

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

AQUMELDI 0,25 mg smeltetabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver smeltetablet indeholder 0,25 mg enalaprilmaleat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Smeltetablet

Hvide, runde, bikonvekse smeltetabletter med en diameter på 2 mm.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

AQUMELDI er indiceret til behandling af hjertesvigt hos børn fra fødslen til under 18 år.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med AQUMELDI bør initieres af en læge med erfaring inden for behandling af pædiatriske patienter med hjertesvigt.

#### Dosering

##### Start-/testdosis

0,01 til 0,04 mg/kg (maks. 2 mg) som en enkelt indledende dosis.

- Før der gives en testdosis, bør blodtryk (BP) og nyrefunktion kontrolleres. Hvis BP er under 5-percentilen, eller kreatinin over den alderstilsvarende normalgrænse, bør enalapril ikke gives.
- Testdosen bør ligge i den nedre ende af intervallet for mindre stabile patienter og hos spædbørn <30 dage.
- Blodtrykket bør overvåges med 1-2 timers mellemrum efter den indledende dosis. Hvis det systoliske blodtryk (SBP) er under 5-percentilen, bør enalapril seponeres, og passende klinisk behandling gives.

##### Mål-/vedligeholdelsesdosis

0,15 til 0,3 mg/kg (maks. 20 mg) pr. dag fordelt på én eller to doser 8 timer efter testdosen.

Dosen bør tilpasses individuelt, afhængigt af blodtryks-, serumkreatinin- og kaliumresponsen.

- Hvis SBP er over eller lig med 5-percentilen, og serumkreatinin er højst  $1,5 \times$  baseline, bør det overvejes at optitrere enalapril.
- Hvis SBP er under 5-percentilen, og serumkreatinin er over  $2 \times$  baseline, bør enalapril seponeres.
- Hvis det systoliske blodtryk er under 5-percentilen, og serumkreatinin er mellem  $1,5$  og  $2 \times$  baseline, bør enalaprildosen nedtitreres.
- Hvis SBP er over 5-percentilen, og serumkreatinin er over  $2 \times$  baseline, bør enalaprildosen nedtitreres.
- Hvis det systoliske blodtryk er over eller lig med 5-percentilen og serumkreatinin er mellem  $1,5$  og  $2 \times$  baseline, bør enalapril fortsættes ved samme dosis.

Hvis kalium på noget tidspunkt kommer  $\geq 5,5$  mmol/l, bør behandlingen med enalapril afbrydes midlertidigt. Når hyperkaliæmi er afhjulpet, genoptages enalapril på det samme eller et lavere dosisniveau. Hvis der igen opstår hyperkaliæmi, gentages ovenstående, og behandlingen genoptages på et lavere niveau. Hvis kalium trods flere dosisnedsættelser gentagne gange er over 5,5 mmol/l, seponeres enalapril.

Hvis en dosis AQUMELDI springes over, bør den næste dosis gives som sædvanlig. Giv ikke en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

For patienter med nedsat nyrefunktion bør der træffes særlige forholdsregler (se pkt. 4.3 og 4.4):

- Enalapril er kontraindiceret hos pædiatriske patienter med glomerulær filtrationshastighed (GFR)  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt. 4.3).
- $GFR \geq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: Dosisjustering ikke påkrævet.
- $GFR \geq 30$ - $<50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: Begynd med 50 % af enkeltdosen, og administrer med 12 timers mellemrum.
- Ved dialyse: Begynd med 25 % af den normale enkeltdosis, og administrer med 12 timers mellemrum.

Dosen bør øges til den højest mulige tolererede dosis, afhængigt af virkningen. Alt efter patientens kliniske tilstand bør kreatinin- og kaliumkoncentrationerne kontrolleres senest 2 uger efter behandlingsstart og derefter mindst én gang om året.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen data om behandling af pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion.

Dosisjustering anses ikke for nødvendig, men sådanne børn bør kun få enalapril under tæt overvågning. Det frarådes at behandle børn under 1 måned med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

#### *Børn under 30 dage*

Spædbørn  $< 30$  dage bør kun behandles under tæt overvågning, herunder af blodtryk, serumkalium og nyrefunktion.

### Administration

Udelukkende til oral anvendelse. Anbringes på tungen eller i cavitas buccalis, så tabletten kan dispergere.

AQUMELDI kan tages sammen med et måltid eller mellem måltiderne.

For anvisninger om administration af startdoser  $< 0,25$  mg og administration gennem sonde, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Hypersensibilitet over for det aktive stof eller et af de hjælpestoffer, der er anført i pkt. 6.1, eller enhver anden ACE-hæmmer (ACEi).
- Angioødem i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hæmmere.
- Arveligt eller idiopatisk angioødem.
- Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Brug af AQUMELDI samtidig med aliskirenholdige lægemidler er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nyreinsufficiens ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Samtidig administration med sacubitril/valsartan (et lægemiddel, der indeholder en neprilysinhæmmer) på grund af den øgede risiko for angioødem. AQUMELDI må ikke administreres inden for 36 timer efter skift til eller fra sacubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).

- Pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.2).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Symptomatisk hypotension

Hos patienter med hjertesvigt med eller uden tilknyttet nyreinsufficiens er der iagttaget symptomatisk hypotension. Dette er mest sandsynligt hos patienter med sværere grader af hjertesvigt, der afspejler sig i brug af høje doser af diuretika, hyponatriæmi eller nedsat nyrefunktion. Hos sådanne patienter bør behandlingen indledes under lægelig overvågning, og patienterne bør følges tæt, når dosen af AQUMELDI og/eller diuretikum justeres. Samme hensyn kan gælde for patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær sygdom, hos hvem et for stort blodtryksfald kan føre til myokardieinfarkt eller en cerebrovaskulær hændelse.

Hos nogle patienter med hjertesvigt, som har normalt eller lavt blodtryk, kan AQUMELDI medføre yderligere fald i det systemisk blodtryk. Denne virkning er forventelig og betyder normalt ikke, at behandlingen bør afbrydes. Hvis hypotension bliver symptomgivende, kan det være nødvendigt at reducere dosen og/eller seponere diuretikum og/eller AQUMELDI.

Hvis der opstår hypotension, bør patienten placeres i liggende stilling og om nødvendigt gives en intravenøs infusion af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske, opløsning. En transient hypotensiv respons er ikke kontraindikation for yderligere doser, som normalt kan gives uden problemer, når blodtrykket er steget efter volumenudvidelse.

##### Aorta- eller mitralklapstenose/hypertrofisk kardiomyopati

Som alle vasodilatorer bør ACE-hæmmere gives med forsigtighed til patienter med obstruktion af venstre ventrikulære udstømningskanal og bør undgås i tilfælde af kardiogent shock og betydelig hæmodynamisk obstruktion.

##### Nedsat nyrefunktion

Nyresvigt er rapporteret i forbindelse med enalapril og er primært set hos patienter med svært hjertesvigt eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose. Hvis nyresvigt opdages straks og behandles hensigtsmæssigt, er det i forbindelse med enalaprilbehandling sædvanligvis reversibelt (se pkt. 4.8).

Nogle hypertensive patienter uden åbenbar eksisterende nyresygdom har udviklet stigning i blodurinstof og -kreatinin ved administration af enalapril samtidig med et diuretikum. Dosisreduktion af enalapril og/eller seponering af diuretikum kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Denne situation skulle forhøje muligheden for underliggende nyrearteriestenose (se renovaskulær hypertension nedenfor).

##### Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med ACE-hæmmere. Der kan forekomme nedsat nyrefunktion med kun lette ændringer i serumkreatinin. Hos sådanne patienter bør behandlingen initieres under tæt medicinsk overvågning med lave doser, omhyggelig titrering og overvågning af nyrefunktionen.

##### Nyretransplantation

Der er ingen erfaring med administration af AQUMELDI hos patienter med en nylig nyretransplantation. Det frarådes derfor at behandle med AQUMELDI.

## Leversvigt

ACE-hæmmere er i sjældne tilfælde blevet sat i forbindelse med et syndrom, der begynder med kolestatisk gulsot eller hepatitis og udvikler sig til fulminant hepatisk nekrose, undertiden med dødelig udgang. Mekanismen for dette syndrom er ukendt. Patienter, der er i behandling med ACE-hæmmere og udvikler gulsot eller markant forhøjede leverenzymmer, bør have seponeret ACE-hæmmeren og følges op med passende medicinsk behandling.

## Neutropeni/agranulocytose

Hos patienter i behandling med ACE-hæmmere er der rapporteret om neutropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anæmi. Neutropeni forekommer sjældent hos patienter med normal nyrefunktion uden andre komplicerende faktorer. Der bør vises den yderste forsigtighed ved enalaprilbehandling af patienter med kollagen vaskulær sygdom, immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller procainamid eller en kombination af disse komplicerende faktorer, navnlig hvis nyrefunktionen i forvejen er nedsat. Nogle af disse patienter udviklede svære infektioner, som i enkelte tilfælde ikke responderede på intensiv antibiotikabehandling. Hvis enalapril anvendes hos sådanne patienter, anbefales periodisk overvågning af leukocyttallet, og patienterne bør instrueres i at indberette eventuelle tegn på infektion.

