1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten

AQUMELDI 1 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 0,25 mg Enalaprilmaleat.

AQUMELDI 1 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 1 mg Enalaprilmaleat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten

Weiße, runde, bikonvexe Schmelztabletten mit einem Durchmesser von 2 mm.

AQUMELDI 1 mg Schmelztabletten

Gelbliche bis gelbe, runde, bikonvexe Schmelztabletten mit einem Durchmesser von 2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AQUMELDI wird angewendet zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AQUMELDI sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz erfahren ist.

Dosierung

Anfangs-/Testdosis

0,01 bis 0,04 mg/kg (max. 2 mg) als eine einzige Anfangsdosis.

- Vor Gabe einer Testdosis sollten der Blutdruck und die Nierenfunktion überprüft werden. Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt oder das Kreatinin über dem normalen Altersgrenzwert liegt, sollte Enalapril nicht angewendet werden.
- Die Testdosis sollte bei weniger stabilen Patienten und bei Säuglingen im Alter von < 30 Tagen am unteren Ende des Bereichs liegen.
- Der Blutdruck sollte während 1 bis 2 Stunden nach der Anfangsdosis in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt, sollte die Behandlung mit Enalapril abgebrochen und eine geeignete klinische Behandlung eingeleitet werden.

Ziel-/Erhaltungsdosis

0,15 bis 0,3 mg/kg (max. 20 mg) pro Tag in einer oder in zwei getrennten Dosen 8 Stunden nach der Testdosis.
Die Dosis sollte je nach Blutdruck, Serumkreatinin und Kaliumveränderungen individuell angepasst werden.

- Wenn der systolische Blutdruck größer oder gleich dem 5. Perzentil ist und das Serumkreatinin nicht mehr als das 1,5-Fache des Ausgangswerts beträgt, ist eine Erhöhung der Enalapril-Dosis in Betracht zu ziehen.
- Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin mehr als das 2-Fache des Ausgangswerts beträgt, sollte Enalapril abgesetzt werden.
- Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin zwischen dem 1,5-Fachen und dem 2-Fachen des Ausgangswerts liegt, sollte die Dosis von Enalapril reduziert werden.
- Wenn der systolische Blutdruck größer als oder gleich dem 5. Perzentil ist und das Serumkreatinin mehr als das 2-Fache des Ausgangswerts beträgt, sollte die Dosis von Enalapril herabtitriert werden.
- Wenn der systolische Blutdruck größer als oder gleich dem 5. Perzentil ist und das Serumkreatinin zwischen dem 1,5-Fachen und dem 2-Fachen des Ausgangswerts liegt, sollte die Anwendung von Enalapril mit derselben Dosis fortgesetzt werden.

Wenn der Kaliumspiegel zu einem beliebigen Zeitpunkt ≥ 5,5 mmol/l beträgt, ist die Behandlung mit Enalapril zu unterbrechen. Sobald die Hyperkaliämie abgeklungen ist, fahren Sie mit Enalapril mit derselben oder einer niedrigeren Dosis fort. Wenn eine Hyperkaliämie erneut auftritt, wiederholen Sie die oben genannte Vorgehensweise und beginnen Sie mit einer niedrigeren Dosis. Wenn der Kaliumspiegel trotz mehrfacher Dosisverringerung wiederholt über 5,5 mmol/l liegt, ist Enalapril abzusetzen.

Wenn eine Dosis von AQUMELDI versäumt wird, sollte die nächste Dosis wie gewohnt angewendet werden. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn eine vorherige Dosis vergessen wurde.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):

- Enalapril ist bei Kindern und Jugendlichen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 30 ml/min/1,73 m^2 kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m^2: Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- GFR ≥ 30-< 50 ml/min/1,73 m^2: Beginnen Sie mit 50 % der Einzeldosis und geben Sie eine Dosis in Abständen von 12 Stunden.
- Bei Dialyse: Beginnen Sie mit 25 % der normalen Einzeldosis und geben Sie eine Dosis in Abständen von 12 Stunden.

Die Dosis sollte in Abhängigkeit von der Wirkung auf die höchstmögliche verträgliche Dosis erhöht werden. Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten sollten die Kreatinin- und Kaliumkonzentrationen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung und anschließend mindestens einmal jährlich überprüft werden.

Leberfunktionsstörung
Es liegen keine Daten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörung vor. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet. Diese Kinder und Jugendlichen sollten jedoch nur unter strenger Überwachung mit Enalapril behandelt werden. Die Behandlung von Kindern unter einem Alter von einem Monat mit Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder im Alter von unter 30 Tagen
Die Behandlung von Säuglingen im Alter von unter 30 Tagen sollte nur mit strenger Überwachung, einschließlich Blutdruck, Serumkaliumspiegel und Nierenfunktion, erfolgen.

Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen. Auf die Zunge oder in die Wangentasche legen und auflösen lassen.

