

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AQUMELDI 0,25 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 0,25 mg de maléate d'énalapril.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

Comprimés orodispersibles blancs, ronds, biconvexes, de 2 mm de diamètre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AQUMELDI est indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chez l'enfant, de la naissance à moins de 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

AQUMELDI doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des enfants atteints d'insuffisance cardiaque.

Posologie

Dose initiale/dose d'essai

0,01 à 0,04 mg/kg (max. 2 mg) (dose initiale unique).

- Avant d'administrer une dose d'essai, il convient de vérifier la pression artérielle (PA) et la fonction rénale. Si la PA est inférieure au 5^e percentile ou si la créatinine est supérieure à la limite normale par rapport à l'âge, l'énalapril ne doit pas être administré.
- La dose d'essai doit se situer à la limite inférieure de l'intervalle de doses chez les patients peu stables et chez les nourrissons âgés de moins de 30 jours.
- La pression artérielle doit être surveillée à intervalles réguliers pendant une à deux heures après la dose initiale. Si la PA systolique est inférieure au 5^e percentile, l'énalapril doit être arrêté sous surveillance clinique étroite.

Dose cible/dose d'entretien

0,15 à 0,3 mg/kg (max. 20 mg) par jour, en une ou deux doses par jour, et débuté huit heures après la dose d'essai.

La posologie doit être adaptée en fonction de la pression artérielle, de la créatinine sérique et de la réponse du patient au dosage du potassium.

- Si la pression artérielle systolique (PAS) est supérieure ou égale au 5^e percentile et si la créatinine sérique n'est pas supérieure à 1,5 fois la valeur de référence, il convient d'envisager une augmentation de la dose d'énalapril.
- Si la PAS est inférieure au 5^e percentile et la créatinine sérique est supérieure à 2 fois la valeur de référence, l'énalapril doit être arrêté.

- Si la PAS est inférieure au 5^e percentile et la créatinine sérique est comprise entre 1,5 et 2 fois la valeur de référence, la dose d'énalapril doit être diminuée.
- Si la PAS est supérieure au 5^e percentile et la créatinine sérique est supérieure à 2 fois la valeur de référence, la dose d'énalapril doit être diminuée.
- Si la PAS est supérieure ou égale au 5^e percentile et la créatinine sérique est comprise entre 1,5 et 2 fois la valeur de référence, l'énalapril doit être maintenu à la même dose.

À n'importe quel stade, si le potassium est $\geq 5,5$ mmol/L, il convient d'interrompre le traitement par l'énalapril. Une fois l'hyperkaliémie résolue, il convient de reprendre l'énalapril à un niveau de dose identique ou inférieur. En cas de récurrence de l'hyperkaliémie, il convient de répéter ce qui précède et de recommencer à un niveau inférieur. Si le potassium est supérieur à 5,5 mmol/L à plusieurs reprises, malgré de multiples diminutions de doses, il convient d'arrêter l'énalapril.

En cas d'oubli d'une dose d'AQUMELDI, la dose suivante doit être administrée comme d'habitude. Ne donnez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant une fonction rénale altérée (voir rubriques 4.3 et 4.4) :

- L'énalapril est contre-indiqué chez les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire (TFG) inférieur à 30 mL/min/1,73 m² (voir rubrique 4.3).
- TFG ≥ 50 mL/min/1,73 m² : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
- TFG ≥ 30 -< 50 mL/min/1,73 m² : commencer par 50 % de la dose initiale et un intervalle de 12 heures avec la prochaine dose.
- Pour les patients en dialyse : commencer par 25 % de la dose initiale et un intervalle de 12 heures avec la prochaine dose.

La dose doit être augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée en fonction de l'effet. En fonction de l'état clinique du patient, les concentrations de créatinine et de potassium doivent être vérifiées dans les deux semaines suivant le début du traitement, puis au moins une fois par an.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible pour le traitement des enfants atteints d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire, mais chez ces enfants, le traitement par énalapril doit être effectué sous étroite surveillance. Le traitement des enfants de moins d'un mois présentant une insuffisance hépatique n'est pas recommandé (voir rubrique 4.4).

Enfants âgés de moins de 30 jours

Le traitement des nourrissons âgés de moins de 30 jours doit être effectué sous étroite surveillance, notamment de la pression artérielle, des taux sériques de potassium et de la fonction rénale.

Mode d'administration

À utiliser par voie orale uniquement. Placer sur la langue ou dans la cavité buccale et laisser le comprimé se désagréger.

AQUMELDI peut être pris avec ou sans repas.

Pour les instructions relatives à l'administration de doses initiales < 0,25 mg et en cas d'administration par sonde d'alimentation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).
- Antécédents d'angio-œdème lié à la prise d'un par IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'utilisation concomitante d'AQUMELDI et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Association avec le sacubitril/valsartan (un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine) en raison du risque accru d'angio-œdème. AQUMELDI ne doit pas être administré dans les 36 heures suivant le remplacement du traitement par le sacubitril/valsartan ou le remplacement du sacubitril/valsartan par un autre traitement (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Enfants atteints d'insuffisance rénale sévère (TFG < 30 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Ils sont plus fréquents en cas d'insuffisance cardiaque sévère (définie par l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, la présence d'hyponatrémie ou d'insuffisance rénale fonctionnelle). Le traitement doit alors être instauré sous surveillance médicale et les patients doivent être étroitement surveillés chaque fois que la dose d'AQUMELDI et/ou de diurétiques est ajustée. Ces précautions peuvent s'appliquer également aux patients présentant une pathologie ischémique cardiaque ou cérébro-vasculaire, chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Chez certains patients insuffisants cardiaques présentant une pression artérielle normale ou faible, AQUMELDI peut provoquer une baisse supplémentaire de la pression artérielle. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas un motif d'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou d'AQUMELDI peuvent être nécessaires.

En cas de survenue d'une hypotension, le patient doit être mis en position allongée et recevoir, si nécessaire, une perfusion intraveineuse de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). La survenue d'une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement; il peut généralement être poursuivi sans difficulté après correction de la volémie et normalisation de la pression artérielle.

Sténose valvulaire aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec tous les vasodilatateurs, les IEC doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant un rétrécissement valvulaire du ventricule gauche ou un obstacle à l'éjection et doivent être évités en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamique significative.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec l'énalapril et surtout chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale, lorsqu'elle est associée à un traitement avec l'énalapril, est habituellement réversible (voir rubrique 4.8).

Certains patients hypertendus, sans altération rénale préexistante apparente, ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque l'énalapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique. Une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2). Cette situation devra évoquer la possibilité d'une sténose sous-jacente des artères rénales (voir rubrique relative à l'hypertension rénovasculaire ci-dessous).

Hypertension rénovasculaire

Il y a un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients, présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein fonctionnellement unique, sont traités avec des IEC. La perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement sera initié sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses, une augmentation progressive de la posologie, et un contrôle de la fonction rénale.

Transplantation rénale

Il n'existe aucune expérience concernant l'administration d'AQUMELDI chez des patients ayant subi une récente transplantation rénale. Par conséquent, le traitement par AQUMELDI n'est pas recommandé.

Insuffisance hépatique

Dans de rares cas, des IEC ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et évoluant jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (quelquefois) un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients recevant des IEC qui ont développé un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent interrompre l'IEC et recevoir un suivi médical approprié.

Neutropénie/agranulocytose

Neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez des patients recevant des IEC. Chez des patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de complication, la neutropénie survient rarement. L'énalapril sera utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une collagénose vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement avec l'allopurinol ou le procainamide, ou une association de ces facteurs de complication, en particulier s'il y a une fonction rénale altérée préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui dans quelques cas n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'énalapril est utilisé chez de tels patients, un contrôle périodique du nombre de leucocytes est conseillé et les patients doivent être avertis de signaler tout signe d'infection.

Hypersensibilité/angio-œdème

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par des IEC, incluant l'énalapril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, AQUMELDI doit être arrêté immédiatement et une surveillance appropriée doit être mise en place afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de laisser partir le patient. Une période prolongée d'observation peut être nécessaire, même en cas de gonflement isolé de la langue sans détresse respiratoire, car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas être suffisant.