## Hypersensibilitet/angioødem

Der er rapporteret om angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx hos patienter i behandling med ACE-hæmmere, herunder enalapril. Dette kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. I sådanne tilfælde skal AQUMELDI seponeres øjeblikkeligt, og der bør iværksættes passende overvågning for at sikre fuldstændig resolution af symptomer før patienten udskrives. Selv i tilfælde, hvor hævelsen er afgrænset til tungen, uden åndedrætsbesvær, kan patienten behøve forlænget observation, eftersom antihistamin- og kortikosteroidbehandling kan være utilstrækkeligt.

Der er i meget sjældne tilfælde indberettet dødsfald som følge af angioødem i forbindelse med laryngealt ødem eller tungeødem. Patienter, hvis tunge, glottis eller larynx er involveret, vil antagelig få luftvejsobstruktion, især hvis de tidligere har gennemgået luftvejskirurgi. Ved involvering af tungen, glottis eller larynx, som kan forventes at forårsage luftvejsblokering, bør der straks gives passende behandling, som kan omfatte subkutan adrenalinopløsning 1:1 000 (0,3 ml til 0,5 ml) og/eller foranstaltninger til sikring af frie luftveje.

Det er rapporteret, at sorte patienter, der får ACE-hæmmere, har en højere forekomst af angioødem end ikke-sorte.

Patienter med angioødem i anamnesen, som ikke er relateret til behandling med ACE-hæmmere, kan have øget risiko for angioødem under behandling med en ACE-hæmmer (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed ved initiering af behandling med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos patienter, der allerede er i behandling med en ACE-hæmmer.

Patienter i samtidig behandling med ACE-hæmmere og neprilysin-hæmmere (f.eks. sacubitril og racecadotril) kan have øget risiko for angioødem (se pkt. 4.5). Samtidig behandling med enalapril og sacubitril/valsartan er kontraindiceret på grund af den øgede risiko for angioødem (se pkt. 4.3). Behandling med sacubitril/valsartan må ikke initieres før 36 timer efter administration af den sidste dosis enalapril. Hvis behandlingen med sacubitril/valsartan indstilles, må enalapril-behandling ikke initieres før 36 timer efter den sidste dosis sacubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

### Anafylaktoide reaktioner under hymenoptera-desensibilisering

Patienter, der får ACE-hæmmere under desensibilisering med hymenopteragifte, har i sjældne tilfælde oplevet livstruende anafylaktoide reaktioner. Disse reaktioner blev undgået ved midlertidigt at suspendere behandlingen med ACE-hæmmere forud for hver desensibilisering.

### Anafylaktoide reaktioner under LDL-aferese

Patienter, der får ACE-hæmmere under lavdensitetslipoproteinaferese (LDL-aferese) med dextransulfat, har i sjældne tilfælde haft livstruende anafylaktoide reaktioner. Disse reaktioner blev undgået ved midlertidigt at suspendere behandlingen med ACE-hæmmer før hver aferese.

### Hæmodialysepatienter

Der er rapporteret anafylaktoide reaktioner hos patienter, der er i dialyse med højfluxmembraner (f.eks. AN 69®) og samtidig er i behandling med en ACE-hæmmer. Hos sådanne patienter bør det overvejes at anvende en anden type dialysemembran eller en anden klasse af antihypertensiva.

### Hypoglykæmi

Diabetespatienter, der behandles med orale antidiabetika eller insulin og får en ACE-hæmmer, skal have besked om nøje at være på vagt over for hypoglykæmi, navnlig i den første måned af den kombinerede brug (se pkt. 4.5).

### Hoste

Hoste er rapporteret ved brug af ACE-hæmmere. Hosten er karakteristisk uproduktiv og vedvarende og svinder efter seponering af behandlingen. ACE-hæmmerinduceret hoste bør betragtes som en del af differentialdiagnosen for hoste.

### Operation/anæstesi

Hos patienter, der gennemgår større kirurgiske indgreb eller er under anæstesi med hypotensionsfremkaldende lægemidler, blokerer enalapril dannelsen af angiotensin II-som følge af kompensatorisk reninfrigivelse. Hypotension, der anses for at skyldes denne mekanisme, kan korrigeres med volumenudvidelse.

### Hyperkaliæmi

Der er observeret stigninger i serumkalium hos nogle patienter, der behandles med ACE-hæmmere, herunder enalapril. Risikofaktorer for udvikling af hyperkaliæmi er nyreinsufficiens, forringelse af nyrefunktionen, alder (> 70 år), diabetes mellitus, tilstødende komplikationer, især dehydrering, akut kardial dekomensation, metabolisk acidose og samtidig anvendelse af kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutter, samt brug af andre lægemidler, der er forbundet med stigning i serumkalium (f.eks. heparin og trimethoprimholdige produkter som cotrimoxazol). Nyfødte har øget risiko for at udvikle hyperkaliæmi. Det kan medføre en betydelig stigning i serumkalium at anvende kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge serumkalium, navnlig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hyperkaliæmi kan forårsage alvorlige, undertiden fatale, arytmier. Hvis samtidig brug af enalapril og et eller flere af de ovennævnte stoffer anses for hensigtsmæssigt, bør de anvendes med forsigtighed og med hyppig overvågning af serumkalium (se pkt. 4.5).

### Litium

Samtidig behandling med litium og enalapril frarådes generelt (se pkt. 4.5).

### Blokering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er evidens for, at samtidig anvendelse af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder akut nyresvigt). Det frarådes derfor at blokere RAAS gennem kombineret brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis behandling med dobbelt blokade anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under opsyn af en speciallæge og hyppig tæt overvågning af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

Hos patienter med diabetisk nefropati bør ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister ikke anvendes samtidig.

### Graviditet

Behandling med ACE-hæmmere bør ikke initieres under graviditet. Medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmere anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skifte til alternative behandlinger med en veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når der konstateres graviditet, skal behandlingen med ACE-hæmmere straks indstilles, og, hvis det er relevant, alternativ behandling indledes (se pkt. 4.3 og 4.6).

### Etniske forskelle

Ligesom andre ACE-hæmmere er enalapril tilsyneladende mindre egnet til at sænke blodtrykket hos sorte end hos ikke-sorte, muligvis på grund af en højere prævalens af lav reninstatus hos populationen af sorte med hypertension.

### Pædiatrisk population

AQUMELDI anbefales ikke til børn ved andre indikationer end hjertesvigt.

Forsigtighed tilrådes hos børn under 1 måned, da de kan være meget følsomme over for lægemidlet. For brug af Aqumeldi hos børn under 1 måned foreligger kun sparsomme data i de kliniske studier (n=4). Eventuelle tegn på utilsigtede hændelser samt elektrolytter bør overvåges nøje.

### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen data om behandling af pædiatriske patienter med allerede eksisterende leversygdom. Pædiatriske patienter med eksisterende leversygdom bør derfor kun behandles med enalapril under streng overvågning. Det frarådes at behandle børn under 1 måned med nedsat leverfunktion.

### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet og er således stort set natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med AQUMELDI hos den voksne eller den pædiatriske population. Interaktionsstudier med enalapril er kun udført hos voksne.

### Blokering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelt blokade af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) gennem samtidig anvendelse af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med større hyppighed af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder akut nyresvigt) end ved brug af et enkelt RAAS-virksomt stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

### Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller andre lægemidler, som kan øge serumkalium

ACE-hæmmere mindsker diuretika-induceret kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud, kaliumholdige saltsubstitutter eller andre lægemidler, der kan øge serumkalium (f.eks. heparin og trimethoprimholdige produkter som cotrimoxazol), kan medføre betydelige stigninger i serumkalium. Hvis samtidig brug af enalapril og et eller flere af de ovennævnte stoffer anses for hensigtsmæssigt, bør de anvendes med forsigtighed og med hyppig overvågning af serumkalium (se pkt. 4.4).

### Diuretika (thiazid eller loop-diuretika)

Tidligere behandling med højdosis-diuretika kan medføre volumendepletion og risiko for hypotension ved initiering af behandling med enalapril (se pkt. 4.4). Den hypotensive effekt kan reduceres ved at seponere det pågældende diuretikum, ved at øge volumen eller saltindtag, eller ved at initiere behandling med enalapril i lav dosis.

### Antihypertensiva

Samtidig anvendelse af disse lægemidler kan øge de hypotensive virkninger af enalapril. Samtidig anvendelse med nitroglycerin og andre nitrater eller andre vasodilatorer kan reducere blodtrykket yderligere.