AQUMELDI kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Hinweise zur Gabe von Anfangsdosen < 0,25 mg und im Falle einer Gabe über eine Magensonde, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer, ACEi).
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie.
- Erbliches oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von AQUMELDI mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Kombination mit Sacubitril/Valsartan (ein Arzneimittel, das einen Neprilysin-Inhibitor enthält) aufgrund des erhöhten Risikos von für ein Angioödem. AQUMELDI darf nicht innerhalb von 36 Stunden vor oder nach dem Wechsel zu oder von Sacubitril/Valsartan angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Kinder und Jugendliche mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz – wurden symptomatische Hypotonien beobachtet. Insbesondere Patienten mit schweren Graden der Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von AQUMELDI und/oder des Diuretikums neu eingestellt wird. Ähnlich ist auch bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Insult führen könnte.

Bei manchen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann der systemische Blutdruck durch die Anwendung von AQUMELDI noch weiter absinken. Diese nicht unerwartete Wirkung ist normalerweise kein Grund, das Arzneimittel abzusetzen. Wird der Blutdruckabfall symptomatisch, kann es notwendig werden, die Dosis von AQUMELDI zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder AQUMELDI abzusetzen.

Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollten wie alle Vasodilatatoren bei Patienten mit einer linksventrikulären Klappenobstruktion und Ausflussbehinderung mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei kardiogenem Schock und hämodynamisch deutlicher Ausflussbehinderung sollte ihre Anwendung vermieden werden.

Nierenfunktionsstörung

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrunde liegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung kam es zu einer Erhöhung des Harnstoff- und Kreatininspiegels im Blut, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum angewendet wurde. Es kann eine Verringerung der Enalapril-Dosis und/oder ein Absetzen des Diuretikums erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrunde liegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe „Renovaskuläre Hypertonie“ unten).

Renovaskuläre Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit beidseitiger Stenose der Nierenarterie oder Stenose der Arterie zu einer einzelnen funktionierenden Niere mit ACE-Hemmern behandelt werden. Es kann ein Verlust der Nierenfunktion mit nur leichten Veränderungen des Kreatininspiegels im Serum auftreten. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen, vorsichtiger Titration und Überwachung der Nierenfunktion einzuleiten.

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von AQUMELDI bei Patienten vor, die vor Kurzem eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Behandlung mit AQUMELDI wird daher nicht empfohlen.

Leberversagen

In seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischer Gelbsucht oder Hepatitis beginnt und zu fulminanter Lebernekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die ACE-Hemmer erhalten und Gelbsucht oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden.

Neutropenie/Agranulozytose

Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril sollte bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, wird eine regelmäßige Überwachung der Anzahl der Leukozytenzahl empfohlen, und die Patienten sind anzuweisen, alle Anzeichen einer Infektion zu melden.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, behandelt wurden, wurde über Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Dies kann während der Behandlung zu jeder Zeit auftreten. In solchen Fällen muss AQUMELDI unverzüglich abgesetzt werden, und es sollte eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung des Patienten sicherzustellen. Auch in Fällen, in denen nur eine Schwellung der Zunge ohne Atemnot auftritt, sollten die Patienten gegebenenfalls länger beobachtet werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Corticosteroiden unzureichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle aufgrund von Angioödemen mit Beteiligung des Kehlkopfes oder der Zunge berichtet. Bei Patienten mit Beteiligung der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfes ist mit einer Atemwegsobstruktion zu rechnen, insbesondere bei Patienten mit einer Operation der Atemwege in der Anamnese. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, so dass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe von Adrenalin [1:1.000 verdünnt]) und/oder sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Bei Patienten afrikanisch/afroamerikanischer Herkunft, die ACE-Hemmer erhielten, wurde im Vergleich zu Patienten anderer ethnischer Herkunft eine höhere Inzidenz von Angioödem berichtet.

Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht mit einer Therapie mit ACE-Hemmern in Zusammenhang steht, können während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer einem erhöhten Risiko, ein Angioödem zu entwickeln, ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Beginn der Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen, ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit ACE-Hemmern und Neprilysin-Inhibitoren erhalten (z. B. Sacubitril, Racecadotril), besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hem-

mern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte
Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbricht

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbricht.

Hämodialyse-Patienten

Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z. B. AN 69®) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist daher entweder eine andere Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Substanzklasse zu verwenden.

Hypoglykämie

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten bei Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie angewiesen werden, auf Hypoglykämien zu achten, insbesondere im ersten Monat der kombinierten Therapie (siehe Abschnitt 4.5).

Husten

Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistent und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte in der Differenzialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

Operation/Anästhesie

Bei Patienten, die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, hemmt Enalapril als Reaktion auf die kompensatorische Reninsekretion die Bildung von Angiotensin II. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypotonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden.

