteel sacubitril/valsartan of heeft dat gedaan. Het gebruik van deze geneesmiddelen – bestemd voor de behandeling van een type langdurig (chronisch) hartfalen – verhoogt het risico op angio-oedeem. Wacht ten minste 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan voordat u of uw kind Aquumeldi inneemt.
- U of uw kind heeft een ernstige nierziekte.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts of apotheker of de arts of apotheker van uw kind voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u of uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in onderstaande gevallen contact op met de arts voordat u of uw kind dit middel gebruikt:

- U of uw kind heeft een hartprobleem dat obstructie van de linkerventrikelklep, obstructie van het uitstroomkanaal of cardiogene shock wordt genoemd;
- U of uw kind heeft een aandoening aan de bloedvaten in de hersenen (bijv. stenose, trombose, embolie, hemorrhagie);
- U of uw kind heeft een collageenvaatziekte (deze aandoeningen veroorzaken langdurige ontsteking in bindweefsels, d.w.z. weefsels die uw botten, spieren en ligamenten bij elkaar houden);
- U of uw kind wordt behandeld met immunosuppressiva (geneesmiddelen om de immuunrespons van het lichaam te verlagen), allopurinol (om de urinezuurspiegel te verlagen) of procaïnamide (om hartritmestoornissen te behandelen). In deze gevallen kan enalapril leiden tot een hoger risico op neutropenie (een laag aantal neutrofielen, een type witte bloedcel dat infecties bestrijdt), agranulocytose (zeer lage concentraties van granulocyten, een type witte bloedcel dat belangrijk is voor de bestrijding van infectie), trombocytopenie (een laag aantal bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken) en bloedarmoede (een lage concentratie rode bloedcellen die vermoeidheid en een bleke huid kan veroorzaken) (zie rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?');
- U of uw kind heeft ooit een allergische reactie gehad op ACE-remmers, met zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of de keel waardoor slikken of ademen moeilijk wordt (angio-oedeem). Tijdens de behandeling met Aquumeldi kan op ieder moment angio-oedeem optreden. Als er klachten zijn, moet het gebruik van Aquumeldi worden stopgezet en moet onmiddellijk contact worden opgenomen met een arts. U moet weten dat zwarte patiënten een verhoogd risico lopen op dit soort reacties op ACE-remmers (geneesmiddelen die werken zoals Aquumeldi). Het risico op angio-oedeem kan verhoogd zijn bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?');
- U of uw kind heeft een nierprobleem (waaronder niertransplantatie), diabetes, dehydratie, plotselinge verergering van hartfalen of zuurophoping in het lichaam, of gebruikt een van de

volgende geneesmiddelen: diuretica (plastabletten) die de hoeveelheid kalium in het bloed handhaven (zoals spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), vervangingsmiddelen die kalium bevatten of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de kaliumspiegel in het bloed verhogen (zoals heparine, trimethoprim of cotrimoxazol). Deze situaties kunnen zorgen voor hoge kaliumspiegels in het bloed (hyperkaliëmie), wat kan leiden tot vermoeidheid, spierzwakte, misselijkheid en hartritmestoornissen. Het kan zijn dat uw arts of de arts van uw kind de dosis Aquameldi moet aanpassen of de hoeveelheid kalium in het bloed regelmatig moet controleren (zie rubriek 2 ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’);

- U of uw kind heeft een probleem met de slagaders van de nieren; dit kan namelijk het risico op een lage bloeddruk of een gebrekkige werking van de nieren vergroten;
- U of uw kind heeft kort geleden overmatig moeten overgeven of ernstige diarree gehad;
- U of uw kind heeft diabetes. Het bloed moet worden gecontroleerd op lage bloedglucosespiegels, vooral tijdens de eerste maand van de behandeling. De hoeveelheid kalium in het bloed kan ook hoger zijn;
- U of uw kind krijgt dialyse,. De dosis Aquameldi moet dan mogelijk moet worden gewijzigd;
- U of uw kind heeft een lage bloeddruk (mogelijk gepaard gaand met flauwvallen of duizeligheid, vooral bij het rechtop gaan staan);
- U of uw kind gebruikt een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk: angiotensine II-receptorblokkers (ook wel sartanen genoemd, bijv. valsartan, telmisartan, irbesartan); deze middelen kunnen het risico op een lage bloeddruk, een hoog kaliumgehalte in het bloed en nierproblemen verhogen (zie rubriek 2 ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’);
- Uw kind is jonger dan 1 maand en heeft een leverprobleem of geelzucht (gele verkleuring van de huid en het oogwit);
- Uw kind is jonger dan 1 maand; zeer jonge kinderen lopen namelijk meer risico op problemen met een lage bloeddruk, nierproblemen en een hoog kaliumgehalte in het bloed.