### Litium

Der er rapporteret om reversible stigninger i serumlitiumkoncentrationerne og toksicitet ved samtidig administration af litium med ACE-hæmmere. Samtidig anvendelse af thiaziddiuretika kan øge litiumniveauet yderligere og øge risikoen for litiumtoksicitet med ACE-hæmmere. Anvendelse af enalapril sammen med litium frarådes, men hvis kombinationen viser sig at være nødvendig, bør serumlitium overvåges nøje (se pkt. 4.4).

### Tricykliske antidepressiva/antipsykotika/anæstetika/narkotika

Anvendelse af visse anæstetiske lægemidler, tricykliske antidepressiva og antipsykotika sammen med ACE-hæmmere kan reducere blodtrykket (se pkt. 4.4).

### Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere)

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), kan reducere effekten af diuretika og andre antihypertensiva. Den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hæmmere kan derfor mindskes med NSAID'er, herunder selektive COX-2-hæmmere.

Samtidig administration af NSAID'er (herunder COX-2-hæmmere) og angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hæmmere har additiv effekt på stigningen i serumkalium og kan medføre forringelse af nyrefunktionen. Disse virkninger er sædvanligvis reversible. I sjældne tilfælde kan der forekomme akut nyresvigt, især hos patienter med nedsat nyrefunktion (såsom ældre eller patienter med væskemangel, herunder patienter i diuretikabehandling). Der bør derfor vises forsigtighed ved administration af kombinationen til patienter med nedsat nyrefunktion. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydreret, og det bør overvejes at overvåge nyrefunktionen efter initiering af samtidig behandling og periodisk derefter.



## Guld

Hos patienter i behandling med injicerbart guld (natriumaurothiomalat) og samtidig behandling med ACE-hæmmere, herunder enalapril, er der i sjældne tilfælde rapporteret om nitritoide reaktioner (symptomer, der omfatter ansigtsrødme, kvalme, opkastning og hypotension).

## Hæmmere af mammalt mål for rapamycin (mTOR)

Patienter, der får samtidig behandling med mTOR-hæmmere (f.eks. temsirolimus, sirolimus og everolimus), kan have forhøjet risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

## Neprilysinhæmmere

Patienter i samtidig behandling med ACE-hæmmere og neprilysin-hæmmere (f.eks. sacubitril og racecadotril) kan have øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4). Samtidig anvendelse af enalapril og sacubitril/valsartan er kontraindiceret, da samtidig hæmning af neprilysin og ACE kan øge risikoen for angioødem. Sacubitril/valsartan må ikke initieres før 36 timer efter den sidste dosis enalapril. Behandling med enalapril må ikke initieres før 36 timer efter den sidste dosis sacubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.4).

## Sympatomimetika

Sympatomimetika kan reducere den antihypertensive virkning af ACE-hæmmere.

## Antidiabetika

Epidemiologiske studier har tydet på, at samtidig administration af ACE-hæmmere og antidiabetika (insulin, orale hypoglykæmiske midler) kan medføre øget blodsukkersænkende effekt med risiko for hypoglykæmi. Dette fænomen syntes at være mere sandsynligt i de første uger af den kombinerede behandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter i samtidig vildagliptinbehandling kan have øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

## Alkohol

Alkohol øger den hypotensive virkning af ACE-hæmmere.

## Acetylsalicylsyre, trombolytika og betablokkere

Enalapril kan administreres sikkert samtidig med acetylsalicylsyre (i kardiologiske doser), trombolytika og betablokkere.

## Ciclosporin

Hyperkaliæmi kan forekomme ved samtidig brug af ACE-hæmmere og ciclosporin. Monitorering af serumkalium anbefales.

## Heparin

Hyperkaliæmi kan forekomme ved samtidig brug af ACE-hæmmere og heparin. Monitorering af serumkalium anbefales.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Baseret på humane erfaringer forårsager ACE-hæmmere, der administreres under graviditet, herunder enalapril, medfødte misdannelser (nedsat nyrefunktion, oligohydramniose, forsinket knogledannelse i

kraniet, kontrakturer af lemmerne, kraniofaciale deformationer og hypoplastisk lungeudvikling) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi).

AQUMELDI er kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditeten og frarådes i første trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende effektiv kontraception under behandlingen og op til 1 uge derefter.

Der er forekommet maternel oligohydramniose, formentlig som følge af nedsat føtal nyrefunktion. Dette kan resultere i kontrakturer af ekstremiteterne, kraniofaciale deformationer og hypoplastisk lungeudvikling. Hvis der har været eksponering for ACE-hæmmere fra andet trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktion og kranium. Børn, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, bør observeres tæt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amning

AQUMELDI og dets metabolitter udskilles i human mælk i et sådant omfang, at man ikke kan udelukke virkninger på nyfødte/spædbørn, der ammes (se pkt. 5.2).

Det skal besluttes, om amningen skal ophøre, eller behandlingen med AQUMELDI seponeres/undlades under hensyn til fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om indvirkningen af enalapril på fertiliteten. Hos rotter var der ingen virkning på parring eller fertilitet ved behandling med enalapril (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

AQUMELDI påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed eller træthed, hvilket kan påvirke koncentration og koordineringsevne. Dette kan berøre evnen til at udføre opmærksomhedskrævende opgaver som f.eks. køre bil, cykle og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigst indberettede lægemiddelrelaterede bivirkninger hos børn var hoste (5,7 %), opkastning (3,1 %), mikroalbuminuri (3,1 %), hyperkaliæmi (2,9 %), hypotension (1,4 %) og ortostatisk svimmelhed (1,2 %).

### Tabuleret liste over bivirkninger

#### Børn

Hyppigheden af bivirkninger, der er anført i tabel 1, er udledt af kliniske studier blandt børn, der får AQUMELDI for hjertesvigt. I alt 86 børn i disse studier fik enalapril i op til 1 år; dataene er derfor begrænsede.

Bivirkningerne er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed med de hyppigst forekommende først, efter følgende retningslinjer: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

**Tabel 1. Liste over bivirkninger hos børn med hjertesvigt.**

<b>Bivirkninger</b>	<b>Hyppighed</b>
<b>Nervesystemet</b>	
Ortostatisk svimmelhed	Almindelig
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Hypotension	Almindelig
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Hoste	Almindelig
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Opkastning	Almindelig
<b>Undersøgelser</b>	
Hyperkaliæmi	Almindelig
Mikroalbuminuri	Almindelig

Voksne

Enalapril i tabletform er evalueret med henblik på sikkerheden hos over 10 000 voksne patienter og i kontrollerede kliniske studier blandt 2 314 hypertensive patienter og 363 patienter med kongestiv hjertesvigt. Bivirkninger og hyppighed hos den voksne population er anført i tabel 2.

**Tabel 2. Liste over bivirkninger hos den voksne population**

<b>Bivirkninger</b>	<b>Hyppighed</b>
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Aplastisk anæmi	Ikke almindelig
Hæmolytisk anæmi	Ikke almindelig
Anæmi	Ikke almindelig
Knoglemarvsdepression	Sjælden
Neutropeni	Sjælden
Agranulocytose	Sjælden
Pancytopeni	Sjælden
Trombocytopeni	Sjælden
Lymfadenopati	Sjælden
Nedsat hæmoglobin	Sjælden
Nedsat hæmatokrit	Sjælden
<b>Immunsystemet</b>	
Angioødem	Almindelig
Autoimmune sygdomme	Sjælden
<b>Det endokrine system</b>	
Syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon (SIADH)	Ikke kendt
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Hypoglykæmi	Ikke almindelig
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Depression	Almindelig
Konfusion	Ikke almindelig
Nervøsitet	Ikke almindelig
Søvnløshed	Ikke almindelig
Unormale drømme	Sjælden
Søvnforstyrrelser	Sjælden
<b>Nervesystemet</b>	
Svimmelhed	Meget almindelig
Hovedpine	Almindelig
Synkope	Almindelig
Smagsforstyrrelser	Almindelig

<b>Bivirkninger</b>	<b>Hyppighed</b>
Paræstesi	Ikke almindelig
Døsighed	Ikke almindelig
Vertigo	Ikke almindelig
<b>Øjne</b>	
Sløret syn	Meget almindelig
<b>Øre og labyrint</b>	
Tinnitus	Ikke almindelig
<b>Hjerte</b>	
Brystsmerter	Almindelig
Rytmeforstyrrelser	Almindelig
Angina pectoris	Almindelig
Takykardi	Almindelig
Myokardieinfarkt	Ikke almindelig
Cerebrovaskulær hændelse	Ikke almindelig
Palpitationer	Ikke almindelig
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Hypotension	Almindelig
Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig
Rødme	Ikke almindelig
Raynauds fænomen	Sjælden
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Hoste	Meget almindelig
Dyspnø	Almindelig
Astma	Ikke almindelig
Bronkospasme	Ikke almindelig
Angina faucium	Ikke almindelig
Rhinoré	Ikke almindelig
Hæshed	Ikke almindelig
Lungeinfiltrater	Sjælden
Allergisk alveolitis	Sjælden
Eosinofil pneumoni	Sjælden
Rinitis	Sjælden
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Kvalme	Meget almindelig
Diarré	Almindelig
Mavesmerter	Almindelig
Opkastning	Almindelig
Ileus	Ikke almindelig
Pankreatitis	Ikke almindelig
Peptisk ulcus	Ikke almindelig
Obstipation	Ikke almindelig
Anoreksi	Ikke almindelig
Gastritis	Ikke almindelig
Dyspepsi	Ikke almindelig
Mundtørhed	Ikke almindelig
Stomatitis	Sjælden
Aftøs ulceration	Sjælden
Glossitis	Sjælden
Intestinalt angioødem	Meget sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>	
Leversvigt	Sjælden
Kolestase	Sjælden
Hepatitis	Sjælden
<b>Hud og subkutane væv</b>	