Hyperkaliämie

Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration wurde bei manchen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie schließen ein: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse - insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und eine gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie eine gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin, Trimethoprim-haltige Präparate wie etwa Cotrimoxazol). Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzsubstituten oder anderen Arzneimitteln, die das Serum-Kalium erhöhen können, kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Kaliumanstieg führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal auch letale Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung von Enalapril mit einer der o. g. Substanzen angezeigt, sollte diese mit Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung der Serum-Kalium-Werte erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Die Kombination von Lithium und Enalapril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit ACE-Hemmern sollte während der Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Therapie mit einem ACE-Hemmer nicht als unbedingt notwendig angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative Behandlungen mit einem nachgewiesenen Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umge-

stellt werden. Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich beendet und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer ist Enalapril bei der Senkung des Blutdrucks bei Personen afrikanischer/afroamerikanischer Herkunft offenbar weniger wirksam als bei Personen anderer ethnischer Herkunft, vermutlich weil bei der afrikanischen/afroamerikanischen Population mit Hypertonie häufig ein niedriger Plasma-Renin-Spiegel vorliegt.

Kinder und Jugendliche

AQUMELDI wird bei Kindern für andere Indikationen als Herzinsuffizienz nicht empfohlen.
Bei Kindern unter einem Alter von 1 Monat ist Vorsicht geboten, da sie sehr empfindlich auf das Arzneimittel reagieren können. Es liegen kaum Daten zur Anwendung von AQUMELDI bei Kindern unter einem Alter von 1 Monat in den klinischen Studien vor (n = 4). Jegliche Anzeichen von unerwünschten Ereignissen und die Elektrolyte sollten engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit bereits bestehenden Lebererkrankungen liegen keine Daten vor. Daher sollten Kinder und Jugendliche mit bereits bestehenden Lebererkrankungen nur unter strenger Überwachung mit Enalapril behandelt werden. Die Behandlung von Kindern unter einem Alter von 1 Monat mit Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit AQUMELDI bei der erwachsenen oder pädiatrischen Bevölkerungsgruppe durchgeführt. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Enalapril wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS)

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum erhöhen können

ACE-Hemmer mindern Kaliumverlust durch Diuretika. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum erhöhen können (z. B. Heparin, Trimethoprim-enthaltende Arzneimittel wie Cotrimoxazol), können zu einem signifikanten Anstieg des Kaliumspiegels im Serum führen. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und einem der oben genannten Mittel als angemessen erachtet wird, sollte bei der Anwendung mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung des Kaliumspiegels im Serum vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika)

Eine Vorbehandlung mit hochdosierten Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Enalapril zu Volumenmangel und zum Risiko einer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Die blutdrucksenkenden Wirkungen können durch Absetzen des Diuretikums, einem Ausgleich des Volumenmangels bzw. Gabe von Salz oder durch die Einleitung der Therapie mit Enalapril in niedriger Dosierung vermindert werden.

Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril verstärken. Auch die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serum-Lithium-Konzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serum-Lithium-Konzentrationen sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Neuroleptika mit ACE-Inhibitoren kann zu einer verstärkten Senkung des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2(Cox-2)-Hemmer

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2(Cox-2)-Hemmer, können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva verringern. Daher kann die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder ACE-Hemmern durch NSAR, einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, abgeschwächt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR (einschließlich COX-2-Hemmern) und Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder ACE-Inhibitoren übt eine additive Wirkung auf den Anstieg des Kaliumspiegels im Serum aus und kann so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Dies ist gewöhnlich reversibel. In seltenen Fällen kann akutes Nierenversagen auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren Patienten oder Patienten mit Volumenmangel, einschließlich Patienten unter diuretischer Therapie). Daher sollte die Kombination bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und die Überwachung der Nierenfunktion nach der Einleitung der gemeinsamen Therapie sowie danach in regelmäßigen Abständen ist in Erwägung zu ziehen.

Gold

Nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Gesichtsrötung (Flush), Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die unter einer Therapie mit Goldinjektionslösungen (Natriumaurothiomalat) gleichzeitig ACE-Hemmer einschließlich Enalapril erhieltenhtet.

mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren

Bei Patienten, die gleichzeitig eine mTOR-Inhibitor-Therapie (z. B. Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus) erhalten, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).

Neprilysin-Inhibitoren

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit ACE-Hemmern und Neprilysin-Inhibitoren erhalten (z. B. Sacubitril, Racecadotril), besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödem (siehe Abschnitt 4.4). Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die antihypertensiven Wirkungen von ACE-Hemmern verringern.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, so dass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Beta-Blocker

Enalapril kann problemlos gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in zur kardiovaskulären Prophylaxe geeigneten Dosierungen), Thrombolytika und Beta-Blockern angewendet werden.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erfahrungen am Menschen zeigen, dass eine Anwendung von ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, während der Schwangerschaft zu angeborenen Fehlbildungen (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Ossifikation des Schädels, Kontrakturen der Gliedmaßen, kraniofaziale Deformationen und hypoplastische Lungenentwicklung) und neonataler Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) führt.