Het is mogelijk dat uw arts de nierfunctie, de bloeddruk en de concentratie elektrolyten (bijv. kalium) in het bloed bij u of bij uw kind regelmatig controleert.

Twijfelt u of een van de bovenstaande punten op u of uw kind van toepassing is? Neem dan contact op met de arts of apotheker voordat u of uw kind Aquameldi gebruikt.

Staat u of uw kind op het punt een medische ingreep te ondergaan?

Vertel de arts dat u of uw kind Aquameldi gebruikt als u of uw kind op het punt staat een van de volgende ingrepen te ondergaan:

- een operatie of behandeling met een verdovingsmiddel (anestheticum) (zelfs bij de tandarts);
- een desensibilisatiekuur ter behandeling van allergie, bijvoorbeeld met bijen- of wespengif (hymenopteragif);
- een behandeling om cholesterol uit het bloed te verwijderen (LDL-afereze).

Als een van de bovenstaande punten van toepassing is, vertel dat dan vóór de ingreep aan uw arts of tandarts of de arts of tandarts van uw kind.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Aquameldi nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker of de arts of apotheker van uw kind, zelfs in het geval van geneesmiddelen waarvoor u of uw kind geen voorschrift nodig heeft. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen. Het kan zijn dat de arts de dosis moet aanpassen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen.

Het gebruik van Aquameldi in combinatie met de volgende geneesmiddelen kan van invloed zijn op de manier waarop Aquameldi of de hieronder genoemde geneesmiddelen werken of het risico op bijwerkingen verhogen:

- **antihypertensiva**, geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen (hieronder worden verschillende soorten vermeld):
 - angiotensine II-receptorblokkers, soms ook sartanen genoemd (bijv. losartan, valsartan),
 - aliskiren,
 - bètablokkers (bijv. atenolol, propranolol),
 - diuretica (plaspillen - geneesmiddelen die de urineproductie verhogen) (bijv. furosemide, chloorthiazide),
 - vasodilatoren (geneesmiddelen die de bloedvaten openen (verwijden)) (bijv. nitroglycerine, isosorbidedimonittraat),
 - neprilysineremmers (bijv. sacubitril, racecadotril);het risico op angio-oedeem (zwellings van het gezicht, de lippen, de tong of de keel waardoor slikken of ademen moeilijk wordt) kan groter worden bij gebruik van deze geneesmiddelen (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?’);
- **kaliumhoudende geneesmiddelen**, geneesmiddelen die het kaliumgehalte in het bloed verhogen en ervoor kunnen zorgen dat er te veel kalium is (hieronder worden verschillende soorten vermeld):
 - kaliumsupplementen en zoutvervangers,
 - kaliumsparende diuretica (geneesmiddelen die de urineproductie verhogen) (bijv. spironolacton, amiloride),
 - antibiotica, gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties (bijv. trimethoprim en cotrimoxazol),
 - heparine, gebruikt om bloed te verdunnen en bloedpropjes te voorkomen;
- **lithium**, een geneesmiddel voor de behandeling van depressie;
- **tricyclische antidepressiva**, gebruikt voor de behandeling van depressie (bijv. amitriptyline);
- **antipsychotica**, geneesmiddelen voor de behandeling van problemen met de geestelijke gezondheid;
- **geneesmiddelen tegen hoesten en verkoudheid en geneesmiddelen voor gewichtsverlies** (bijv. pseudo-efedrine, amfetamine);
- **goud**, gebruikt voor de behandeling van pijn of artritis;
- **antidiabetica, waaronder insuline en vildagliptine**, die worden gebruikt om de bloedsuiker te verlagen;
- **niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's)**, geneesmiddelen om ontsteking te verminderen en pijn te verlichten (hieronder worden verschillende soorten vermeld):
 - selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers) (bijv. ibuprofen),
 - acetylsalicylzuur (aspirine);
- **geneesmiddelen tegen transplantataafstoting**, gebruikt ter voorkoming van de afstoting van getransplanteerde organen (bijv. ciclosporine, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Twijfelt u of een van de bovenstaande punten op u of uw kind van toepassing is? Neem dan contact op met de arts of apotheker voordat u of uw kind Aquameldi gebruikt.

Waarop moet u of uw kind letten met eten, drinken en alcohol?