<b>Bivirkninger</b>	<b>Hyppighed</b>
Udslæt	Almindelig
Pruritis	Ikke almindelig
Diaforese	Ikke almindelig
Alopeci	Ikke almindelig
Erythema multiforme	Sjælden
Stevens-Johnsons syndrom	Sjælden
Eksfoliativ dermatitis	Sjælden
Toksisk epidermal nekrolyse	Sjælden
Pemphigus	Sjælden
Erythrodermi	Sjælden
Svære hudreaktioner*	Ukendt
Hypersensibilitetsreaktioner	Ukendt
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Muskelkrampe	Ikke almindelig
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Nyresvigt	Ikke almindelig
Nyreinsufficiens	Ikke almindelig
Proteinuri	Ikke almindelig
Oliguri	Sjælden
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Impotens	Ikke almindelig
Gynækomasti	Sjælden
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Asteni	Meget almindelig
Træthed	Almindelig
Feber	Ikke almindelig
Utilpashed	Ikke almindelig
<b>Undersøgelser</b>	
Hyperkaliæmi	Almindelig
Mikroalbuminuri	Almindelig
Forhøjet serumkreatinin	Almindelig
Forhøjet blodurinstof	Ikke almindelig
Hyponatriæmi	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Sjælden
Forhøjet serumbilirubin	Sjælden

\* Der er indberettet et symptomkompleks, som helt eller delvis kan omfatte følgende symptomer: feber, serositis, vasculitis, myalgi/myositis, artralgi/arthritis, positivt ANA, forhøjet sænkingsreaktion, eosinofili og leukocytose. Udslæt, lysfølsomhed eller andre dermatologiske manifestationer kan forekomme.

### Pædiatrisk population

#### Blodtryk og hjerterefrekvens

Efter den første indtagelse af AQUMELDI blev der ikke rapporteret om ændringer i blodtryk eller hjerterefrekvens hos naive eller ACEi-forbehandlede pædiatriske patienter med hjertesvigt i observationsperioden på 8 timer. I løbet af de første 8 ugers behandling ændrede gennemsnitsværdierne af blodtrykket sig ikke over tid. Samme tendens blev observeret for hjerterefrekvens. Middelarterietryk (MAP), baseret på systolisk og diastolisk blodtryk, steg i alle aldersgrupper i løbet af den efterfølgende 10-måneders studieperiode, undtagen for børn i alderen 6-12 måneder, hos hvem der sås et mindre fald.

#### Renale sikkerhedsparametre

I den 12-måneders studieperiode var koncentrationen af serumkreatinin, urinstofnitrogen i blodet (BUN), GFR og kalium generelt inden for normalområdet og konstant hos pædiatriske patienter med

hjertesvigt. Den eneste forskel var hos børn i alderen fra fødslen til 3 måneder, hvor BUN-niveauerne var signifikant højere ved studiets afslutning end ved start, med gennemsnit ( $\pm$  standardafvigelse (SD)) 4,4 ( $\pm$ 1,8) i forhold til 2,8 ( $\pm$ 1,4),  $p=0,0001$ ). Hos pædiatriske patienter med hjertesvigt blev mikroalbuminuri regelmæssigt rapporteret hos blot én patient med dilateret kardiomyopati fra det første studiebesøg. Da denne patient forlod studiet for tidligt og ikke lod sig opfølge, foreligger der kun begrænsede data. Mikroalbuminuri blev i øvrigt indberettet i tre andre tilfælde, men ved andre besøg lå mikroalbumin inden for det normale interval. For de resterende patienter var værdierne ens i alle aldersgrupper i hele studiet.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der foreligger begrænsede data om overdosering af enalapril hos voksne, og ingen specifikke data for børn. De mest fremtrædende kendetegn ved overdosering, der er indberettet til dato, er hypotension, der begynder omkring seks timer efter indtagelse af tabletter, samtidig med blokade af renin-angiotensin-systemet og stupor. Symptomer forbundet med overdosering af ACE-hæmmere kan omfatte kredsløbsshock, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste. Efter indtagelse af henholdsvis 300 mg og 440 mg enalapril er der rapporteret serumniveauer af enalaprilat 100 og 200 gange højere end dem, der normalt ses efter terapeutiske doser.

Den anbefalede behandling af overdosering er intravenøs infusion af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske, opløsning. Hvis der opstår hypotension, skal patienten anbringes i shockstilling. Det kan også overvejes at behandle med angiotensin II-infusion og/eller intravenøse katecholaminer, hvis de er til rådighed. Hvis indtagelsen er sket for nylig, træffes foranstaltninger til at eliminere enalaprilmaleat (f.eks. emesis, maveskylning, administration af absorberende midler og natriumsulfat). Enalapril kan fjernes fra det almindelige kredsløb ved hæmodialyse (se pkt. 4.4). Til behandlingsresistent bradykardi er pacemakerbehandling indiceret. Puls, åndedræt, temperatur, blodtryk, serumelektrolytter og kreatininkoncentrationer bør overvåges løbende.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet, ACE-hæmmere, usammensatte, ATC-kode: C09AA02.

Enalaprilmaleat er maleatsaltet af enalapril, der er et derivat af de to aminosyrer L-alanin og L-prolin.

#### Virkningsmekanisme

##### *Blokering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*

Efter oral administration til voksne hydrolyseres enalapril via hepatisk CES 1 til den aktive metabolit enalaprilat, der har ACE-hæmmende virkning. ACE er en peptidyldipeptidase, som katalyserer omdannelsen af angiotensin I til det vasokonstringerende angiotensin II, og hæmningen af ACE resulterer i reduktion af angiotensin II i plasma. Dette fører også til øget reninaktivitet i plasma (på grund af fjernelse af negativ feedback på reninfrigivelsen) og reduceret aldosteronsekretion. Enaprilis virkningsmekanisme udøves derfor primært gennem suppressionen af RAAS. ACE er imidlertid identisk med kininase II, så enalapril kan også udøve sin virkning ved at blokere nedbrydningen af bradykinin, der er et peptid med potent vasodepressorvirkning. Der tilbagesår spørgsmål vedrørende

differentialvirkningerne af ACE-hæmning på RAA-aksen, afhængigt af det pågældende pædiatriske aldersinterval.

### Farmakodynamisk virkning

Farmakodynamikken af hjernenatriuretiske peptider (Nt-proBNP), forkortningsfraktionen og RAAS forbundet med enalapril, smeltetabletter, hos børn med hjertesvigt blev undersøgt i to sonderende kliniske studier; 32 børn i alderen 1 måned til <12 år med hjertesvigt som følge af dilateret kardiomyopati (DCM) (WP08) og 70 børn i alderen 6 år og derover med hjertesvigt på grund af medfødt hjertesygdom (CHD) (WP09). Gennemsnitsalder 555 dage, gennemsnitsvægt 8,92 kg og højde 74,01 cm. 46 % var piger, og 54 % var drenge. Dataene præsenteres nedenfor.

Hos børn med DCM ændrede Nt-proBNP-medianværdierne (-intervallet) sig ikke fra initialt 32 (5 til 1 777) pmol/l til 35 (3 til 1 302) pmol/l ( $p=ns$ ) ved studiets afslutning. Kun 10 % af patienterne i denne kohorte var ACEi-naive. Hos børn med CHD var Nt-proBNP-niveauet lavere ved slutningen af studiet end ved begyndelsen. Medianværdien af Nt-proBNP ved studiets begyndelse var 171 (1 til 2 789) pmol/l og 73 (5 til 2 165) pmol/l ( $p=ns$ ) ved afslutningen. I denne kohorte var 44 % af patienterne ACEi-naive.