AQUMELDI ist während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert und wird im ersten Trimester nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einer Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Es sind mütterliche Oligohydramnien aufgetreten, die vermutlich eine verminderte fetale Nierenfunktion darstellen und zu Kontrakturen der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformationen und hypoplastischer Lungenentwicklung führen können. Sollte es nach dem zweiten Trimester der Schwangerschaft zu einer Exposition gegenüber ACE-Hemmern gekommen sein, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

AQUMELDI und seine Metaboliten werden in die Muttermilch in solchem Ausmaß ausgeschieden, dass Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge nicht ausgeschlossen werden können (siehe Abschnitt 5.2).

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit AQUMELDI verzichtet werden soll / die Behandlung mit AQUMELDI zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Daten über die Auswirkungen von Enalapril auf die Fertilität beim Menschen liegen nicht vor. Bei Ratten wurden im Zusammenhang mit der Enalapril-Behandlung keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AQUMELDI hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es können Schwindel oder Müdigkeit auftreten, die sich auf das Konzentrations- und Koordinationsvermögen auswirken können. Dadurch kann die Fähigkeit zu qualifizierten Aufgaben, wie z. B. dem Führen von Fahrzeugen, Fahrradfahren oder Bedienen von Maschinen, beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofil

Die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen bei Kindern waren Husten (5,7 %), Erbrechen (3,1 %), Mikroalbuminurie (3,1 %), Hyperkaliämie (2,9 %), Hypotonie (1,4 %) und orthostatischer Schwindel (1,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Kinder

Die in Tabelle 1 aufgeführte Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus den klinischen Studien bei Kindern abgeleitet, die wegen Herzinsuffizienz AQUMELDI erhielten. Insgesamt erhielten 86 Kinder in diesen Studien Enalapril über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr; daher sind die Daten begrenzt.

Die Nebenwirkungen werden nachstehend nach der Systemorganklasse (SOC) und nach Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt sind und die folgenden Definitionen gelten: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Liste der Nebenwirkungen bei Kindern mit Herzinsuffizienz.

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Orthostatischer Schwindel	Häufig
Gefäßerkrankungen	
Hypotonie	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Häufig
Untersuchungen	
Hyperkaliämie	Häufig
Mikroalbuminurie	Häufig

Erwachsene

Enalapril-Tabletten wurden in Bezug auf die Sicherheit bei mehr als 10 000 erwachsenen Patienten und in kontrollierten klinischen Studien mit 2 314 hypertensiven Patienten und 363 Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht. Die Nebenwirkungen und die Häufigkeit bei Erwachsenen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Auflistung der Nebenwirkungen in der erwachsenen Population

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Aplastische Anämie	Gelegentlich
Hämolytische Anämie	Gelegentlich
Anämie	Gelegentlich
Knochenmarkdepression	Selten
Neutropenie	Selten
Agranulozytose	Selten
Panzytopenie	Selten
Thrombozytopenie	Selten
Lymphadenopathie	Selten
Hämoglobin erniedrigt	Selten
Hämatokrit erniedrigt	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	
Angioödem	Häufig
Autoimmunerkrankungen	Selten
Endokrine Erkrankungen	
Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	
Depression	Häufig
Verwirrung	Gelegentlich
Nervosität	Gelegentlich
Schlaflosigkeit	Gelegentlich
Abnormale Träume	Selten
Schlafstörungen	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindelgefühl	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Häufig
Ohnmacht	Häufig
Geschmacksänderung	Häufig
Parästhesie	Gelegentlich
Somnolenz	Gelegentlich
Vertigo (Schwindel)	Gelegentlich
Augenerkrankungen	
Verschwommenes Sehen	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Tinnitus	Gelegentlich
Herzerkrankungen	
Schmerzen im Brustkorb	Häufig
Rhythmusstörungen	Häufig
Angina pectoris	Häufig
Tachykardie	Häufig
Myokardinfarkt	Gelegentlich
Schlaganfall	Gelegentlich
Palpitationen	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	
Hypotonie	Häufig
orthostatische Hypotonie	Gelegentlich
Erröten (Flush)	Gelegentlich
Raynaud-Syndrom	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	Sehr häufig
Dyspnoe	Häufig
Asthma	Gelegentlich
Bronchospasmus	Gelegentlich
Halsschmerzen	Gelegentlich