De très rares cas de décès liés à un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue ont été observés. L'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx peut entraîner une obstruction des voies respiratoires, particulièrement en cas d'antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Lorsqu'il y a une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié qui peut comporter une injection sous-cutanée d'une solution d'adrénaline au 1/1 000 (0,3 mL à 0,5 mL) et/ou toutes mesures visant à assurer la liberté des voies respiratoires doivent être administrées rapidement.

On a rapporté une incidence plus forte d'angio-œdème chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent avoir un risque accru d'angio-œdème sous traitement par IEC (voir rubrique 4.3).

Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

Les patients traités de manière concomitante par des IEC et un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. sacubitril, racécadotril) peuvent être plus à risque de développer un angio-œdème (voir rubrique 4.5). L'association de l'énalapril avec sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.3). Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'énalapril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par l'énalapril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères

Rarement, des patients recevant des IEC lors de la désensibilisation avec du venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL

Rarement, des patients recevant des IEC lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphaérèse.

Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (par exemple, AN 69®) et traités simultanément par un IEC. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Hypoglycémie

Les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline commençant le traitement par un IEC doivent être invités à surveiller étroitement l'hypoglycémie, en particulier au cours du premier mois d'utilisation combinée (voir rubrique 4.5).

Toux

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des IEC. Elle a comme caractéristiques d'être improductive, persistante et de disparaître après l'arrêt du traitement. Une toux induite par un IEC doit être envisagée au cours du diagnostic différentiel d'une toux.

Intervention chirurgicale/anesthésie

Chez les patients ayant une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie pratiquée avec des agents hypotenseurs, l'énalapril bloque la formation d'angiotensine II secondaire à la sécrétion compensatrice de rénine. Si une hypotension survient et est considérée comme due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par le remplissage vasculaire.

Hyperkaliémie

Des élévations de potassium sérique ont été observées chez quelques patients traités par IEC, y compris l'énalapril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie comprennent les insuffisants rénaux, ceux présentant une dégradation de la fonction rénale, les patients âgés (> 70 ans), les diabétiques, ceux subissant des événements intercurrents, notamment une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride), de suppléments potassiques ou de sels de remplacement contenant du potassium;; ou les patients prenant d'autres médicaments associés à des augmentations du potassium sérique (p. ex. l'héparine, les produits contenant du triméthoprim tels que le cotrimoxazole). Les nouveau-nés présentent un risque accru de développer une hyperkaliémie. L'utilisation de suppléments de potassium, de diurétiques d'épargne potassique, de sels de remplacement contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique, en particulier chez les patients ayant une fonction rénale altérée, peut entraîner une augmentation significative du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, parfois mortelles. Si l'utilisation concomitante d'énalapril et de l'un des agents mentionnés ci-dessus est jugée appropriée, ils seront utilisés avec prudence, nécessitant un contrôle fréquent du potassium sérique (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association de lithium et d'énalapril n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Grossesse

Un traitement par l'IEC ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. À moins que la poursuite du traitement par l'IEC ne soit considérée comme essentielle, il est recommandé de prescrire aux patientes souhaitant débiter une grossesse un autre traitement au profil de sécurité bien établi chez la femme enceinte. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Différences ethniques

Comme observé avec les autres IEC, l'énalapril est apparemment moins actif sur la pression artérielle chez les personnes noires que chez les autres personnes, probablement en raison d'une plus forte prévalence d'un taux de rénine bas dans la population noire hypertendue.

Population pédiatrique

AQUMELDI n'est pas recommandé chez les enfants dans des indications autres que l'insuffisance cardiaque.

La prudence est recommandée chez les enfants de moins d'un mois car ils peuvent être très sensibles au médicament. Les données sur l'utilisation d'AQUMELDI chez les enfants âgés de moins d'un mois dans les études cliniques sont rares (n = 4). Tout signe d'événements indésirables, ainsi que le contrôle des électrolytes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible pour le traitement des enfants atteints d'affections hépatiques préexistantes. Par conséquent, les enfants présentant des affections hépatiques préexistantes ne devraient être traités avec de l'énalapril que sous stricte surveillance. Le traitement des enfants âgés de moins d'un mois présentant une insuffisance hépatique n'est pas recommandé.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec AQUMELDI chez la population adulte ou pédiatrique. Les études d'interaction avec l'énalapril n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Les données issues d'études cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou autres médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique

Les IEC atténuent la perte en potassium induite par le diurétique. Les diurétiques épargneurs de potassium (par exemple, spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques, les sels de remplacement contenant du potassium, ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique (par exemple, l'héparine, les produits contenant du triméthoprimé tels que le cotrimoxazole) peuvent entraîner des augmentations significatives du potassium sérique. Si l'utilisation concomitante d'énalapril et de l'un des agents mentionnés ci-dessus est jugée appropriée, ils seront utilisés avec prudence, nécessitant un contrôle fréquent du potassium sérique (voir rubrique 4.4).

Diurétiques (thiazides ou diurétiques de l'anse)

Un traitement préalable avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion hydrique et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par l'énalapril (voir rubrique 4.4). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par l'arrêt du diurétique, en augmentant le volume ou l'apport en sel ou en initiant le traitement avec une faible dose d'énalapril.

Antihypertenseurs

L'utilisation concomitante de ces médicaments peut augmenter les effets hypotenseurs de l'énalapril. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut réduire davantage la tension artérielle.

Lithium

Des augmentations des concentrations sériques de lithium et une toxicité réversibles ont été observées lors de la co-administration de lithium et d'IEC. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter davantage les taux de lithium et accroître le risque de toxicité du lithium avec les IEC.

L'utilisation d'énalapril et de lithium n'est pas recommandée, mais si l'association est jugée nécessaire, un contrôle attentif des taux sériques de lithium sera effectué (voir rubrique 4.4).

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques/narcotiques

L'utilisation concomitante de certains médicaments anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques et d'IEC peut entraîner une réduction de la tension artérielle (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la COX-2)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la COX-2), peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres antihypertenseurs. Par conséquent, l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou des IEC peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

L'administration concomitante d'AINS (y compris d'inhibiteurs de la COX-2) et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'IEC exerce un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique et peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont habituellement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, particulièrement chez des patients ayant une fonction rénale altérée (tels que les sujets âgés ou les patients présentant une déplétion volémique, y compris ceux sous traitement diurétique). Par conséquent, l'association doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une fonction rénale altérée. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après l'instauration du traitement concomitant, puis d'une manière périodique.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant bouffées vasomotrices du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées chez les patients traités de façon concomitante par des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et des IEC, y compris l'énalapril.

Inhibiteurs sélectifs de mTOR (*mammalian target of rapamycin* – cible de la rapamycine chez les mammifères)

Les patients prenant un traitement concomitant par un inhibiteur de mTOR (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus) peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de la néprilysine

Les patients traités de manière concomitante par des IEC et un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. sacubitril, racécadotril) peuvent être plus à risque de développer un angio-œdème (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante de l'énalapril et du sacubitril/valsartan est contre-indiquée, car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut augmenter le risque d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'énalapril. Le traitement par l'énalapril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, agents hypoglycémisants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est survenu plus souvent dans les

premières semaines de la co-administration et chez des patients ayant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les patients prenant un traitement concomitant par vildagliptine peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Alcool

L'alcool renforce l'effet hypotenseur des IEC.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et β -bloquants

L'énalapril peut être administré sans risque avec de l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), des thrombolytiques et des β -bloquants.

Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium.

Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu des données cliniques disponibles, les IEC, y compris l'énalapril, peuvent entraîner des malformations congénitales (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, ossification retardée, raccourcissements des membres, malformations crânio-faciales et hypoplasie pulmonaire) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) lorsqu'ils sont administrés pendant la grossesse.

AQUMELDI est contre-indiqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse et n'est pas recommandé au cours du premier trimestre (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement.

Un oligoamnios chez la mère, reflétant vraisemblablement une diminution de la fonction rénale du fœtus, s'est produit et peut entraîner des raccourcissements des membres, des malformations crânio-faciales et une hypoplasie pulmonaire. En cas d'exposition aux IEC lors du deuxième trimestre de la grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandé. Les nourrissons de mères ayant pris des IEC doivent être étroitement surveillés pour hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

AQUMELDI et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel dans une mesure telle que des effets sur les nouveau-nés ou les nourrissons allaités ne peuvent être exclus (voir rubrique 5.2).