Hos patienter med DCM steg middelværdierne fra ekkokardiografi ( $\pm$  SD))(forkortningsfraktion), en smule, men steg væsentligt hos alle patienter fra 22,3 % (SD 7,3) til 25,1 % (SD 7,8) ( $p < 0,05$ , t-test), hvilket afspejler en bedring i hjertelidelserne hos patienterne i alle aldersgrupper. Hos patienter med CHD forblev forkortningsfraktionen næsten uændret i studieperioden. Gennemsnitsværdierne ( $\pm$  SD) ved screeningen og afslutningen af studiebesøgene var henholdsvis 38,7 % (SD 8,6) og 38,5 % (SD 6,2).

Med hensyn til virkningerne på RAAS, renin, reninaktivitet i plasma og angiotensin I steg alle ved afslutningen af de to studier i forhold til prædosisværdierne. Aldosteronkoncentrationerne var faldet 4 timer efter administration af enalapril, smeltetabletter, samt ved studiets afslutning. De observerede ændringer antages ikke at være en følge af sygdommens naturlige forløb eller udviklingsbetingede ændringer i RAAS-systemet. Der blev observeret en sammenlignelig tendens for de 4 parametre i RAAS-systemet hos ACEi-naive og ACEi-forbehandlede kohorter, hvor den væsentligste forskel var prædosisværdierne ved baseline. De observerede ændringer i markører for RAAS i løbet af behandlingen med enalapril, smeltetabletter, ligger inden for det forventede mønster for ACE-hæmning.

For brug af Aqumeldi hos børn under 1 måned foreligger kun sparsomme data i de kliniske studier ( $n=4$ ).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Oralt enalapril absorberes hurtigt, og den maksimale serumkoncentration af enalapril indtræder inden for en time. I urinen genfindes ca. 60 % af den enalapril, der er absorberet fra enalapriltablettet. Enalapril hydrolyseres hurtigt og fuldstændigt til enalaprilat, der er en potent ACE-hæmmer.

Absorptionen af AQUMELDI, smeltetabletter, forventes ikke at påvirkes af fødeindtagelse.

### Fordeling

Som beskrevet under den voksne population er plasmaproteinbindingen af enalaprilat ikke over 60 % ved terapeutisk relevante koncentrationer. Hos voksne var det tilsyneladende fordelingsvolumen ( $V/F$ ) af enalapril fra AQUMELDI 93,15 l (SD 33,23 l).

## Biotransformation

Bortset fra omdannelse til enalaprilat er der ingen evidens for væsentlig metabolisering af enalapril.

## Elimination

Udskillelsen af enalaprilat er primært renal. Efter en enkelt oral dosis af enalapril (10 mg) hos voksne blev 18 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % i fæces som uændret enalapril, sammenholdt med 43 % af enalaprilat i urin og 27 % i fæces. Enalaprilats eliminationskinetik er bifasisk, med en indledende fase, der afspejler renal filtration (eliminationshalveringstid 2-6 timer), og en efterfølgende forlænget fase (terminal eliminationshalveringstid 36 timer), som antages at repræsentere ækvilibrering af lægemidlet fra bindingsstederne for ACE.

Stationære koncentrationer af enalaprilat nås efter 3 eller 4 doser enalapril. Hovedbestanddelene i urinen er enalaprilat, der tegner sig for ca. 40 % af dosen, og intakt enalapril (ca. 20 %). Eliminationshalveringstiden for enalapril fra AQUMELDI hos voksne var 0,77 t (SD 0,11 t), og den orale clearance (CL/F) 87,54 l/t (SD 33,45 l/t).

## Særlige populationer

### Nedsat nyrefunktion

Eksposeringen for enalapril og enalaprilat er forhøjet hos patienter med nyreinsufficiens. Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 40-60 ml/min) var AUC i steady state for enalaprilat ca. dobbelt så højt som hos patienter med normal nyrefunktion efter administration af 5 mg én gang daglig. Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min) var AUC cirka 8 gange forhøjet. Den effektive halveringstid for enalaprilat efter flere doser enalaprilmaleat forlænges ved denne grad af nyreinsufficiens, og tiden til steady state er forlænget (se pkt. 4.2). Enalaprilat kan fjernes fra det almindelige kredsløb ved hæmodialyse. Dialyseclearance er 62 ml/min.

### Amning

Efter en enkelt oral dosis på 20 mg hos fem postpartumkvinder var den gennemsnitlige maksimale enalaprilkoncentration i mælk 1,7 mikrog/l (interval 0,54-5,9 mikrog/l) 4-6 timer efter doseringen. Det gennemsnitlige maksimale enalaprilat-niveau var 1,7 mikrog/l (interval 1,2-2,3 mikrog/l); der var peakniveauer på forskellige tidspunkter i løbet af 24 timer. Ved anvendelse af data for den maksimale koncentration i mælk, ville det beregnede maksimale indtag hos et spædbarn, der udelukkende ammes, være ca. 0,16 % af den vægtjusterede maternelle dosis.

En kvinde, der havde taget oralt enalapril 10 mg dagligt i 11 måneder, havde et maksimalt indhold af enalapril i mælken på 2 mikrog/l 4 timer efter en dosis, og et maksimalt indhold af enalaprilat på 0,75 mikrog/l ca. 9 timer efter administrationen. Den samlede mængde enalapril og enalaprilat målt i mælk i løbet af 24-timers perioden var henholdsvis 1,44 mikrog/l mælk og 0,63 mikrog/l mælk.

Enalaprilatindholdet i mælk var under detektionsgrænsen ( $<0,2$  mikrog/l) 4 timer efter en enkelt dosis enalapril 5 mg hos én mor og 10 mg hos to mødre; enalapril-koncentrationerne blev ikke bestemt.

### Pædiatrisk population

Hos børn med DCM var de dosis- og vægtnormaliserede maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) 203 ng/ml/mg  $\times$  kg for enalapril og 155 ng/ml/mg  $\times$  kg for enalaprilat med høje variationskoefficienter på 73 % for enalapril og 61 % for enalaprilat. Tiden til maksimal plasmakoncentration ( $T_{max}$ ) var 1,7 timer for enalapril og 4,6 timer for enalaprilat, efter administration af enalapril, smeltetablet. Hos børn med CHD var de dosis- og vægtnormaliserede maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) 274 ng/ml/mg  $\times$  kg for enalapril og 178 ng/ml/mg  $\times$  kg for enalaprilat med høje variationskoefficienter på 58 % for enalapril og 82 % for enalaprilat. Tiden til maksimal plasmakoncentration ( $T_{max}$ ) var 1,8 timer for enalapril og 6,3 timer for enalaprilat, efter administration af enalapril, smeltetablet.



Data fra kliniske studier hos børn med hjertesvigt, som fik AQUMELDI, gør det muligt at sammenligne de farmakokinetiske parametre hos børn med DCM og CHD hos patienter i alderen 1 måned til under 6 år (se tabellen nedenfor). I denne aldersgruppe udviste DCM-patienter en 50 % lavere eksponering (AUC) for enalapril end CHD-patienter. Metabolismen af den aktive metabolit enalaprilat var imidlertid den samme for begge grupper. Tiden til indtræden af maksimal koncentration  $T_{\max}$  enalapril var den samme.

		Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat
	<i>n</i>	AUC <sub>tau</sub> , ss, norm (ng/ml·t/mg·kg)		C <sub>max</sub> , ss, norm (ng/ml/mg·kg)		t-max eller t <sub>max</sub> , ss (t)	
DCM 1 måned til <6 år	20	428,3 (235,5- 1 338,2)	1 040,1 (0-4 468,2)	136,4 (44- 760,8)	120,4 (0-516,3)	1,99 (0,93- 4,17)	5,37 (0-12,02)
CHF 1 måned til <6 år	60	785,1	1 166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DCM versus CHD		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

Eliminationshalveringstiden ( $T_{1/2}$ ) for enalapril fra AQUMELDI hos børn var 1,67 timer og for enalaprilat 21,66 timer.

Der foreligger ingen publicerede resultater, der beskriver farmakokinetikken for enalapril hos børn med nyreinsufficiens, da lægemidlet og dets aktive metabolit overvejende udskilles via nyrerne, men nyreinsufficiens forventes at medføre forhøjet koncentration af enalapril og enalaprilat. Dosis af enalapril bør derfor justeres i overensstemmelse hermed, og nyrefunktionen bør overvåges (se pkt. 4.2).

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Reproduktionstoksicitetsstudier tyder på, at enalapril ikke har nogen indvirkning på fertilitet og reproduktionsevne hos rotter og ikke er teratogent. I et studie, hvor hunrotter blev doseret før parring gennem drægtighedsperioden, var der en øget incidens af dødsfald hos rotteunger under laktation. Det er påvist, at forbindelsen krydser placenta og udskilles i mælk. ACE-hæmmere har som klasse vist sig at være føtotoksiske (og at medføre skade og/eller død for fosteret), når de gives i andet eller tredje trimester.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)  
Crospovidon  
Poly(vinylacetat)  
Povidon  
Natriumlaurilsulfat  
Natriumstearyl fumarat  
Silica, kolloid vandfri

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år.