Nebenwirkung	Häufigkeit
Rhinorrhoe	Gelegentlich
Heiserkeit	Gelegentlich
Pulmonale Infiltrate	Selten
Allergische Alveolitis	Selten
Eosinophile Pneumonie	Selten
Rhinitis	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Sehr häufig
Diarrhö	Häufig
Abdominalschmerz	Häufig
Erbrechen	Häufig
Ileus	Gelegentlich
Pankreatitis	Gelegentlich
Peptisches Ulkus	Gelegentlich
Obstipation	Gelegentlich
Anorexie	Gelegentlich
Magenreizung	Gelegentlich
Dyspepsie	Gelegentlich
Mundtrockenheit	Gelegentlich
Stomatitis	Selten
Aphthöse Ulzeration	Selten
Glossitis	Selten
Intestinales Angioödem	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Leberversagen	Selten
Cholestase	Selten
Hepatitis	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Ausschlag	Häufig
Pruritus	Gelegentlich
Diaphorese	Gelegentlich
Alopezie	Gelegentlich
Erythema multiforme	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Selten
Exfoliative Dermatitis	Selten
Toxische epidermale Nekrolyse	Selten
Pemphigus	Selten
Erythrodermie	Selten
Schwerwiegende Hautreaktionen*	Nicht bekannt
Überempfindlichkeitsreaktionen	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nierenfunktionsstörungen	Gelegentlich
Nierenversagen	Gelegentlich
Proteinurie	Gelegentlich
Oligurie	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Impotenz	Gelegentlich
Gynäkomastie	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Asthenie	Sehr häufig
Ermüdung	Häufig
Fieber	Gelegentlich
Unwohlsein	Gelegentlich
Untersuchungen	
Hyperkaliämie	Häufig
Mikroalbuminurie	Häufig
Erhöhtes Kreatinin im Serum	Häufig

Nebenwirkung	Häufigkeit
Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich
Hyponatriämie	Gelegentlich
Leberenzyme erhöht	Selten
Bilirubin im Serum erhöht	Selten

* Es wurde über einen Symptomkomplex berichtet, der einige oder alle der folgenden Symptome umfassen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, ANA-Titer positiv, BSG erhöht, Eosinophilie und Leukozytose. Es können Ausschlag, Lichtempfindlichkeit oder andere dermatologische Manifestationen auftreten.

Kinder und Jugendliche

Blutdruck und Herzfrequenz

Nach der ersten Aufnahme von AQUMELDI wurden während des Beobachtungszeitraums von 8 Stunden keine Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz bei naiven oder mit ACEi vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz berichtet. In den ersten acht Wochen der Behandlung änderten sich die Mittelwerte des Blutdrucks im Laufe der Zeit nicht. Derselbe Trend wurde bei der Herzfrequenz beobachtet. Der mittlere arterielle Druck (MAP), der auf dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck basiert, erhöhte sich in allen Altersgruppen über die Dauer des folgenden 10-monatigen Studienzeitraums, mit Ausnahme von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten, bei denen ein geringfügiger Rückgang zu verzeichnen war.

Nierensicherheitsparameter

Während der 12-monatigen Studien-Behandlungsphase lagen Serumkreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), die GFR und die Kaliumspiegel im Allgemeinen im Normalbereich und waren bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz konstant. Der einzige Unterschied besteht bei Kindern im Alter von der Geburt bis zu 3 Monaten, bei denen die BUN-Werte am Ende der Studie deutlich höher waren als zu Beginn, Mittelwert (± Standardabweichung (SD) 4,4 (± 1,8) gegenüber 2,8 (± 1,4), p=0,0001). Bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz wurde bei einem Patienten mit dilatierter Kardiomyopathie bei der 1. Untersuchung in der Studie über Mikroalbuminurie berichtet. Da dieser Patient die Studie vorzeitig abgebrochen hat und zur Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stand, liegen nur begrenzte Daten vor. Bei drei anderen Fällen wurde vereinzelt Mikroalbuminurie beobachtet, bei anderen Besuchen lag das Mikroalbumin aber im Normalbereich. Für die übrigen Patienten waren die Werte in allen Altersgruppen während der gesamten Studie unverändert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg- Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zu Überdosierungen bei Erwachsenen vor, und es gibt keine spezifischen Daten für Kinder. Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet. Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufversagen, Elektrolytverluste, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten.
Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200fach höhere Serum-Konzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.

Zur Behandlung einer Überdosierung wird eine intravenöse Infusion von Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamininfusion in Erwägung gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sollten Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat getroffen werden (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, ACE-Hemmer, rein, ATC-Code: C09AA02.

Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Derivat von zwei Aminosäuren, L-Alanin und L-Prolin.