La décision :d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/s'abstenir du traitement avec AQUMELDI doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de l'énalapril sur la fertilité humaine. Les études menées sur des rats n'ont montré aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité associés au traitement par l'énalapril (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

AQUMELDI a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements ou une fatigue peuvent survenir, ce qui peut affecter la concentration et la coordination. Ceci peut altérer la réalisation de tâches spécialisées telles que conduire un véhicule, rouler à bicyclette ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les enfants ont été la toux (5,7 %), les vomissements (3,1 %), la microalbuminurie (3,1 %), l'hyperkaliémie (2,9 %), l'hypotension (1,4 %) et les vertiges posturaux (1,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Enfants

La fréquence des effets indésirables énumérés dans le tableau 1 est déterminée à partir des études cliniques menées chez des enfants recevant AQUMELDI pour une insuffisance cardiaque. Au total, 86 enfants ont reçu de l'énalapril pendant une durée allant jusqu'à un an dans le cadre de ces études; les données sont donc limitées.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence, à commencer par les plus fréquents, avec les lignes directrices suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 1. Liste des effets indésirables chez les enfants souffrant d'insuffisance cardiaque.

Effets indésirables	Fréquence
Affections du système nerveux	
Vertiges posturaux	Fréquent
Affections vasculaires	
Hypotension	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Vomissements	Fréquent
Investigations	
Hyperkaliémie	Fréquent
Microalbuminurie	Fréquent

Adultes

La sécurité des comprimés d'énalapril a été évaluée chez plus de 10 000 patients adultes et dans le cadre d'études cliniques contrôlées portant sur 2 314 patients hypertendus et 363 patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Les effets indésirables et la fréquence dans la population adulte sont énumérés dans le tableau 2.

Tableau 2. Liste des effets indésirables dans la population adulte

Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie aplastique	Peu fréquent
Anémie hémolytique	Peu fréquent
Anémie	Peu fréquent
Aplasie médullaire	Rare
Neutropénie	Rare
Agranulocytose	Rare
Pancytopenie	Rare
Thrombocytopénie	Rare
Lymphadénopathie	Rare
Baisse du taux d'hémoglobine	Rare
Baisse de l'hématocrite	Rare
Affections du système immunitaire	
Angio-œdème	Fréquent
Maladies auto-immunes	Rare
Affections endocriniennes	
Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Dépression	Fréquent
Confusion	Peu fréquent
Nervosité	Peu fréquent
Insomnie	Peu fréquent
Rêves étranges	Rare
Troubles du sommeil	Rare
Affections du système nerveux	
Étourdissements	Très fréquent
Maux de tête	Fréquent
Syncope	Fréquent
Dysgueusie	Fréquent
Paresthésie	Peu fréquent
Somnolence	Peu fréquent
Vertige	Peu fréquent
Affections oculaires	
Vision floue	Très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Acouphènes	Peu fréquent
Affections cardiaques	
Douleurs thoraciques	Fréquent
Troubles du rythme	Fréquent
Angine de poitrine	Fréquent
Tachycardie	Fréquent
Infarctus du myocarde	Peu fréquent
Accident vasculaire cérébral	Peu fréquent
Palpitations	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Hypotension	Fréquent
Hypotension orthostatique	Peu fréquent
Bouffées vasomotrices	Peu fréquent
Phénomène de Raynaud	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	

Toux	Très fréquent
Dyspnée	Fréquent
Asthme	Peu fréquent
Bronchospasme	Peu fréquent
Mal de gorge	Peu fréquent
Rhinorrhée	Peu fréquent
Enrouement	Peu fréquent
Infiltrats pulmonaires	Rare
Alvéolite allergique	Rare
Pneumonie à éosinophiles	Rare
Rhinite	Rare
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Très fréquent
Diarrhée	Fréquent
Douleurs abdominales	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Iléus	Peu fréquent
Pancréatite	Peu fréquent
Ulcère gastro-duodéal	Peu fréquent
Constipation	Peu fréquent
Anorexie	Peu fréquent
Irritations gastriques	Peu fréquent
Dyspepsie	Peu fréquent
Sécheresse de la bouche	Peu fréquent
Stomatite	Rare
Ulcérations aphteuses	Rare
Glossite	Rare
Angio-œdème intestinal	Très rare
Affections hépatobiliaires	
Insuffisance hépatique	Rare
Cholestase	Rare
Hépatite	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée	Fréquent
Prurit	Peu fréquent
Diaphorèse	Peu fréquent
Alopécie	Peu fréquent
Érythème polymorphe	Rare
Syndrome de Stevens Johnson	Rare
Dermatite exfoliatrice	Rare
Nécrolyse épidermique toxique	Rare
Pemphigus	Rare
Érythrodermie	Rare
Réactions cutanées graves*	Fréquence indéterminée
Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Crampes musculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Insuffisance rénale	Peu fréquent
Dysfonctionnement rénal	Peu fréquent
Protéinurie	Peu fréquent
Oligurie	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	
Impuissance	Peu fréquent
Gynécomastie	Rare

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Asthénie	Très fréquent
Fatigue	Fréquent
Fièvre	Peu fréquent
Malaise	Peu fréquent
Investigations	
Hyperkaliémie	Fréquent
Microalbuminurie	Fréquent
Augmentations de la créatinine sérique	Fréquent
Augmentations de l'urée sanguine	Peu fréquent
Hyponatrémie	Peu fréquent
Élévations des enzymes hépatiques	Rare
Élévations de la bilirubine sérique	Rare

* Une association de symptômes a été rapportée, qui peut associer certains ou l'ensemble des signes suivants: fièvre, inflammation des séreuses, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires, élévation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose. Une éruption cutanée, une photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

Population pédiatrique

Tension artérielle et fréquence cardiaque

Après la première ingestion d'AQUMELDI, aucune modification de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque n'a été signalée chez des patients pédiatriques atteints d'insuffisance cardiaque naïfs ou pré-traités par IEC au cours de la période d'observation de 8 heures. Au cours des 8 premières semaines de traitement, les valeurs moyennes de la tension artérielle n'ont pas changé au fil du temps. La même tendance a été observée pour la fréquence cardiaque. La tension artérielle moyenne (TAM), basée sur la tension artérielle systolique et diastolique, a augmenté dans tous les groupes d'âge pendant toute la durée de la période d'étude consécutive de 10 mois, sauf chez les enfants âgés de 6 à 12 mois, pour lesquels une diminution mineure a été observée.

Paramètres de sécurité rénale

Au cours de la période de traitement de l'étude de 12 mois, la créatinine sérique, l'azote uréique sanguin (BUN), le TFG et les taux de potassium étaient généralement dans l'intervalle des valeurs normales et constants chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance cardiaque. La seule différence concerne les enfants de la naissance à 3 mois, où les niveaux de BUN étaient nettement plus élevés à la fin de l'étude qu'au début: moyenne [\pm écart type (ET)] 4,4 (\pm 1,8) contre 2,8 (\pm 1,4), $p = 0,0001$). Chez les patients pédiatriques souffrant d'insuffisance cardiaque, une microalbuminurie a été systématiquement signalée chez un seul patient présentant une cardiomyopathie dilatée dès la première visite d'étude. Étant donné que ce patient a quitté prématurément l'étude et a été perdu de vue, seules des données limitées sont disponibles. Une microalbuminurie a été rapportée de manière fortuite dans trois autres cas, mais lors d'autres visites, la microalbumine se situait dans la fourchette normale. Pour les patients restants, les valeurs étaient similaires dans tous les groupes d'âge tout au long de l'étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les données disponibles sur le surdosage d'énalapril chez l'adulte sont limitées et il n'existe pas de données spécifiques chez l'enfant. Les caractéristiques les plus importantes du surdosage rapportées à ce jour sont une hypotension marquée, débutant environ six heures après l'ingestion des comprimés, et

consécutives au blocage du système rénine-angiotensine, et une stupeur. Les symptômes associés au surdosage d'IEC peuvent inclure: choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Des taux sériques d'énalaprilate 100 à 200 fois supérieurs à ceux habituellement observés lors de doses thérapeutiques ont été rapportés après l'ingestion respectivement de 300 mg et 440 mg d'énalapril.