Skal anvendes inden 100 dage efter anbrud.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse

Beholder af højdensitetspolyetylen med polypropylenlåg (med børnesikret, forseglede lukkesystem og integreret tørremiddel af silica) og én måleske til at tage tabletterne ud af beholderen.

AQUMELDI fås i beholdere med 50, 100 eller 200 tabletter hver.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Første gang beholderen åbnes, skal forseglingen brydes:

- Hold godt fast i beholderen med den ene hånd.
- Med den anden hånd trykkes hårdt ned, mens hættens drejes mod uret.
- Fortsæt med at dreje, indtil forseglingen brydes.

Fordi smeltetabletterne er så små, anvendes den måleske, der findes i pakningen, til at lette udtagning fra beholderen. Undgå så vidt muligt at røre tabletterne med hænderne.

#### Administration af doser < 0,25 mg

Hvis initialdosis er mindre end 0,25 mg, kan der opnås en lavere dosis ved at placere én 0,25 mg tablet i en 10 ml oral sprøjte, tilsætte postevand til 10 ml-målestregen, rulle sprøjten i 3 minutter, så tabletten dispergeres fuldstændigt, og administrere den nødvendige mængde til patienten (1 ml vil indeholde 0,025 mg enalapril, 4 ml vil indeholde 0,1 mg enalapril). Der bør anvendes sterilt vand hos børn under 6 måneder. Efter fuld dispergering af smeltetabletten i den orale sprøjte bør den nødvendige mængde anvendes straks.

#### Administration gennem enteral sonde

Nogle patienter kan have behov for administration via enteral sonde. AQUMELDI dispergeres hurtigt i postevand og kan administreres, når det er dispergeret. Der bør anvendes sterilt vand hos børn under 6 måneder. AQUMELDI bør kun dispergeres i vand ved rulning eller blanding i 3 minutter i en sprøjte. Højest fire smeltetabletter kan dispergeres i 1 ml på noget tidspunkt. Hvis barnet får lægemidlet gennem ernæringssonde, skylles sonden med mindst 3 ml vand efter administration af lægemidlet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1717/001

EU/1/23/1717/002

EU/1/23/1717/003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

## **BILAG II**

- A.     FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.     BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.     ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.     BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Pharbil Waltrop GmbH  
Im Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aqumeldi 0,25 mg smeltetabletter  
enalaprilmaleat  
Til børn fra fødslen til under 18 år

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver smeltetablet indeholder 0,25 mg enalaprilmaleat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetabletter

Én beholder indeholdende 50 smeltetabletter  
Én beholder indeholdende 100 smeltetabletter  
Én beholder indeholdende 200 smeltetabletter  
Én måleske

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden 100 dage efter anbrud.  
Åbningsdato: \_\_\_\_\_



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AQUMELDI 0,25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aqumeldi 0,25 mg smeltetabletter  
enalaprilmaleat  
Til børn fra fødslen til under 18 år

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver smeltetablet indeholder 0,25 mg enalaprilmaleat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetabletter

50 smeltetabletter  
100 smeltetabletter  
200 smeltetabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden 100 dage efter anbrud.

Åbningsdato: \_\_\_\_\_

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

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

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Aqumeldi 0,25 mg smeltetabletter** enalaprilmaleat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg din eller dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du eller dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på <http://www.indlaegsseddel.dk>.

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Aqumeldi
3. Sådan skal du bruge Aqumeldi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Aqumeldi indeholder det aktive stof enalaprilmaleat.

Det anvendes hos børn og unge fra 0 til 17 år til at behandle hjertesvigt (når hjertet ikke pumper blodet godt nok rundt i kroppen).

Enalaprilmaleat tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere). Det betyder, at det blokerer et enzym (protein) i kroppen, så det ikke kan danne hormonet angiotensin II. Fordi det indsnævrer blodkarrene kan angiotensin II forårsage et højt blodtryk, som tvinger hjertet til at arbejde hårdere med at pumpe blod rundt i kroppen. Angiotensin II frigiver også hormoner, såsom aldosteron, der øger blodtrykket, fordi de forårsager væskeophobning.

Ved at blokere dannelsen af angiotensin II påvirker Aqumeldi det hormonesystem, der har betydning for blodtrykket og kroppens væskebalance. Dette bidrager til at sænke blodtrykket og øger tilførslen af blod og ilt til hjertet. Lægemidlet begynder sædvanligvis at virke inden for en time, men der kan være behov for flere ugers behandling, før der indtræder en bedring.

#### **2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Aqumeldi**

##### **Brug ikke Aqumeldi, hvis du eller dit barn**

- er allergisk over for enalaprilmaleat, et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6) eller andre ACE-hæmmere (som captopril, lisinopril og ramipril). ACE-hæmmere anvendes til at behandle forhøjet blodtryk eller hjertesvigt)
- nogensinde har haft en reaktion, der kaldes angioødem (hurtig hævelse under huden i områder som f.eks. ansigt, svælg, arme og ben, som kan være livstruende, hvis hævelsen i svælg blokerer

luftvejene), ved indtagelse af en anden ACE-hæmmer, eller når årsagen til angioødem ikke kendtes eller var arvelig

- er gravid og længere henne end 3 måneder. Også tidligt i graviditeten er det bedre at undgå Aqumeldi – (se punkt 2 "Graviditet, amning og frugtbarhed")
- har diabetes eller nedsat nyrefunktion og er i behandling med et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren (se punkt 2 "Brug af andre lægemidler sammen med Aqumeldi").
- har taget eller tager sacubitril/valsartan – et lægemiddel til behandling af en form for langvarigt (kronisk) hjertesvigt, da risikoen for angioødem er øget. Vent mindst 36 timer efter sidste dosis sacubitril/valsartan, før du tager Aqumeldi.
- har svær nyresygdom.

Hvis du ikke er sikker, skal du tale med din eller dit barns læge eller spørge på apoteket inden brug af Aqumeldi.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen før brug af Aqumeldi, hvis du eller dit barn:

- har en hjertesygdom, der medfører blokering af venstre ventrikulære udstrømningskanal eller kardiogent shock
- har en sygdom, der involverer blodkarrene i hjernen (f.eks. stenose, trombose, embolisme, blødning)
- har kollagen vaskulær sygdom (en sygdom, der forårsager langvarig betændelse i bindevæv, dvs. væv, der holder knogler, muskler og ledbånd sammen)
- er i behandling med immunsupprimerende midler (lægemidler, der anvendes til at nedsætte kroppens immunrespons), med allopurinol (som anvendes til at sænke urinsyreniveauet) eller med procainamid (anvendes til behandling af hjerterytmeforstyrrelser). I disse tilfælde kan enalapril øge risikoen for neutropeni, dvs. lavt antal neutrofile hvide blodlegemer (en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektioner), agranulocytose, dvs. meget lave mængder af granulocytter (en type hvide blodlegemer, som er vigtige til at bekæmpe infektioner), trombocytopeni, dvs. blodplademangel, som kan give blødning og blå mærker, og anæmi, dvs. lavt antal røde blodlegemer, som kan give træthed og bleg hud (se punkt 2 "Brug af andre lægemidler sammen med Aqumeldi")
- tidligere har haft en allergisk reaktion over for ACE-hæmmere med hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, der medførte synke- eller vejrtrækningsbesvær (angioødem). Angioødem kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen med Aqumeldi. Hvis der opstår symptomer, bør behandling med Aqumeldi standses, og der bør straks søges behandling. Bemærk, at patienter, der er sorte, har øget risiko for sådanne reaktioner over for ACE-hæmmere (lægemidler, der virker som Aqumeldi). Risikoen for angioødem kan være øget hos patienter, der tager andre lægemidler (se punkt 2 "Brug af andre lægemidler sammen med Aqumeldi")
- har problemer forbundet med nyrerne (herunder i forbindelse med nyretransplantation), diabetes, dehydrering, pludseligt forværret hjertesvigt, ophobning af syre i kroppen eller brug af diuretika (vanddrivende tabletter), som opretholder mængden af kalium i blodet (f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid), eller erstatninger, der indeholder kalium, eller lægemidler, der øger mængden af kalium i blodet (f.eks. heparin, trimethoprim or cotrimoxazol). Disse situationer kan føre til for højt kaliumindhold i blodet (hyperkaliæmi), som kan give træthed, muskelsvaghed, kvalme og hjerterytmeforstyrrelser. Det kan være nødvendigt for din eller dit barns læge at justere dosis af Aqumeldi eller regelmæssigt kontrollere kaliumindholdet i blodet (se punkt 2 "Brug af andre lægemidler sammen med Aqumeldi")
- har et problem med nyrearterierne, da dette kan øge risikoen for lavt blodtryk eller for, at nyrerne ikke fungerer ordentligt
- har kastet meget op eller for nylig haft diarré
- har diabetes. Der bør kontrolleres for lavt blodsukker, især i den første måned af behandlingen. Mængden af kalium i blodet kan også være højere
- er i dialyse, da det kan være nødvendigt at ændre dosen af Aqumeldi
- har lavt blodtryk (viser sig som besvimelse eller svimmelhed, især når man rejser sig op)

- tager nogen af de følgende lægemidler, der anvendes til behandling af forhøjet blodtryk: en angiotensin II-receptorhæmmer (ARB'er) (også kaldet sartaner – f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan), da de kan øge risikoen for lavt blodtryk, højt kaliumindhold i blodet og nyreproblemer (se punkt 2 "Brug af andre lægemidler sammen med Aquameldi")
- er under 1 måned og har et leverproblem eller gulsot (gulfarvning af huden og det hvide i øjnene)
- er under 1 måned, da meget små børn har større risiko for problemer med lavt blodtryk, nyreproblemer og højt kaliumindhold i blodet.