Wirkmechanismus

Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS)

Nach oraler Gabe bei Erwachsenen wird Enalapril über die hepatische CES 1 zu dem wirksamen Metaboliten Enalaprilat hydrolysiert, der als ACE-Hemmer wirkt. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-Dipeptidase, welche die Umwandlung

von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach Resorption wird Enalaprilmaleat zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme von Angiotensin II im Plasma. Dies führt zu einer erhöhten Plasmareninaktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und einer Abnahme der Aldosteronsekretion. Der blutdrucksenkende Mechanismus von Enalapril wird daher in erster Linie auf die Hemmung des RAAS zurückgeführt. Allerdings ist ACE mit der Kininase II identisch, sodass Enalapril seine Wirkungen auch entfalten könnte, indem es den Abbau von Bradykinin, einem starken Vasodepressor-Peptid, blockiert. Es bestehen weiterhin Fragen hinsichtlich der unterschiedlichen Auswirkungen der ACE-Hemmung auf die RAA-Achse in Abhängigkeit von der jeweiligen pädiatrischen Altersspanne.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die explorative Pharmakodynamik für natriuretische Peptide im Gehirn (Nt-proBNP), die fraktionelle Verkürzung und RAAS in Verbindung mit Enalapril-Schmelztabletten bei Kindern mit Herzinsuffizienz wurden in zwei klinischen Studien untersucht: 32 Kinder im Alter von 1 Monat bis < 12 Jahren mit Herzinsuffizienz aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) (WP08) und 70 Kinder im Alter von der Geburt bis zu 6 Jahren mit Herzinsuffizienz aufgrund einer kongenitalen Herzerkrankung (CHD) (WP09). Durchschnittsalter 555 Tage, mittleres Körpergewicht 8,92 kg und mittlere Körpergröße 74,01 cm. 46 % waren weiblich und 54 % männlich. Die Ergebnisse sind nachstehend aufgeführt.

Bei Kindern mit DCM änderten sich die Nt-proBNP-Medianwerte (Spanne) nicht (32 (5 bis 1 777) pmol/l zu Beginn, 35 (3 bis 1 302) pmol/l (p = ns) am Ende der Studie). Nur 10 % der Patienten in dieser Kohorte waren ACEi-naiv. Bei Kindern mit CHD waren die Nt-proBNP-Spiegel am Ende der Studie niedriger als zu Beginn der Studie. Der mediane Nt-proBNP-Wert betrug zu Beginn der Studie 171 (1 bis 2 789) pmol/l und am Ende 73 (5 bis 2 165) pmol/l (p = ns). In dieser Kohorte waren 44 % der Patienten naiv bezüglich der ACEi-Behandlung.

Bei Patienten mit DCM stiegen die Mittelwerte (± SD) der Echokardiographie (fraktionelle Verkürzung) geringfügig, jedoch bei allen Patienten signifikant von 22,3 % (SD 7,3) auf 25,1 % (SD 7,8) (p < 0,05, t-Test) an, was eine Verbesserung des Herzzustands der Patienten in allen Altersgruppen widerspiegelt. Bei Patienten mit CHD blieb die fraktionelle Verkürzung während des Studienzeitraums nahezu gleich. Die Mittelwerte (± SD) beim Screening und am Ende der Studienuntersuchungen betrugen 38,7 % (SD 8,6) bzw. 38,5 % (SD 6,2).

In Bezug auf die Wirkungen auf das RAAS ist festzustellen, dass Renin, die Plasma-Renin-Aktivität und Angiotensin I alle am Ende der beiden Studien im Vergleich zu den Werten vor Studienbeginn zunahmen. Die Aldosteron-Konzentrationen waren 4 Stunden nach der Gabe von Enalapril-Schmelztabletten sowie am Ende der Studie gesunken. Es ist unwahrscheinlich, dass die beobachteten Veränderungen eine Folge des natürlichen Krankheitsverlaufs oder reifungsabhängiger Veränderungen des RAAS-Systems waren. Ein vergleichbarer Trend bei den vier Parametern des RAAS-Systems wurde in ACEi-naiven und ACEi-vorbehandelten Kohorten beobachtet, mit den größten Unterschieden zu den Werten vor Studienbeginn. Die beobachteten Veränderungen der Marker des RAAS während der Behandlung mit Enalapril-Schmelztabletten liegen innerhalb des erwarteten Musters der ACE-Hemmung.

Es liegen nur wenig Daten zur Anwendung von AQUMELDI bei Kindern unter einem Alter von 1 Monat aus den klinischen Studien vor (n=4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Enalapril wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen innerhalb einer Stunde erreicht werden. Nach oraler Einnahme von Enalapril in Tablettenform beträgt die Resorption ungefähr 60 %, basierend auf der Wiederfindungsrate im Urin. Enalapril wird rasch weitgehend zu Enalaprilat hydrolysiert, einem potenten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer.

Es wird davon ausgegangen, dass die Aufnahme von AQUMELDI-Schmelztabletten durch Lebensmittel nicht beeinträchtigt wird.

Verteilung

Wie für Erwachsene beschrieben, liegt die Bindung von Enalaprilat an humane Plasmaproteine über den therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich bei höchstens 60 %. Bei Erwachsenen betrug das Verteilungsvolumen (V/F) von Enalapril aus AQUMELDI 93,15 l (SD 33,23 l).

Biotransformation

Außer der Konversion zu Enalaprilat liegen keine weiteren Hinweise für eine signifikante Verstoffwechselung von Enalapril vor.