Le traitement recommandé du surdosage est une perfusion intraveineuse de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus. Si possible, un traitement avec une perfusion d'angiotensine II et/ou des catécholamines intraveineuses peut également être envisagé. Si l'ingestion est récente, prendre des mesures visant à éliminer le maléate d'énalapril (par exemple, vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants et sulfate de sodium). L'énalapril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4). Un stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et les taux de créatinine doivent être continuellement contrôlés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, IEC, Code ATC: C09AA02.

Le maléate d'énalapril est le sel de maléate de l'énalapril, un dérivé de deux acides aminés, la L-alanine et la L-proline.

Mécanisme d'action

Blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Après administration orale chez l'adulte, l'énalapril est hydrolysé par la carboxylestérase 1 hépatique (CES1) en un métabolite actif, l'énalaprilate, qui agit en tant qu'IEC. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une dipeptidase peptidique qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, un vasoconstricteur, et par conséquent l'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique. Cela entraîne également une augmentation de l'activité rénine plasmatique (par suppression du rétrocontrôle négatif de la sécrétion de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Le mécanisme d'action de l'énalapril repose donc principalement sur la suppression du SRAA. Toutefois, l'ECA est identique à la kininase II et, par conséquent, l'énalapril peut également exercer ses effets en bloquant la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodépresseur. Des questions subsistent concernant les effets différentiels de l'inhibition de l'ECA sur l'axe RAA en fonction de la tranche d'âge pédiatrique en question.

Effets pharmacodynamiques

La pharmacodynamique exploratoire des peptides natriurétiques cérébraux (NT-proBNP), la fraction de raccourcissement et le SRAA associé aux comprimés orodispersibles d'énalapril chez les enfants atteints d'insuffisance cardiaque ont fait l'objet de deux études cliniques portant sur 32 enfants âgés d'un mois à moins de 12 ans atteints d'insuffisance cardiaque due à une cardiomyopathie dilatée (CMD) (WP08) et sur 70 enfants de la naissance à 6 ans souffrant d'insuffisance cardiaque due à une cardiopathie congénitale (CPC) (WP09). Âge moyen 555 jours, poids moyen 8,92 kg et taille 74,01 cm. 46 % étaient des filles et 54 % des garçons. Les données sont présentées ci-après.

Chez les enfants atteints de CMD, les valeurs médianes (intervalle) de NT-proBNP n'ont pas changé, passant de 32 (5 - 1 777) pmol/L au début de l'étude à 35 (3 - 1 302) pmol/L (p = NS) à la fin de l'étude. Seuls 10 % des patients de cette cohorte étaient des naifs d'IEC. Chez les enfants atteints de CPC, les taux de NT-proBNP étaient plus faibles à la fin de l'étude qu'au début. La valeur médiane de

NT-proBNP au début de l'étude était de 171 (1 - 2 789) pmol/L et de 73 (5 - 2 165) pmol/L ($p = \text{NS}$) à la fin de l'étude. Dans cette cohorte, 44 % des patients étaient naïfs au traitement par IEC.

Chez les patients atteints de CMD, les valeurs moyennes (\pm ET) de l'échocardiographie (fraction de raccourcissement) ont légèrement augmenté, mais de manière significative, chez tous les patients, passant de 22,3 % (ET 7,3) à 25,1 % (ET 7,8) ($p < 0,05$, test t), ce qui reflète une amélioration des affections cardiaques chez les patients de tous les groupes d'âge. Chez les patients atteints de CPC, la fraction de raccourcissement est restée pratiquement identique au cours de la période d'étude. Les valeurs moyennes (\pm ET) au moment de la visite de sélection et à la fin des visites d'étude étaient respectivement de 38,7 % (ET 8,6) et de 38,5 % (ET 6,2).

En ce qui concerne les effets sur le SRAA, la rénine, l'activité rénine plasmatique et l'angiotensine I, tous ont augmenté à la fin des deux études par rapport aux valeurs pré-dose. Les taux d'aldostérone avaient diminué 4 heures après l'administration de comprimés orodispersibles d'énalapril ainsi qu'à la fin de l'étude. Il était peu probable que les changements observés soient une conséquence de l'évolution naturelle de la maladie ou des changements du SRAA dépendant de la maturation. Une tendance comparable pour les quatre paramètres du SRAA a été observée dans les cohortes naïves d'IEC et pré-traitées par IEC, la principale différence concernant les valeurs pré-dose de référence. Les modifications observées des marqueurs du SRAA au cours du traitement par les comprimés orodispersibles d'énalapril s'inscrivent dans le schéma attendu d'inhibition de l'ECA.

Les données sur l'utilisation d'AQUMELDI chez les enfants âgés de moins d'un mois dans les études cliniques sont rares ($n = 4$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par voie orale, l'énalapril est rapidement absorbé, avec des pics de concentrations sériques d'énalapril survenant au cours de la première heure. En se basant sur l'élimination urinaire, la quantité absorbée d'énalapril après la prise orale d'un comprimé est d'environ 60 %. L'énalapril est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'absorption des comprimés orodispersibles d'AQUMELDI ne devrait pas être affectée par les aliments.

Distribution

Comme décrit dans la population adulte, dans la fourchette de concentrations en rapport avec les doses thérapeutiques, la liaison aux protéines plasmatiques de l'énalaprilate ne dépasse pas 60 %. Chez les adultes, le volume de distribution apparent (V/F) de l'énalapril d'AQUMELDI était de 93,15 litres (ET 33,23 litres).

Biotransformation

À l'exception de la transformation en énalaprilate, il n'a pas été mis en évidence de métabolisme significatif de l'énalapril.

Élimination

L'excrétion de l'énalaprilate est essentiellement rénale. Chez les adultes, après une dose orale unique d'énalapril (10 mg), 18 % de la dose administrée ont été retrouvés dans l'urine et 6 % dans les selles sous forme d'énalapril inchangé, contre 43 % d'énalaprilate dans l'urine et 27 % dans les selles. La cinétique d'élimination de l'énalaprilate est biphasique, avec une phase initiale reflétant la filtration rénale (demi-vie d'élimination de 2 à 6 heures) et une phase ultérieure prolongée (demi-vie

d'élimination terminale de 36 heures) qui est supposée représenter l'équilibre du médicament à partir des sites de liaison de l'ECA.

Les concentrations d'énalaprilate à l'état d'équilibre sont atteintes après 3 ou 4 doses d'énalapril. Les principaux composés retrouvés dans les urines sont l'énalaprilate, représentant environ 40 % de la dose, et l'énalapril sous forme intacte (environ 20 %). La demi-vie d'élimination de l'énalapril d'AQUMELDI chez les adultes était de 0,77 h (ET 0,11 h) et la clairance orale (CL/F) était de 87,54 L/h (ET 33,45 L/h).

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'exposition à l'énalapril et l'énalaprilate est augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 40-60 mL/min), l'ASC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre a été environ deux fois plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale après administration de 5 mg une fois par jour. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min), l'ASC a été augmentée d'environ 8 fois. La demi-vie effective de l'énalaprilate à la suite de doses multiples de maléate d'énalapril est prolongée à ce degré d'insuffisance rénale et le temps nécessaire pour parvenir à l'état d'équilibre est retardé (voir rubrique 4.2). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. La clairance de la dialyse est de 62 mL/min.

Allaitement

Après une dose orale unique de 20 mg chez cinq femmes en post-partum, la concentration maximale moyenne d'énalapril dans le lait était de 1,7 µg/L (intervalle de 0,54 à 5,9 µg/L) 4 à 6 heures après la dose. La concentration maximale moyenne de l'énalaprilate était de 1,7 µg/L (intervalle de 1,2 à 2,3 µg/L); les pics se sont produits à diverses reprises sur la période de 24 heures. Sur la base des données relatives aux concentrations maximales dans le lait, la dose maximale estimée pour un nourrisson exclusivement allaité serait d'environ 0,16 % de la dose maternelle ajustée selon le poids.