U of uw kind mag tijdens het gebruik van Aquameldi geen alcohol drinken. Alcohol kan ertoe leiden dat de bloeddruk te ver daalt en u of uw kind last krijgt van duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

U moet het aan uw arts vertellen als u denkt dat u zwanger bent of uw kind zwanger is (of kan raken). De arts zal u of uw kind gewoonlijk adviseren te stoppen met het gebruik van Aquameldi voordat u of uw kind zwanger wordt of zodra de zwangerschap bekend is, en zal adviseren in plaats van Aquameldi een ander geneesmiddel te gebruiken.

Aqumeldi wordt niet aanbevolen tijdens de vroege zwangerschap en mag niet worden ingenomen wanneer de zwangerschap meer dan 3 maanden gevorderd is, aangezien het middel ernstige schade kan toebrengen aan de baby in de buik indien het na de derde maand van de zwangerschap wordt gebruikt (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?’).

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u tijdens de behandeling en tot 1 week na de behandeling effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of op het punt staat met borstvoeding te beginnen en bespreek of u met de borstvoeding moet stoppen of de behandeling met Aqumeldi moet stopzetten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Aqumeldi kan u of uw kind slaperig maken of de concentratie en coördinatie beïnvloeden. Dit kan gevolgen hebben voor de uitvoering van geïmplementeerde vaardigheden zoals een voertuig besturen, fietsen of machines gebruiken.

Aqumeldi bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker of de arts of apotheker van uw kind dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts of apotheker.

Uw arts of de arts van uw kind zal advies geven over de juiste dosis, die afhankelijk is van uw gewicht of dat van uw kind en van de reactie op de behandeling.

- De aanbevolen startdosis is maximaal 2 mg als een enkele dosis.
- De aanbevolen onderhoudsdosis is 1 mg tot 20 mg eenmaal per dag.

De arts van uw kind zal u adviseren wanneer de dosis moet worden verhoogd op basis van de bloeddruk, de kaliumspiegel in het bloed en de nierfunctie bij uw kind.

Instructies voor gebruik

Lees deze instructies zorgvuldig voordat u de smelttablet(ten) gebruikt.

Aqumeldi mag alleen via de mond worden ingenomen. Het is een orodispergeerbare tablet. Dit betekent dat de tablet in de mond of in water smelt. De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

1. De tabletten zijn erg klein. Gebruik daarom de in de verpakking meegeleverde maatschep om het nodige aantal smelttabletten uit de fles te halen. Vermijd zoveel mogelijk om de tabletten met uw handen aan te raken.
2. Plaats de smelttablet(ten) op de tong of in de ruimte tussen het tandvlees en de wang (buccale holte) en laat de tablet(ten) smelten.
3. U mag de smelttabletten niet verkrummelen.

Als de door de arts voorgeschreven dosis minder dan 0,25 mg is, kunt u deze hoeveelheid als volgt voorbereiden:

1. Plaats één smelttablet van 0,25 mg in een doseerspuit van 10 ml voor orale toediening (in de mond).
2. Trek 10 ml vers kraanwater in de spuit (tot de maatstreep van 10 ml) op. Bij kinderen jonger dan 6 maanden moet steriel water worden gebruikt.

3. Rol de spuit gedurende 3 minuten voorzichtig heen en weer totdat de smelttablet volledig is gesmolten.
4. Dit geeft een concentratie van 0,025 mg/ml enalaprilmaleaat.
5. 1 ml van de verkregen oplossing bevat 0,025 mg enalapril; 4 ml bevat 0,1 mg enalapril.
6. De benodigde oplossing moet vervolgens onmiddellijk worden gegeven aan de patiënt; bewaar de oplossing niet in de doseerspuit.

Als u of uw kind het geneesmiddel via een voedingssonde krijgt toegediend, moet de volgende procedure worden gevolgd:

1. Verwijder de zuiger uit de spuit die u voor de voedingssonde gebruikt (spuit niet meegeleverd) en plaats het benodigde aantal smelttabletten in de cilinder van de spuit.

Opmerking: Er kunnen maximaal vier smelttabletten tegelijk in 1 ml worden opgelost. Om de aanbevolen dosis te verkrijgen, moet onderstaande procedure mogelijk worden herhaald.



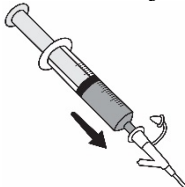
2. Plaats de zuiger weer in de spuit en trek 1 ml vers kraanwater in de spuit op. Bij kinderen jonger dan 6 maanden moet steriel water worden gebruikt.