Lægen vil muligvis med jævne mellemrum kontrollere dig eller dit barn for nyrefunktion, blodtryk og elektrolytniveau (f.eks. kaliumniveau) i blodet.

Hvis du er usikker på, om noget af ovenstående gælder for dig eller dit barn, skal du tale med lægen eller spørge på apoteket før start af behandling med Aquameldi.

### **Hvis du eller dit barn skal til at gennemgå en medicinsk behandling**

Fortæl lægen, at du eller dit barn bruger Aquameldi, hvis du eller dit barn skal til at gennemgå en af følgende behandlinger:

- operation eller bedøvelse (anæstesi) (også hos tandlægen)
- desensibilisering som behandling for allergi, f.eks. med bi- eller hvepsegift (hymenoptera venom)
- behandling til fjernelse af kolesterol fra blodet – også kaldet LDL-aferease.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig eller dit barn, skal du tale med lægen eller tandlægen inden behandlingen.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Aquameldi**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller forventes at tage andre lægemidler, herunder receptfri lægemidler. Dette gælder også plantelægemidler. Det kan være nødvendigt for lægen at ændre din eller dit barns dosis og/eller træffe andre forholdsregler.

Hvis Aquameldi tages sammen med følgende lægemidler, kan det påvirke den måde, Aquameldi eller de anførte lægemidler virker på, eller øge risikoen for bivirkninger:

- **antihypertensiva**, lægemidler til at sænke blodtrykket (nedenfor er anført forskellige typer):
  - angiotensin II-receptorblokkere (ARB'er), også kaldet sartaner (f.eks. losartan, valsartan)
  - aliskiren
  - betablokkere (f.eks. atenolol, propranolol)
  - diuretika (lægemidler, der øger urinproduktionen) (f.eks. furosemid, chlorothiazid)
  - vasodilatorer (lægemidler, der udvider blodkarrene (f.eks. nitroglycerin, isosorbidmononitrat)
  - neprilysinhæmmere (f.eks. sacubitril, racecadotril).

Risikoen for angioødem (hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg med synke- eller vejrtrækningsbesvær til følge) kan øges ved brug af disse lægemidler (se punkt 2 "Brug ikke Aquameldi, hvis du eller dit barn")
- **kaliumbesparende lægemidler**, lægemidler, der bruges til at øge kaliumniveauet i blodet, kan medføre, at kaliumniveauet bliver for højt) (forskellige typer er anført nedenfor):
  - kaliumtilskud og salterstatninger
  - kaliumbesparende diuretika (lægemidler, der øger urinproduktionen) (f.eks. spironolacton, amilorid)
  - antibiotika til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. trimethoprim og co-trimoxazol)
  - heparin, der anvendes til at fortynde blodet og forebygge blodpropper
- **litium**, et lægemiddel til behandling af depression
- **tricykliske antidepressiva**, lægemidler til behandling af depression (f.eks. amitriptylin)
- **antipsykotika**, lægemidler til behandling af psykiske problemer
- **lægemidler mod hoste og forkølelse og lægemidler til vægtreduktion** (f.eks. pseudoephedrin, amfetamin)

- **guld**, der anvendes til behandling af smerter eller gigt
- **antidiabetiske lægemidler, herunder insulin og vildagliptin**, lægemidler til sænkning af blodsukkeret
- **nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er)**, lægemidler til at bekæmpe betændelsestilstande og lindre smerter (forskellige typer er anført nedenfor):
  - selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (f.eks. COX-2-hæmmere, ibuprofen)
  - acetylsalicylsyre (aspirin)
- **lægemidler mod afstødning af transplantater** (f.eks. ciclosporin, temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Hvis du er usikker på, om noget af ovenstående gælder for dig eller dit barn, skal du tale med lægen eller spørge på apoteket før start af behandling med Aqumeldi.

### **Brug af Aqumeldi sammen med mad, drikke og alkohol**

Du eller dit barn må ikke drikke alkohol under brug af Aqumeldi. Alkohol kan gøre, at blodtrykket falder for meget, så du eller dit barn kan blive svimmel, omtåget eller udmattet.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Du skal fortælle det til lægen, hvis du mener, at du eller dit barn er (eller kan blive) gravid. Lægen vil normalt tilråde at stoppe med at tage Aqumeldi, før graviditet eller så snart graviditet er konstateret, og vil tilråde at tage et andet lægemiddel end Aqumeldi.

Aqumeldi tidligt i graviditeten frarådes, og det må ikke anvendes efter den tredje graviditetsmåned, da det kan give alvorlige skader hos fosteret (se punkt 2 "Brug ikke Aqumeldi hvis du eller dit barn").

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention under behandlingen og op til 1 uge efter behandlingen.

### Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller snart skal begynde at amme, og drøft, om du skal holde op med at amme eller afbryde behandlingen med Aqumeldi.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Aqumeldi kan virke søvndyssende på dig eller dit barn eller påvirke koncentrationen og koordineringsevnen. Dette kan berøre evnen til at udføre opmærksomhedskrævende opgaver som f.eks. at køre bil, cykle og betjene maskiner.

### **Aqumeldi indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du bruge Aqumeldi**

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosen vil blive fastsat af din eller dit barns læge og vil afhænge af din eller dit barns vægt og reaktion på behandlingen.

- Den anbefalede startdosis er op til 2 mg som en enkeltdosis.
- Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 1 mg til 20 mg én gang dagligt.

Dit barns læge vil sige til, når du skal øge dosis. Det afhænger af dit barns blodtryk, kaliumindhold i blodet og nyrefunktion.



## BRUGSANVISNING

### Læs venligst grundigt, inden du bruger smeltetabletten/-tabletterne.

Aqumeldi må kun tages gennem munden. Det er en smeltetablet, dvs. det opløses i munden eller i vand. Tabletten kan tages sammen med et måltid eller mellem måltiderne.

1. Fordi tabletten er så lille, skal du bruge den medfølgende måleske til at opsamle det nødvendige antal smeltetabletter fra beholderen. Undgå så vidt muligt at røre tabletterne med hænderne.
2. Anbring smeltetabletten på tungen eller i mellemrummet mellem gummen og kinden (mundhulen), så den går i opløsning.
3. Smeltetabletterne må ikke knuses.

Hvis den dosis, som lægen har ordineret, er mindre end 0,25 mg, kan følgende fremgangsmåde anvendes:

1. Anbring én 0,25 mg smeltetablet til opløsning i en 10 ml mundsprøjte.
2. Træk 10 ml frisk postevand op i sprøjten (op til 10 ml-målestregen). Sterilt vand bør anvendes hos børn under 6 måneder.
3. Rul forsigtigt sprøjten i 3 minutter, indtil smeltetabletten er gået helt i opløsning.
4. Dette giver en koncentration af enalaprilmaleat på 0,025 mg/ml.
5. 1 ml af den resulterende opløsning vil indeholde 0,025 mg enalapril, mens 4 ml vil indeholde 0,1 mg enalapril.
6. Den krævede mængde dispersion skal derefter straks gives til patienten; dispersionen må ikke opbevares i mundsprøjten.

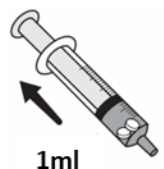
Hvis du eller dit barn får lægemidlet gennem ernæringssonde, skal følgende fremgangsmåde anvendes:

1. Fjern stemplet fra den sprøjte, du bruger sammen med ernæringssonden (sprøjte medfølger ikke), og anbring det nødvendige antal smeltetabletter i sprøjten cylinder.

Bemærk: Højest fire smeltetabletter kan opløses i 1 ml ad gangen. Det kan være nødvendigt at gentage følgende procedure for at opnå den anbefalede dosis.



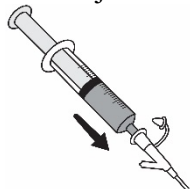
2. Isæt stemplet, og træk 1 ml frisk postevand op. Sterilt vand bør anvendes hos børn under 6 måneder.