Une femme qui avait pris de l'énalapril par voie orale à raison de 10 mg par jour pendant 11 mois présentait des concentrations maximales d'énalapril dans le lait de 2 µg/L 4 heures après une dose et des concentrations maximales d'énalaprilate de 0,75 µg/L environ 9 heures après la dose. La quantité totale d'énalapril et d'énalaprilate mesurée dans le lait au cours de la période de 24 heures était respectivement de 1,44 µg/L et 0,63 µg/L de lait.

Les taux d'énalaprilate dans le lait étaient indétectables ($< 0,2$ µg/L) 4 heures après une dose unique de 5 mg d'énalapril chez une mère et de 10 mg chez deux mères; les taux d'énalapril n'ont pas été déterminés.

Population pédiatrique

Chez les enfants atteints de CMD, les concentrations plasmatiques maximales normalisées en fonction de la dose et du poids (C_{\max}) étaient de 203 ng/mL/mg \times kg pour l'énalapril et de 155 ng/mL/mg \times kg pour l'énalaprilate, avec des coefficients de variation élevés de 73 % pour l'énalapril et de 61 % pour l'énalaprilate. Les délais d'obtention des concentrations plasmatiques maximales (T_{\max}) étaient de 1,7 heure pour l'énalapril et de 4,6 heures pour l'énalaprilate, après administration d'un comprimé orodispersible d'énalapril. Chez les enfants atteints de CPC, les concentrations plasmatiques maximales normalisées en fonction de la dose et du poids (C_{\max}) étaient de 274 ng/mL/mg \times kg pour l'énalapril et de 178 ng/mL/mg \times kg pour l'énalaprilate, avec des coefficients de variation élevés de 58 % pour l'énalapril et de 82 % pour l'énalaprilate. Les délais d'obtention des concentrations plasmatiques maximales (T_{\max}) étaient de 1,8 heure pour l'énalapril et de 6,3 heures pour l'énalaprilate, après administration d'un comprimé orodispersible d'énalapril.

Les données issues d'études cliniques menées chez des enfants souffrant d'insuffisance cardiaque et recevant AQUMELDI permettent de comparer les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants atteints de CMD et de CPC âgés d'un mois à moins de 6 ans (voir tableau ci-après). Dans ce groupe d'âge, les patients atteints de CMD présentaient une exposition (ASC) à l'énalapril inférieure de 50 % à celle des patients atteints de CPC. Cependant, le métabolisme du métabolite actif, l'énalaprilate, était le même dans les deux groupes. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales (T_{max}) d'énalapril était similaire.

		Énalapril	Énalaprilate	Énalapril	Énalaprilate	Énalapril	Énalaprilate
	<i>n</i>	ASC _{tau} , ss, normalisée (ng/mL·h/mg·kg)		Cmax, ss, normalisée (ng/mL/mg·kg)		t-max ou tmax, ss (h)	
CMD 1 mois à < 6 ans	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)
CPC 1 mois à < 6 ans	60	785,1	1 166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p CMD versus CPC		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

La demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) pour l'énalapril d'AQUMELDI chez les enfants était de 1,67 heure et de 21,66 heures pour l'énalaprilate.

Bien qu'il n'existe pas de résultats publiés décrivant la pharmacocinétique de l'énalapril chez les enfants atteints d'insuffisance rénale, étant donné que le médicament et son métabolite actif sont principalement excrétés par voie rénale, une altération de la fonction rénale devrait entraîner des taux élevés d'énalapril et d'énalaprilate. Il convient donc d'adapter en conséquence la dose d'énalapril et de surveiller la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité pour la reproduction suggèrent que l'énalapril n'a pas d'effet sur la fertilité et les performances de la reproduction des rats, et n'est pas tératogène. Dans une étude dans laquelle des rats femelles ont été traités avant l'accouplement et au cours de la gestation, il y a eu une augmentation de l'incidence accrue des décès chez les ratons pendant la lactation. Il a été montré que la substance traverse le placenta et est excrétée dans le lait maternel. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, en tant que classe, se sont révélés fœtotoxiques (provoquant des lésions et/ou des décès chez le fœtus) lorsqu'ils sont administrés pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Crosopovidone
Poly(acétate de vinyle)
Povidone
Laurylsulfate de sodium
Stéaryl fumarate de sodium
Silice anhydre colloïdale

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture, utiliser dans les 100 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation

Flacon en polyéthylène haute densité avec un bouchon en polypropylène (muni d'un bouchon d'inviolabilité, d'une fermeture de sécurité enfant et d'un dessiccant en gel de silice intégré) et une cuillère-mesure pour permettre l'extraction des comprimés du flacon.

AQUMELDI est fourni dans des flacons de 50, 100 ou 200 comprimés chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La première fois que le flacon est ouvert, la bague de sécurité doit être rompue:

- Tenez fermement le flacon d'une seule main.
- Avec l'autre main, poussez fermement tout en faisant tourner le bouchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.
- Continuez à tourner jusqu'à ce que la bague de sécurité soit rompue.

En raison de la petite taille des comprimés orodispersibles, utilisez la cuillère-mesure fournie dans l'emballage pour faciliter l'extraction du flacon. Évitez autant que possible de toucher les comprimés avec vos mains.

Administration de doses < 0,25 mg

Lorsque la dose initiale est inférieure à 0,25 mg, une dose plus faible peut être obtenue en plaçant un comprimé de 0,25 mg dans une seringue pour administration orale de 10 mL, en ajoutant de l'eau du robinet à la graduation de 10 mL, en faisant rouler la seringue pendant 3 minutes afin de disperser complètement le comprimé et en administrant le volume requis au patient (1 mL contient 0,025 mg d'énalapril et une dose de 4 mL contient 0,1 mg d'énalapril). De l'eau stérile doit être utilisée chez les enfants de moins de 6 mois. Après dispersion complète du comprimé orodispersible dans la seringue pour administration orale, le volume requis doit être utilisé immédiatement.

Administration par sonde entérale

Certains patients peuvent nécessiter une administration par une sonde d'alimentation entérale. AQUMELDI se disperse rapidement dans l'eau du robinet et peut être administré une fois dispersé. De l'eau stérile doit être utilisée chez les enfants de moins de 6 mois. AQUMELDI ne doit être dispersé dans l'eau qu'en faisant rouler ou en mélangeant la seringue pendant 3 minutes. Un maximum de quatre comprimés orodispersibles à la fois peuvent être dispersés dans 1 mL. Si le médicament est administré à l'enfant par une sonde d'alimentation, rincez la sonde avec 3 mL d'eau après avoir administré le médicament.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aqumeldi 0,25 mg comprimés orodispersibles
maléate d'énalapril
Pour les enfants de la naissance à moins de 18 ans

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé orodispersible contient 0,25 mg de maléate d'énalapril.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés orodispersibles

Un flacon contenant 50 comprimés orodispersibles
Un flacon contenant 100 comprimés orodispersibles
Un flacon contenant 200 comprimés orodispersibles
Une cuillère-mesure

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après la première ouverture, utiliser dans les 100 jours.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

AQUMELDI 0,25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aqumeldi 0,25 mg comprimés orodispersibles
maléate d'énalapril
Pour les enfants de la naissance à moins de 18 ans

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé orodispersible contient 0,25 mg de maléate d'énalapril.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés orodispersibles

50 comprimés orodispersibles
100 comprimés orodispersibles
200 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après la première ouverture, utiliser dans les 100 jours.
Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Aqumeldi 0,25 mg comprimés orodispersibles maléate d'énalapril

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament ou de l'administrer à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou celui de votre enfant ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à vous ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de votre enfant.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou au sien ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Aqumeldi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne receviez Aqumeldi
3. Comment utiliser Aqumeldi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Aqumeldi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Aqumeldi et dans quels cas est-il utilisé

Aqumeldi contient la substance active maléate d'énalapril.

Il est utilisé chez les enfants et les adolescents de la naissance à 17 ans pour traiter l'insuffisance cardiaque (incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang dans tout l'organisme).