3. Plaats de dop op de spuit en rol de spuit gedurende 3 minuten heen en weer of meng gedurende 3 minuten totdat de smelttabletten opgelost zijn.



4. Verwijder de dop en dien de dosis toe via de voedingssonde.



5. Spoel, na toediening van het geneesmiddel, de voedingssonde met ten minste 3 ml water door.

De oplossing moet onmiddellijk aan u of uw kind worden toegediend. Niet bewaren.

Standaard voedingssondes (van polyurethaan, polyvinylchloride en siliconen) zijn geschikt bevonden voor gebruik met dit geneesmiddel.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Gebruik niet meer geneesmiddel dan uw arts of de arts van uw kind heeft aangegeven. Als u of uw kind meer tabletten heeft ingenomen dan de arts heeft voorgeschreven, neem dan onmiddellijk contact op met de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis of een arts. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

De meest voorkomende klachten en verschijnselen van overdosering zijn een daling van de bloeddruk (mogelijke verschijnselen hiervan zijn duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd) en bijna volledige bewusteloosheid (stupor). Andere klachten zijn onder meer een krachtige en snelle hartslag, snelle pols, angst, hoesten, nierfalen en snelle ademhaling.

Bent u vergeten of is uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Als u of uw kind vergeet Aquameldi in te nemen, sla dan de gemiste dosis over.

Neem de volgende dosis zoals gebruikelijk.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u of uw kind stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het gebruik van Aquameldi tenzij uw arts of de arts van uw kind zegt dat u dit moet doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige of de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij volwassen patiënten. Als een van deze bijwerkingen bij u of uw kind optreedt, stop dan met het gebruik van het geneesmiddel en roep onmiddellijk medische hulp in:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- zwelling van de lippen, ogen, mond of keel, wat het moeilijk kan maken om te ademen of te slikken (angio-oedeem)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- bloedstoornissen, waaronder veranderingen in de bloedwaarden zoals een lager aantal witte en rode bloedcellen, een lager hemoglobinegehalte, een lager aantal bloedplaatjes
- hartaanval (mogelijk als gevolg van een zeer lage bloeddruk bij bepaalde patiënten met een hoog risico, waaronder patiënten met problemen met de bloeddorstrooming van het hart of de hersenen)
- beroerte (mogelijk als gevolg van een zeer lage bloeddruk bij patiënten met een hoog risico)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- bloedstoornissen (beenmergdepressie), waaronder veranderingen in de bloedwaarden zoals een lager aantal witte bloedcellen (neutropenie), een lager aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), een lager hemoglobinegehalte, lagere hematocrietwaarden, pancytopenie, agranulocytose
- ernstige huidreacties met roodheid en schilfering van de huid, blaarvorming of open zweren (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse)
- plotselinge, onverwachte huiduitslag of branderig gevoel, rode of loslatende huid
- het beenmerg stopt met het aanmaken van nieuwe bloedcellen met vermoeidheid, een afgenomen vermogen om infecties te bestrijden en ongecontroleerde bloedingen als gevolg (aplastische anemie)
- ontsteking van de lever, leverziekte, verhoogde leverenzymwaarden of bilirubine (gemeten in tests), geelzucht (gele verkleuring van de huid en/of de ogen)

Bijwerkingen waargenomen bij kinderen die Aqumeldi gebruiken voor hartfalen:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- duizeligheid, lage bloeddruk (houdingsafhankelijke duizeligheid)
- hoesten
- misselijkheid (overgeven)
- hoge kaliumgehalten (hyperkaliëmie), zoals gemeten in het bloed
- lichte toenames van de concentratie van het eiwit albumine in de urine (microalbuminurie)

U of uw kind kan zich duizelig voelen bij aanvang van de behandeling met Aqumeldi. Dit wordt veroorzaakt door een daling van de bloeddruk. Als dit gebeurt, helpt het als u of uw kind gaat liggen. Neem contact op met uw arts of met de arts van uw kind.