3. Sæt låget på sprøjten, og rul eller bland forsigtigt i 3 minutter, til smeltetabletterne er gået i opløsning.



4. Fjern hættten, og giv dosen gennem ernæringssonden.



5. Skyl sonden med mindst 3 ml vand efter administration af lægemidlet.

Opløsningen skal tages straks af dig selv eller dit barn. Den må ikke opbevares.

Standardsonder (polyurethan, polyvinylchlorid og silicone) er fundet egnede til anvendelse sammen med dette lægemiddel.

#### **Hvis du eller dit barn har fået for meget Aquameldi**

Giv ikke mere lægemiddel, end lægen anbefaler, til dig selv eller dit barn. Hvis du eller dit barn har slugt flere tabletter, end lægen har ordineret, skal du straks kontakte nærmeste skadestue eller lægen. Tag lægemiddelpakningen med dig.

De almindeligste tegn og symptomer på overdosering er blodtryksfald (med tegn som svimmelhed eller ørhed) og en tilstand af næsten fuldstændig bevidstløshed (stupor). Andre symptomer kan omfatte hjertebanken, hurtig puls, angst, hoste, nyresvigt og hurtig vejrtrækning.

#### **Hvis du eller dit barn har glemt at tage Aquameldi**

Hvis du eller dit barn glemmer at tage Aquameldi, skal den glemte dosis springes over.

Tag den næste dosis som sædvanligt.

Tag ikke en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

#### **Hvis du eller dit barn holder op med at tage Aquameldi**

Du må ikke stoppe behandling med Aquameldi, medmindre lægen giver besked om det.

Spørg din eller dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Der er rapporteret om følgende alvorlige bivirkninger hos voksne patienter. Hvis du eller dit barn udvikler nogen af disse bivirkninger, skal du stoppe med at bruge lægemidlet og søge akut lægehjælp:**

- Hævelse af læber, øjne, mund eller svælg, som kan forårsage vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær (angioødem) – almindelig
- Blodsygdomme, herunder ændringer i blodværdier som f.eks. fald i antal hvide og røde blodlegemer, fald i hæmoglobin, eller fald i antal blodplader – ikke almindelig
- Hjerteanfald (muligvis på grund af meget lavt blodtryk hos visse højriskopatienter, herunder patienter med problemer med blodtilførslen til hjertet eller hjernen) – ikke almindelig
- Slagtilfælde (muligvis på grund af meget lavt blodtryk hos højriskopatienter) – ikke almindelig
- Blodlidelser (knoglemarvssvigt), herunder ændringer i blodværdier såsom reduceret antal hvide blodlegemer (neutropeni), reduceret antal blodplader (trombocytopeni), sænket hæmoglobinniveau, sænket hæmatokritniveau, pancytopeni, agranulocytose – sjælden
- Svære hudreaktioner med rødme og hudafskalning, blærer eller ømme sår (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) – sjælden

- Pludseligt og uventet forekommende udslæt eller brændende, rød eller afskallende hud – sjælden
- Knoglemarven ophører med at producere nye blodceller, hvilket medfører træthed, ringere evne til at bekæmpe infektioner, og ukontrolleret blødning (aplastisk anæmi) – sjælden
- Leverbetændelse, leversygdom, stigning i leverenzymmer eller bilirubin (målt ved prøver), gulsot (gulfarvning af hud og/eller øjne) – sjælden.

#### **Bivirkninger set hos børn, der får Aquameldi til behandling af hjertesvigt:**

##### ***Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)***

- Svimmelhed, lavt blodtryk, når man rejser sig op (ortostatisk svimmelhed)
- Hoste
- Opkastning
- Højt kaliumindhold (hyperkaliæmi), målt i blodet
- Let øgede mængder af proteinet albumin i urinen (mikroalbuminuri).

Du eller dit barn kan føle svimmelhed, når behandling med Aquameldi indledes. Dette skyldes et fald i blodtrykket. Hvis dette sker, hjælper det at lægge sig ned. Tal med din eller dit barns læge om det.

#### **Andre mulige bivirkninger hos voksne, der tager enalapril, omfatter:**

##### ***Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)***

- Svimmelhed
- Følelse af svaghed (asteni)
- Kvalme
- Sløret syn
- Hoste.

##### ***Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)***

- Diarré
- Mavesmerter
- Opkastning
- Udslæt
- Hovedpine
- Besvimelse (synkope)
- Lavt blodtryk
- Ændringer i hjerterytmen
- Hjertebanken
- Angina
- Brystsmerter
- Træthed
- Depression
- Forhøjet kaliumindhold (hyperkaliæmi), målt i blodprøver
- Forhøjet kreatininindhold (forhøjet serumkreatinin), målt i blodprøver
- Unormalt tab af albumin i urinen (mikroalbuminuri), målt i urinprøver
- Ændret smagsopfattelse
- Åndenød (dyspnø).

##### ***Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)***

- Fordøjelsesbesvær
- Forstoppelse
- Appetitløshed (anoreksi)
- Langsom bevægelse af føden gennem tarmen
- Betændelse i bugspytkirtlen
- Maveirritation
- Mundtørhed

- Mavesår
- Nedsat nyrefunktion
- Nyresvigt
- Løbende næse
- Hæshed
- Ondt i halsen
- Hurtige eller uregelmæssige hjerteslag (palpitationer)
- Overdreven nedbrydning af røde blodlegemer, med træthed og bleg hud til følge (hæmolytisk anæmi)
- Forvirring
- Søvnbesvær
- Søvnighed
- Nervøsitet
- Prikkende fornemmelse eller følelsesløshed
- Rundtossethed (vertigo)
- Ringen for ørerne (tinnitus)
- Astma
- Trykken for brystet i forbindelse med astma (bronkospasme)
- Øget svedafsondring
- Kløe
- Nældefeber
- Hårtab
- Muskelkramper
- Rødme
- Lavt blodtryk når man rejser sig op (ortostatisk hypotension)
- Almindelig utilpashed
- Feber
- Erektile dysfunktion (impotens)
- Højt proteinindhold i urinen (målt i en prøve)
- Lavt blodsukker
- Lavt natriumniveau (hyponatriæmi), målt i blodet
- Højt indhold af blodurinstof, målt i blodet.

***Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)***

- Små væskefyldte knopper på huden (pemphigus)
- Leversvigt
- Kolestase (problemer med udstrømningen af galde)
- Forhøjede leverenzymmer
- Raynauds fænomen, hvor hænderne og fødderne kan blive meget kolde og blege som følge af lav blodgennemstrømning
- Autoimmune sygdomme
- Mærkelige drømme
- Søvnbesvær
- Ophobning af væske eller andre stoffer i lungerne (som set på røntgenbilleder)
- Betændelse i næsen
- Lungebetændelse forårsaget af ophobning af blodceller, med vejrtrækningsbesvær til følge (eosinofil pneumoni)
- Mundbetændelse (stomatitis)
- Betændelse af tungen (glossitis)
- Mundsår (aftøs ulceration)
- Nedsat urinproduktion
- Hudsygdom forårsaget af en allergisk reaktion eller infektion (erythema multiforme)
- Forstørrede bryster hos mænd
- Hævede kirtler i hals, armhule eller lyske
- Hævelse af hænder, fødder eller ankler.

**Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)**

- Hævelse i tarmen (intestinalt angioødem).

**Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

- Overproduktion af antidiuretisk hormon (SIADH), et hormon, der hjælper nyrerne med at kontrollere den vandmængde, som kroppen mister gennem urinen. Det medfører væskeophobning, hvilket resulterer i svaghed, træthed eller forvirring
- Svære hudreaktioner. Der er rapporteret om et symptomkompleks, som kan omfatte nogle af eller alle følgende symptomer: feber, betændelse i blodkarrene (serositis/vaskulitis), muskelsmerter (myalgi/myositis), ledsmerter (artralg/arthritis). Udslæt, følsomhed over for sollys og UV-stråling eller andre hudmanifestationer kan forekomme.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din eller dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale emballage.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

**6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**Hvad Aqumeldi indeholder**

- Det aktive stof er enalaprilmaleat.
- De øvrige hjælpestoffer er mannitol (E421), crospovidon, poly(vinylacetat), povidon, natriumlaurylsulfat (se punkt 2 "Aqumeldi indeholder natrium"), natriumstearyl fumarat, silica, kolloid vandfri.

**Udseende og pakningsstørrelser**

Aqumeldi 0,25 mg smeltetabletter er hvide, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på 2 mm. De leveres i en plastbeholder med børnesikret forseglet låg af plast, i en papæske. Hver æske indeholder én beholder og én blå måleske.

Tilgængelige pakninger indeholdende 50, 100 eller 200 smeltetabletter pr. beholder. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Første gang beholderen åbnes, skal forseglingen brydes:

- Hold godt fast i beholderen med den ene hånd.
- Med den anden hånd trykkes hårdt ned, mens hættten drejes mod uret.
- Fortsæt med at dreje, indtil forseglingen brydes.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

Pharbil Waltrop GmbH  
Im Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Tyskland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

---