Le maléate d'énalapril appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ce qui signifie qu'il empêche une enzyme (protéine) présente dans le corps de former l'hormone angiotensine II. En rétrécissant les vaisseaux sanguins, l'angiotensine II peut provoquer une pression artérielle élevée, ce qui oblige le cœur à travailler plus pour pomper le sang dans tout l'organisme. L'angiotensine II libère également des hormones, telles que l'aldostérone, qui augmentent la pression artérielle en provoquant une rétention d'eau.

En bloquant la formation d'angiotensine II, Aqumeldi modifie le système hormonal qui influence la pression artérielle et l'équilibre des liquides dans l'organisme. Cela contribue à faire baisser la pression artérielle et augmente l'alimentation en sang et en oxygène du cœur. Le médicament commence généralement à agir en l'espace d'une heure, mais plusieurs semaines de traitement peuvent être nécessaires avant que l'état du patient ne s'améliore.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne receviez Aqumeldi

N'administrez jamais Aqumeldi si vous ou votre enfant

- êtes allergique au maléate d'énalapril, à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou à d'autres IEC (tels que le captopril, le lisinopril ou le ramipril). Les IEC sont utilisés pour traiter l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque.
- avez déjà présenté une réaction appelée angio-œdème (gonflement rapide sous la peau dans des zones telles que le visage, la gorge, les bras et les jambes, qui peut mettre la vie en danger si le gonflement de la gorge bloque les voies respiratoires) lors de la prise d'un autre IEC ou lorsque la cause de l'angio-œdème n'était pas connue ou s'il était héréditaire.
- êtes enceinte de plus de 3 mois. Il est également préférable d'éviter Aqumeldi en début de grossesse (voir rubrique 2 «Grossesse, allaitement et fertilité»).
- avez du diabète ou une fonction rénale diminuée et que vous prenez également un médicament pour diminuer votre pression artérielle contenant de l'aliskirène (voir rubrique 2 «Autres médicaments et Aqumeldi»).
- avez pris ou prenez actuellement l'association sacubitril/valsartan, un médicament utilisé pour traiter un type d'insuffisance cardiaque au long cours (chronique), car le risque d'angio-œdème est accru. Attendez au moins 36 heures après la dernière dose de l'association sacubitril/valsartan avant de prendre Aqumeldi.
- souffrez d'une maladie rénale sévère.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou celui de votre enfant ou à votre pharmacien avant d'administrer Aqumeldi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'administrer Aqumeldi si vous ou votre enfant:

- avez un problème cardiaque appelé obstruction valvulaire du ventricule gauche ou obstruction à l'éjection ou choc cardiogénique.
- êtes atteint d'une maladie impliquant les vaisseaux sanguins du cerveau (par exemple, sténose, thrombose, embolie, hémorragie).
- avez une collagénose vasculaire (maladie qui provoque une inflammation de longue durée des tissus conjonctifs qui sont des tissus qui maintiennent les os, les muscles et les ligaments ensemble).
- suivez un traitement immunosuppresseur (utilisé pour diminuer la réponse immunitaire de l'organisme), un traitement avec l'allopurinol (utilisé pour abaisser les taux d'acide urique) ou le procainamide (utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque). Dans ces cas, l'énalapril peut augmenter le risque de faible nombre de neutrophiles (neutropénie), un type de globules blancs qui luttent contre l'infection, de très faibles nombres d'un type de globules blancs appelés granulocytes (agranulocytose), qui sont importants pour combattre l'infection, de faibles nombres de plaquettes sanguines (thrombocytopénie), ce qui peut entraîner des saignements et des ecchymoses, et de faible nombre de globules rouges (anémie), ce qui peut causer fatigue et pâleur (voir rubrique 2 «Autres médicaments et Aqumeldi»).
- avez déjà présenté une réaction allergique à des IEC, avec un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge avec difficultés à avaler ou à respirer (angio-œdème). Un angio-œdème peut survenir à tout moment au cours du traitement par Aqumeldi. Si des symptômes apparaissent, Aqumeldi doit être arrêté et un traitement immédiat est nécessaire. Vous devez savoir que les patients noirs présentent un risque accru de développer ces types de réactions aux IEC (médicaments qui agissent comme Aqumeldi). Le risque d'angio-œdème peut être accru chez les patients prenant d'autres médicaments (voir rubrique 2 «Autres médicaments et Aqumeldi»).
- souffrez d'un problème rénal (y compris une transplantation rénale), de diabète, de déshydratation, d'une aggravation soudaine de l'insuffisance cardiaque, d'une accumulation d'acide dans l'organisme ou utilisez des diurétiques qui maintiennent le taux de potassium dans le sang (tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérene ou l'amiloride) ou des substituts de sel contenant du potassium ou des médicaments connus pour augmenter le potassium dans le sang (tels que l'héparine, le triméthoprim ou le cotrimoxazole). Ces situations peuvent entraîner des

taux élevés de potassium dans le sang (hyperkaliémie), ce qui peut entraîner fatigue, faiblesse musculaire, nausées et troubles du rythme cardiaque. Votre médecin ou celui de votre enfant devra peut-être ajuster la dose d'Aqumeldi ou vérifier régulièrement le taux de potassium dans le sang (voir rubrique 2 «Autres médicaments et Aqumeldi»).

- présentez un problème au niveau des artères rénales, car cela peut augmenter le risque de pression artérielle basse ou de mauvais fonctionnement des reins.
- avez été très malade (vomissements excessifs) ou avez récemment souffert de diarrhée très aiguë.
- souffrez de diabète. Le sang doit faire l'objet d'un contrôle visant à détecter de faibles taux de glucose dans le sang, en particulier au cours du premier mois de traitement. Le taux de potassium dans le sang peut également être plus élevé.
- êtes sous dialyse, car il peut être nécessaire de modifier la dose d'Aqumeldi.
- présentez une faible tension artérielle (qui peut se manifester par un évanouissement ou des vertiges, en particulier lors du passage en position debout).
- prenez l'un des médicaments suivants utilisés pour traiter l'hypertension: un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA) (également appelé sartans - par exemple le valsartan, le telmisartan, l'irbésartan), car ceux-ci peuvent augmenter le risque d'hypotension, de taux élevé de potassium dans le sang et de problèmes rénaux (voir rubrique 2 «Autres médicaments et Aqumeldi»).
- est âgé de moins d'un mois et souffre d'un problème hépatique ou de jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc de l'œil).
- est âgé de moins d'un mois car les très jeunes enfants sont plus à risque de souffrir de problèmes de pression artérielle basse, de problèmes rénaux et d'un taux élevé de potassium dans le sang.

Votre médecin peut contrôler régulièrement votre fonction rénale, votre pression artérielle et la quantité d'électrolytes (potassium par exemple) dans le sang ou celles de votre enfant.

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une de ces affections s'applique à vous ou à votre enfant, discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant d'administrer Aqumeldi.

Si vous ou votre enfant êtes sur le point de subir une procédure médicale

Informez le médecin que vous ou votre enfant utilisez Aqumeldi si vous ou votre enfant êtes sur le point de subir l'une des procédures suivantes:

- Toute intervention chirurgicale ou tout médicament utilisé pour insensibiliser une zone (anesthésique) (même chez le dentiste).
- La désensibilisation en tant que traitement de l'allergie, par exemple avec le venin des abeilles ou des guêpes (venin d'hyménoptère).
- Le traitement destiné à éliminer le cholestérol du sang appelé aphérèse des LDL.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique, parlez-en à votre médecin ou dentiste ou à celui de votre enfant avant l'intervention.

Autres médicaments et Aqumeldi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. Cela inclut les médicaments à base de plantes. Votre médecin pourrait devoir modifier votre dose ou celle de votre enfant et/ou prendre d'autres précautions.