Andere mogelijke bijwerkingen waargenomen bij volwassenen die enalapril gebruiken:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- duizeligheid
- zwak gevoel (asthenie)
- misselijkheid
- wazig zien
- hoesten

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- buikpijn
- overgeven
- huiduitslag
- hoofdpijn
- flauwvallen (syncope)
- lage bloeddruk
- veranderingen in het hartritme
- snelle hartslag
- angina
- pijn op de borst
- vermoeidheid
- depressie
- verhoogde kaliumspiegel (hyperkaliëmie), zoals gemeten bij bloedonderzoek
- verhoogde creatininespiegels (verhoogde serumcreatine), zoals gemeten bij bloedonderzoek
- abnormaal verlies van albumine in de urine (microalbuminurie), zoals gemeten in urinetests
- veranderde smaakzin
- kortademigheid (dyspneu)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed (indigestie)
- verstopping
- verminderde eetlust (anorexie)
- trage beweging van voedsel door het darmkanaal
- ontsteking van de alveesklier
- geïrriteerde maag (maagirritatie)
- droge mond
- zweer
- verminderde nierfunctie
- nierfalen
- loopneus
- heesheid
- keelpijn
- snelle of onregelmatige hartslag (hartkloppingen)

- overmatige afbraak van rode bloedcellen met vermoeidheid en een bleke huid als gevolg (hemolytische anemie)
- verwardheid
- slaapproblemen
- slaperigheid
- zenuwachtigheid
- prikkelend gevoel of gevoelloosheid van de huid
- draaierig gevoel (vertigo)
- oorsuizen (tinnitus)
- astma
- met astma gepaard gaand beklemd gevoel op de borst (bronchospasme)
- verhoogde transpiratie
- jeuk
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos)
- haaruitval
- spierkrampen
- rood worden
- lage bloeddruk bij het rechtop gaan staan (houdingsafhankelijke hypotensie)
- algeheel gevoel van onwelzijn (malaise)
- koorts
- erectiestoornis (impotentie)
- hoog eiwitgehalte in de urine (zoals gemeten in een onderzoek)
- laag bloedsuikergehalte
- laag natriumgehalte (hyponatriëmie), zoals gemeten in het bloed
- hoog bloedureum, zoals gemeten in het bloed

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- kleine met vocht gevulde blaasjes op de huid (pemfigus)
- leverfalen
- cholestase (problemen met de galstroom)
- verhoogde leverenzymwaarden
- het fenomeen van Raynaud, waarbij de handen en voeten zeer koud en bleek kunnen worden als gevolg van een lage bloeddoorstroming
- auto-immuunziekten
- vreemde dromen
- slaapproblemen
- ophoping van vocht of andere stoffen in de longen (zoals waargenomen op röntgenopnamen)
- ontsteking van de neus
- ontsteking van de longen veroorzaakt door de ophoping van bloedcellen, met ademhalingsproblemen als gevolg (eosinofiele pneumonie)
- ontsteking van de mond (stomatitis)
- ontsteking van de tong (glossitis)
- zweren in de mond (afteuze ulceratie)
- kleinere hoeveelheid geproduceerde urine
- huidaandoening als gevolg van een allergische reactie of infectie (erythema multiforme)
- vergrote borsten bij mannen
- opgezwollen klieren in hals, oksel of lies
- zwelling van de handen, voeten of enkels

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- zwelling in de darmen (intestinaal angio-oedeem)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- overproductie van het antidiuretisch hormoon, een hormoon dat de nieren helpt om de hoeveelheid water die het lichaam via de urine verliest te beheersen, wat leidt tot vochtophoping, met zwakte, vermoeidheid of verwardheid tot gevolg (SIADH)

- ernstige huidreacties. Er is een complex van klachten dat is gemeld en dat enkele of alle van de volgende klachten kan omvatten: koorts, ontsteking van de bloedvaten (serositis/vasculitis), spierpijn (myalgie/myositis), gewrichtspijn (artralgie/artritis). Er kunnen huiduitslag, gevoeligheid voor zonlicht en uv-straling of andere huidverschijnselen optreden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige of de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na EXP. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enalaprilmaleaat.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn: mannitol (E421), crospovidon, poly(vinylacetaat), povidon, natriumlaurylsulfaat (zie rubriek 2 'Aqumeldi bevat natrium'), natriumstearylfumaraat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide.

Hoe ziet Aqumeldi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Aqumeldi 0,25 mg smelttabletten zijn witte, bolronde (biconvexe) tabletten met een diameter van 2 mm.

Ze worden geleverd in een plastic fles met een kindveilige, verzegelde plastic dop in een kartonnen doos. Elke doos bevat één fles en één blauwe maatschep.

Er zijn verpakkingen verkrijgbaar met 50, 100 of 200 smelttabletten per fles. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De eerste keer dat u de fles opent, moet u de verzegeling verbreken:

- Houd de fles met één hand stevig vast.
- Druk met de andere hand de dop stevig omlaag en draai de dop linksom.
- Blijf draaien tot de verzegeling is verbroken.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.