Elimination

Die Ausscheidung von Enalaprilat erfolgt in erster Linie über die Nieren. Bei Erwachsenen wurden nach einer oralen Einzeldosis von Enalapril (10 mg) 18 % der angewendeten Dosis im Urin und 6 % in den Fäzes als unverändertes Enalapril gefunden, verglichen mit 43 % von Enalaprilat im Urin und 27 % in den Fäzes. Die Eliminationskinetik von Enalaprilat ist biphasisch, wobei eine initiale Phase die renale Filtration (Eliminationshalbwertszeit 2 bis 6 Stunden) widerspiegelt und eine nachfolgende verlängerte Phase (terminale Eliminationshalbwertszeit 36 Stunden), von der angenommen wird, dass sie das Gleichgewicht der Bindung an die ACE-Enzyme darstellt.

Steady-State-Konzentrationen von Enalaprilat werden nach 3 oder 4 Dosen Enalapril erreicht. Die Hauptbestandteile im Urin sind Enalaprilat, das etwa 40 % der Dosis ausmacht, und intaktes Enalapril (etwa 20 %). Die Eliminationshalbwertszeit für Enalapril aus AQUMELDI bei Erwachsenen betrug 0,77 h (SD 0,11 h) und die orale Clearance (CL/F) 87,54 l/h (SD 33,45 l/h).

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Enalapril- und Enalaprilatexposition sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht.
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40-60 ml/min) war die Steady-State-AUC von Enalaprilat nach der Anwendung von 5 mg/Tag ca. doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) war die AUC ca. achtmal größer. Die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Mehrfachdosen ist bei Niereninsuffizienz in diesem Stadium verlängert, das Erreichen des Steady-State ist verzögert (siehe Abschnitt 4.2). Enalaprilat kann mittels Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Enalaprilat ist mit einer Rate von 62 ml/min dialysierbar.

Laktation

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen *post partum* betrug der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7 µg/l (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/l). Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betrugen im Durchschnitt die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril 1,7µg/l (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/l). Ausgehend von diesen Daten ist die maximale Menge Enalapril bei einem ausschließlich gestillten Säugling auf etwa 0,16 % der verabreichten mütterlichen Dosis zu schätzen.
Bei einer Frau, die täglich 11 Monate lang 10 mg Enalapril oral einnahm, betrugen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2 µg/l und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/l. Die im Verlaufe von 24 Stunden betrug die in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat 1,44 µg/l bzw. 0,63 µg/l.
Vier Stunden nach einer Einzeldosis von 5 mg Enalapril bei einer Mutter und 10 mg bei zwei Müttern konnten keine Enalaprilat-Mengen in der Milch nachgewiesen werden (<0,2 µg/l).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern mit DCM betrugen die auf Dosis und Gewicht normalisierten maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) 203 ng/ml/mg × kg für Enalapril und 155 ng/ml/mg × kg für Enalaprilat, mit hohen Variationskoeffizienten von 73 % für Enalapril und 61 % für Enalaprilat. Der Zeitpunkt für die maximale Plasmakonzentration ($T_{max.}$) betrug 1,7 Stunden für Enalapril und 4,6 Stunden für Enalaprilat nach Gabe einer Enalapril-Schmelztablette (ODT). Bei Kindern mit CHD betrugen die auf Dosis und Gewicht normierten maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) 274 ng/ml/mg × kg für Enalapril und 178 ng/ml/mg × kg für Enalaprilat, mit hohen Variationskoeffizienten von 58 % für Enalapril und von 82 % für Enalaprilat. Der Zeitpunkt für die maximale Plasmakonzentration (T_{max}) betrug nach Gabe von Enalapril ODT 1,8 Stunden für Enalapril und 6,3 Stunden für Enalaprilat.

Daten aus klinischen Studien an Kindern mit Herzinsuffizienz, die AQUMELDI erhielten, ermöglichen einen Vergleich der pharmakokinetischen Parameter bei Kindern mit DCM und CHD bei Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 6 Jahren (siehe nachstehende Tabelle). In dieser Altersgruppe zeigten DCM-Patienten im Vergleich zu CHD-Patienten eine 50 % niedrigere Exposition (AUC) gegenüber Enalapril. Die Verstoffwechselung des wirksamen Metaboliten Enalaprilat war jedoch für beide Gruppen gleich. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentrationen T_{max} von Enalapril war ähnlich.

		Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat	Enalapril	Enalaprilat
	n	AUC_{tau}, ss, normalisiert (ng/ml h/mg kg)		Cmax, ss, normalisiert (NG/ml/mg kg)		t-max oder tmax, ss (h)	
DCM 1 Monat bis < 6 Jahre	20	428,3 (235,5–1338,2)	1040,1 (0–4468,2)	136,4 (44–760,8)	120,4 (0–516,3)	1,99 (0,93–4,17)	5,37 (0–12,02)
CHF 1 Monat bis < 6 Jahre	60	785,1	1166,3	261,0	142,1	1,98	6,0
p DCM versus CHD		0,0025	0,4517	0,051	0,9543	0,7632	0,0095

Die Eliminationshalbwertszeit (T½) für Enalapril aus AQUMELDI bei Kindern betrug 1,67 Stunden und für Enalaprilat 21,66 Stunden.

Wenngleich keine veröffentlichten Ergebnisse zur Beschreibung der PK von Enalapril bei Kindern mit Nierenfunktionsstörung vorliegen, ist zu erwarten, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion zu erhöhten Konzentrationen von Enalapril und Enalaprilat führt, da das Arzneimittel und sein wirksamer Metabolit überwiegend renal ausgeschieden werden. Daher sollte die Dosis von Enalapril entsprechend angepasst und die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität deuten darauf hin, dass Enalapril keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und Fortpflanzungsleistung bei

Ratten hat und nicht teratogen ist. In einer Studie, in der es weiblichen Ratten vor der Paarung bis während der Trächtigkeit geben wurde, kam es während der Laktation zu einer erhöhten Sterberate bei Jungtieren. Es wurde nachgewiesen, dass die Verbindung die Plazenta passiert und in die Milch ausgeschieden wird. Die Klasse der Angiotensin-konvertierenden Enzym-Inhibitoren hat sich bei Gabe im zweiten oder dritten Trimester als fetotoxisch (verursachen Schädigungen und/oder den Tod des Fötus) erwiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)(E 421)
Crospovidon
Poly(vinylacetat)
Povidon
Natriumdodecylsulfat
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid – nur in der 0,25 mg Tablette
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172) – nur in der 1 mg Tablette

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten

2 Jahre.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen: 100 Tage.

AQUMELDI 1 mg Schmelztabletten

18 Monate.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen: 100 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

und spezielles Zubehör für den Gebrauch

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte mit Polypropylenschutzkappe (mit einem kindergesicherten Originalitätsverschluss und einem integrierten Siliciumdioxid-Trockenmittel) und einem Löffel, mit dem die Tabletten aus der Flasche entnommen werden können.

AQUMELDI 0,25 mg und AQUMELDI 1 mg sind in Flaschen mit jeweils 50, 100 oder 200 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim ersten Öffnen der Flasche muss die Versiegelung aufgebrochen werden:

- Halten Sie die Flasche mit einer Hand fest.
- Drücken Sie die Schutzkappe mit der anderen Hand kräftig nach unten, während Sie die Schutzkappe gegen den Uhrzeigersinn drehen.
- Drehen Sie weiter, bis die Versiegelung aufgebrochen ist.

Verwenden Sie aufgrund der geringen Größe der Schmelztabletten den in der Packung enthaltenen Löffel, um die Entnahme aus der Flasche zu erleichtern. Vermeiden Sie, so weit wie möglich, die Tabletten mit den Händen zu berühren.

Anwendung von Dosen < 0,25 mg

Wenn die Anfangsdosis weniger als 0,25 mg beträgt, kann eine niedrigere Dosis erreicht werden, indem eine 0,25-mg-Tablette in eine 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen gegeben wird, Leitungswasser bis zur 10-ml-Markierung hinzugefügt wird, die Spritze 3 Minuten lang geschwenkt wird, um die Tablette vollständig aufzulösen, und dem Patienten das erforderliche Volumen gegeben wird (1 ml enthält 0,025 mg Enalapril, 4 ml enthält 0,1 mg Enalapril). Bei Kindern unter 6 Monaten muss steriles Wasser verwendet werden. Nach der vollständigen Auflösung der Schmelztablette in der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen sollte die benötigte Menge sofort angewendet werden.

Anwendung über Magensonde

Bei einigen Patienten kann eine Anwendung über eine Magensonde erforderlich sein. AQUMELDI löst sich in Leitungswasser rasch auf und kann anschließend angewendet werden. Bei Kindern unter 6 Monaten muss steriles Wasser verwendet werden. AQUMELDI sollte in Wasser nur aufgelöst werden, indem es 3 Minuten lang in einer Spritze geschwenkt oder gemischt wird. Es können ma-

ximal vier Schmelztabletten gleichzeitig in 1 ml aufgelöst werden. Wenn das Arzneimittel beim Kind über eine Magensonde angewendet wird, die Sonde nach Anwendung des Arzneimittels mit mindestens 3 ml Wasser spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten
EU/1/23/1717/001
EU/1/23/1717/002
EU/1/23/1717/003

AQUMELDI 1 mg Schmelztabletten
EU/1/23/1717/004
EU/1/23/1717/005
EU/1/23/1717/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

04/2025

Information für Deutschland
Verschreibungspflichtig
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.