La prise d'Aqumeldi avec les médicaments suivants peut affecter la façon dont Aqumeldi ou les médicaments listés fonctionnent ou peut augmenter le risque d'effets indésirables:

- **les antihypertenseurs**, des médicaments pour faire baisser la pression artérielle (différents types sont énumérés ci-après):
 - les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), parfois appelés sartans (par exemple, losartan, valsartan);
 - l'aliskirène;
 - les bêta-bloquants (par exemple, aténolol, propranolol);

- les diurétiques (médicaments qui augmentent la production d'urine) (par exemple, furosémide, chlorothiazide);
 - les vasodilatateurs (médicaments pour ouvrir [dilater] les vaisseaux sanguins) (par exemple, nitroglycérine, mononitrate d'isosorbide);
 - les inhibiteurs de la néprilysine (par exemple, sacubitril, racécadotril).
- Le risque d'angio-œdème (gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge avec difficulté à avaler ou à respirer) peut être augmenté lors de l'utilisation de ces médicaments (voir à la rubrique 2 «N'administrez jamais Aqumeldi si vous ou votre enfant»).
- **les médicaments qui préservent le potassium**, les médicaments destinés à augmenter le taux de potassium dans le sang peuvent entraîner un taux de potassium trop élevé (différents types sont énumérés ci-après):
 - les suppléments potassiques et les sels de remplacement;
 - les diurétiques d'épargne potassique (médicaments qui augmentent la production d'urine) (par exemple, spironolactone, amiloride);
 - les antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (par exemple, triméthoprim et cotrimoxazole);
 - l'héparine utilisée pour fluidifier le sang et prévenir la formation de caillots.
 - le **lithium**, un médicament utilisé pour traiter la dépression.
 - les **antidépresseurs tricycliques** utilisés pour traiter la dépression (par exemple, l'amitriptyline).
 - les **antipsychotiques**, des médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale.
 - les **médicaments contre la toux et le rhume** et les **médicaments amaigrissants** (par exemple, pseudoéphédrine, amphétamine).
 - l'**or**, utilisé pour traiter la douleur ou l'arthrite.
 - les **médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline et la vildagliptine**, utilisés pour réduire la glycémie.
 - les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, des médicaments destinés à réduire l'inflammation et à soulager la douleur (différents types sont énumérés ci-après):
 - les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la COX-2, par exemple, l'ibuprofène);
 - l'acide acétylsalicylique (aspirine).
 - les **médicaments contre le rejet de greffe** utilisés pour prévenir le rejet de greffe d'organe (par exemple, ciclosporine, temsirolimus, sirolimus, évérolimus).

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une de ces affections s'applique à vous ou à votre enfant, discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant d'administrer Aqumeldi.

Aqumeldi avec des aliments, boissons et de l'alcool

Vous ou votre enfant ne devez pas boire de l'alcool lors de la prise d'Aqumeldi. L'alcool peut entraîner une baisse trop importante de la pression artérielle et vous ou votre enfant pouvez ressentir des sensations vertigineuses, des étourdissements ou des évanouissements.

Grossesse, allaitement et fertilité

Vous devez informer votre médecin si vous pensez que vous ou votre enfant êtes (ou pourriez devenir) enceinte. Votre médecin vous conseillera normalement d'arrêter Aqumeldi avant de tomber enceinte ou dès que vous savez que vous êtes enceinte et vous conseillera de prendre un autre médicament au lieu d'Aqumeldi.

Aqumeldi n'est pas recommandé au début de la grossesse et ne doit pas être pris après le 3^{ème} mois de grossesse car il peut nuire gravement à votre bébé s'il est utilisé après le 3^{ème} mois de grossesse (voir rubrique 2 «N'administrez jamais Aqumeldi si vous ou votre enfant»).

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement.

Allaitement

Prévenez votre médecin si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter et demandez-lui s'il convient d'arrêter d'allaiter ou d'arrêter le traitement par Aqumeldi.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aqumeldi peut vous donner envie de dormir ou donner envie de dormir à votre enfant ou altérer la concentration et la coordination. Ceci peut affecter la réalisation de tâches spécialisées telles que conduire un véhicule, rouler à bicyclette ou utiliser des machines.

Aqumeldi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment utiliser Aqumeldi

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou celui de votre enfant ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose sera conseillée par votre médecin ou celui de votre enfant et dépendra de votre poids ou de celui de votre enfant et de la réponse au traitement.

- La dose initiale recommandée est de 2 mg maximum en dose unique.
- La dose d'entretien recommandée est de 1 mg à 20 mg une fois par jour.

Le médecin de votre enfant vous indiquera quand augmenter la dose en fonction de la pression artérielle, des taux de potassium dans le sang et de la fonction rénale de votre enfant.

MODE D'EMPLOI

Lire attentivement avant d'utiliser le(s) comprimé(s) orodispersible(s).

Aqumeldi ne doit être pris que par voie orale. Il s'agit d'un comprimé orodispersible, ce qui signifie qu'il se dissout dans la bouche ou dans l'eau. Le comprimé peut être pris avec ou sans repas.

1. En raison de la petite taille des comprimés, utilisez la cuillère-mesure fournie dans l'emballage pour recueillir le nombre requis de comprimés orodispersibles dans le flacon. Évitez autant que possible de toucher les comprimés avec vos mains.
2. Placez le(s) comprimé(s) orodispersible(s) sur la langue ou dans l'espace entre la gencive et la face interne de la joue (cavité buccale) et laissez-le(s) se désagréger.
3. N'écrasez pas les comprimés orodispersibles.

Si la dose prescrite par le médecin est inférieure à 0,25 mg, elle peut être obtenue comme suit:

1. Placez un comprimé orodispersible de 0,25 mg à disperser dans une seringue pour administration orale de 10 mL.
2. Aspirez 10 mL d'eau du robinet fraîche dans la seringue (jusqu'à la graduation de 10 mL). De l'eau stérile doit être utilisée chez les enfants âgés de moins de 6 mois.
3. Faites soigneusement rouler la seringue pendant 3 minutes jusqu'à ce que le comprimé orodispersible soit entièrement dispersé.
4. Cela donne une concentration de 0,025 mg/mL de maléate d'énalapril.
5. 1 mL de la solution obtenue contient 0,025 mg d'énalapril, une dose de 4 mL contient 0,1 mg d'énalapril.
6. Le volume de dispersion requis doit ensuite être administré immédiatement au patient; ne conservez pas la dispersion dans la seringue pour administration orale.

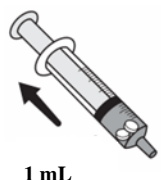
Si le médicament est administré à vous ou à votre enfant par une sonde d'alimentation, la procédure suivante doit être suivie:

1. Retirez le piston de la seringue que vous utilisez avec la sonde d'alimentation (seringue non fournie) et placez le nombre requis de comprimés orodispersibles dans le cylindre de la seringue.

Remarque: un maximum de quatre comprimés orodispersibles à la fois pouvant être dispersés dans 1 mL, il peut être nécessaire de répéter la procédure suivante pour obtenir la dose recommandée.



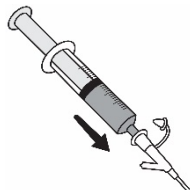
2. Remettez le piston et aspirez 1 mL d'eau fraîche du robinet. De l'eau stérile doit être utilisée chez les enfants âgés de moins de 6 mois.



3. Fermez la seringue et faites-la rouler ou mélangez soigneusement pendant 3 minutes pour que les comprimés orodispersibles se dissolvent.



4. Retirez le capuchon et administrez la dose par l'intermédiaire par sonde d'alimentation.



5. Rincez la sonde d'alimentation avec au moins 3 mL d'eau après avoir administré le médicament.

La solution doit être administrée immédiatement à vous ou à votre enfant. Ne la conservez pas.

L'utilisation de sondes d'alimentation standard (polyuréthane, polychlorure de vinyle et silicone) s'est révélée adaptée à ce médicament.

Si vous ou votre enfant avez pris plus d'Aqumeldi que vous n'auriez dû

Ne donnez pas plus de médicament que ce que votre médecin ou celui de votre enfant vous a prescrit.

Si vous ou votre enfant avez avalé plus de comprimés que ce que votre médecin vous a prescrit, contactez immédiatement le service des urgences de l'hôpital le plus proche ou votre médecin.

Emportez la boîte du médicament avec vous.

Les signes et symptômes de surdosage les plus courants sont une baisse de la pression artérielle (les signes peuvent inclure des vertiges ou des étourdissements) et un état d'absence de conscience presque complète (stupeur). D'autres symptômes peuvent inclure des battements cardiaques forts et rapides, un pouls rapide, une anxiété, une toux, une insuffisance rénale et une respiration rapide.

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre Aquumeldi

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre Aquumeldi, renoncez à la dose oubliée.

Prenez la dose suivante comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous ou votre enfant arrêtez de prendre Aquumeldi

N'arrêtez pas l'administration d'Aquumeldi sauf si votre médecin ou celui de votre enfant vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère ou à celui de votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chez des patients adultes. Si vous ou votre enfant développez l'un de ces effets indésirables, arrêtez d'utiliser le médicament et recherchez un avis médical de façon urgente:

- Gonflement des lèvres, des yeux, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler (angio-œdème) – fréquent
- Troubles sanguins incluant des modifications des valeurs sanguines telles qu'une diminution du nombre de globules blancs et rouges, une diminution de l'hémoglobine, une diminution du nombre de plaquettes sanguines – peu fréquent
- Crise cardiaque (éventuellement due à une très faible pression artérielle chez certains patients à haut risque, y compris ceux présentant des problèmes de circulation sanguine vers le cœur ou le cerveau) – peu fréquent
- Accident vasculaire cérébral (peut-être dû à une pression artérielle très basse chez les patients à haut risque) – peu fréquent
- Troubles sanguins (aplasie médullaire), incluant des modifications des valeurs sanguines telles qu'une diminution du nombre de globules blancs (neutropénie), une diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombocytopénie), une diminution des taux d'hémoglobine, une diminution de l'hématocrite, une pancytopénie, une agranulocytose – rare
- Réactions cutanées graves avec rougeur et desquamation de la peau, cloques ou plaies ouvertes (syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique) – rare
- Éruption ou brûlure soudaine et inattendue, rougeur ou desquamation – rare
- La moelle osseuse arrête la production de nouvelles cellules sanguines, ce qui entraîne une fatigue, une diminution de la capacité à combattre les infections et des saignements non contrôlés (anémie aplasique) – rare
- Inflammation du foie, maladie du foie, augmentation des enzymes hépatiques ou de la bilirubine (mesurée lors de tests), jaunisse (jaunissement de la peau et/ou des yeux) – rare

Effets indésirables observés chez les enfants sous Aquumeldi pour une insuffisance cardiaque:

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Sensation de vertige, pression artérielle basse (vertiges posturaux)
- Toux
- Vomissements
- Taux élevés de potassium (hyperkaliémie), mesurés dans le sang

- Légères augmentations de la protéine albumine dans l'urine (microalbuminurie)

Vous ou votre enfant pouvez ressentir des vertiges lorsque vous commencez à prendre Aquumeldi. Cela est dû à une diminution de la pression artérielle. Si tel est le cas, vous vous sentirez mieux si vous vous allongez. Veuillez en parler à votre médecin ou à celui de votre enfant.

Les autres effets indésirables possibles observés chez les adultes prenant de l'énalapril sont les suivants:

Très fréquent (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- Sensation de vertige
- Sensation de faiblesse (asthénie)
- Envie de vomir (nausées)
- Vision floue
- Toux

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Diarrhée
- Douleurs abdominales
- Vomissements
- Éruption cutanée
- Maux de tête
- Évanouissement (syncope)
- Pression artérielle basse
- Modifications du rythme cardiaque
- Pouls rapide
- Angine de poitrine
- Douleurs thoraciques
- Fatigue
- Dépression
- Augmentation du taux de potassium (hyperkaliémie), mesuré lors des analyses de sang
- Augmentation des taux de créatinine (augmentation de la créatine sérique), mesurés lors des analyses de sang
- Perte anormale d'albumine dans l'urine (microalbuminurie), mesurée lors des tests d'urine
- Altération du goût
- Essoufflement (dyspnée)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Indigestion
- Constipation
- Perte d'appétit (anorexie)
- Mouvement lent des aliments dans l'intestin
- Inflammation du pancréas
- Irritation de l'estomac (irritation gastrique)
- Sécheresse de la bouche
- Ulcère
- Altération de la fonction rénale
- Insuffisance rénale
- Écoulement nasal
- Enrouement
- Mal de gorge
- Battements cardiaques rapides ou irréguliers (palpitations)
- Dégradation excessive des globules rouges, ce qui cause fatigue et pâleur (anémie hémolytique)
- Confusion
- Difficultés à dormir

- Envie de dormir
- Nervosité
- Sensation de picotement ou d'engourdissement de la peau
- Sensation de tournis (vertige)
- Bourdonnements dans les oreilles (acouphènes)
- Asthme
- Oppression thoracique associée à l'asthme (bronchospasme)
- Augmentation de la transpiration
- Démangeaisons
- Urticaire
- Perte de cheveux
- Crampes musculaires
- Bouffées de chaleur
- Faible pression artérielle lors du passage en position debout (hypotension orthostatique)
- Sensation générale de malaise
- Fièvre
- Problèmes d'érection (impuissance)
- Taux élevé de protéines dans l'urine (mesuré lors d'un test)
- Faible taux de sucre dans le sang
- Faible taux de sodium (hyponatrémie), mesuré dans le sang
- Taux élevé d'urée sanguine, mesuré dans le sang

Rare (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 1 000)

- Petites bosses remplies de liquide sur la peau (pemphigus)
- Insuffisance hépatique
- Cholestase (troubles de l'écoulement de la bile)
- Élévations des enzymes hépatiques
- Phénomène de Raynaud, où les mains et les pieds peuvent devenir très froids et pâles en raison d'un faible débit sanguin
- Maladies auto-immunes
- Rêves étranges
- Problèmes de sommeil
- Accumulation de liquide ou d'autres substances dans les poumons (comme révélé par radiographie)
- Inflammation du nez
- Inflammation des poumons causée par une accumulation de cellules sanguines, entraînant des difficultés à respirer (pneumonie à éosinophiles)
- Inflammation de la bouche (stomatite)
- Inflammation de la langue (glossite)
- Plaies dans la bouche (ulcérations aphteuses)
- Diminution de la quantité d'urine produite
- Trouble cutané dû à une réaction allergique ou à une infection (érythème polymorphe)
- Augmentation du volume des seins chez les hommes
- Gonflement des glandes dans le cou, les aisselles ou l'aîne
- Gonflement des mains, des pieds ou des chevilles

Très rare (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10 000)

- Gonflement de l'intestin (angio-œdème intestinal)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Surproduction d'hormone antidiurétique, une hormone qui aide les reins à contrôler la quantité d'eau perdue par l'organisme via l'urine, ce qui provoque une rétention d'eau, entraînant faiblesse, fatigue ou confusion (SIADH).
- Réactions cutanées graves. Une association de symptômes a été rapportée, qui peut associer certains ou l'ensemble des signes suivants: fièvre, inflammation des vaisseaux sanguins

(inflammation des séreuses/vascularite), douleurs musculaires (myalgie/myosite), douleurs articulaires (arthralgie/arthrite). Une éruption cutanée, une sensibilité à la lumière du soleil et aux rayons UV ou d'autres manifestations cutanées peuvent survenir.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère ou à celui de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Aqumeldi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. À conserver dans l'emballage d'origine.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Aqumeldi

- La substance active est le maléate d'énalapril.
- Les autres composants sont les suivants: mannitol (E421), crospovidone, poly(acétate de vinyle), povidone, laurylsulfate de sodium (voir rubrique 2 «Aqumeldi contient du sodium»), stéarylfumarate de sodium, silice anhydre colloïdale.

Comment se présente Aqumeldi et contenu de l'emballage extérieur

Aqumeldi 0,25 mg comprimés orodispersibles sont des comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 2 mm de diamètre.

Ils sont fournis dans un flacon en plastique muni d'un bouchon d'inviolabilité avec fermeture de sécurité enfant en plastique à l'intérieur d'une boîte en carton. Chaque boîte contient un flacon et une cuillère-mesure bleue.

Emballages disponibles contenant 50, 100 ou 200 comprimés orodispersibles par flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La première fois que le flacon est ouvert, la bague de sécurité doit être rompue::

- Tenez fermement le flacon d'une seule main.
- Avec l'autre main, poussez fermement tout en faisant tourner le bouchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.
- Continuez à tourner jusqu'à ce que la bague de sécurité soit rompue.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Pharbil Waltrip GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrip
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est::**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.
