

Enalapril/Hydrochlorothiazide Orion

R F

Orion Pharma

Tablett 20 mg/12,5 mg

(Tillhandahålls ej) (Ljusgul, rund, bikonvex, odragerad tablett med ena sidan skårad och andra sidan med jämn yta.)

ACE-hämmare och diuretika

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Enalapril

Hydroklortiazid

ATC-kod:

C09BA02

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-03-02.

Indikationer

Enalapril/Hydrochlorothiazide Orion är avsett för behandling av hypertoni när kombinationsbehandling är lämpligt.

Läkemedlet ska endast användas vid otillräcklig effekt av monoterapi med någon av de två substanserna.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna eller något av hjälpämnena eller någon annan ACE-hämmare
- Överkänslighet mot sulfonamidderivat
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) ≤ 30 ml/min)
- Kraftigt nedsatt leverfunktion
- Anamnes av angioneurotiskt ödem associerad med tidigare behandling med ACE-hämmare
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Anuri

- Graviditetens andra och tredje trimester
- Samtidig användning av Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²)
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan

Dosering

Vuxna

Hypertension

Vanlig dos är 1 tablett dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas till två tabletter en gång dagligen.

Tidigare diuretikabehandling

Symptomatisk hypotoni kan inträffa efter första dosen Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion. Det är mer troligt att inträffa hos patienter med diuretikainducerad hypovolemi eller hyponatremi. Behandling med diuretika bör avslutas 2–3 dagar innan Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion sätts in.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Tiazider kan vara olämplig diuretikabehandling för patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva om den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är ≤ 30 ml/min (d.v.s. kraftigt nedsatt njurfunktion).

Hos patienter med glomerulär filtrationshastighet >30 ml/min, men <80 ml/min (lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion), ska Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion endast användas efter separat dositering med respektive substans som ingår i kombinationsprodukten. Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion ska endast användas efter separat dositering av respektive substans som ingår i kombinationsprodukten.

Rekommenderad startdos för enalaprilmaleat vid monoterapi hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion är 5–10 mg.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet för användning hos barn har inte fastställts.

Äldre patienter

Effekt och tolerabilitet av samtidig behandling med enalapril och hydroklortiazid har i kliniska studier visat sig vara samma för äldre hypertensiva patienter som för yngre patienter.

Administrering

Oral användning

Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat - hydroklortiazid

Hypotoni och elektrolyt-/vätskebalansstörningar

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalapril, är det mer troligt att symptomatisk hypotoni uppkommer om patienten har blivit uttorkad, t ex av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt Interaktioner och Biverkningar). Hos dessa patienter bör elektrolytnivåerna i serum monitoreras regelbundet. Särskild uppmärksamhet är indicerat hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller

cerebrovaskulär sjukdom, då ett kraftigt blodtrycksfall kan resultera i hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse hos dessa patienter. Symptomatisk hypotoni har observerats hos hypertensiva patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion.

Om hypotoni uppkommer, bör patienter placeras i liggande ställning och om nödvändigt få en intravenös infusion av vanlig saltlösning. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt dosering, utan denna kan ges utan problem när blodtrycket stigit efter volymökning.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck, kan enalapril orsaka en ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte skäl till att upphöra med behandlingen. Om hypotonin blir symptomatisk, kan en dosreduktion och/eller utsättning av diuretika och/eller enalapril bli nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion ska inte ges till patienter med njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet <80 ml/min och >30 ml/min) innan en lämplig enalapril-dos har fastställts genom titrering (se avsnitt Dosering)

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat förhöjda nivåer av blodurea och kreatinin till följd av samtidig administrering av enalapril och diuretika (se avsnitt Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion). I dessa fall bör behandling med Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion avbrytas. Denna situation kan bero på en möjlig underliggande njurartärstenos (se avsnitt Enalaprilmaleat, Hyperkalemi).

Hyperkalemi

Vid användning av enalapril i kombination med låga doser diuretika, kan risken för hyperkalemi inte uteslutas (se avsnitt Enalaprilmaleat, Hyperkalemi).

Litium

Kombination av litium och enalapril rekommenderas generellt inte (se avsnitt Interaktioner).

Hjälpämnen

Varje tablett Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion innehåller mindre än 200 mg laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

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

Enalaprilmaleat

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Aortastenos/hypertrof kardiomyopati

Liksom alla kärlvidgande läkemedel, ska ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med obstruktion av vänsterkammarutflödet samt undvikas vid kardiogen chock och hemodynamiskt signifikant obstruktion.

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om detta upptäcks snabbt och behandlas på lämpligt sätt är njurinsufficiens i samband med enalaprilbehandling vanligen reversibel (se avsnitt Dosering och avsnitt Enalaprilmaleat – hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion).

Renovaskulär hypertoni

En ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens föreligger när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktion kan ske med endast små förändringar av serumkreatinin. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning och monitorering av njurfunktion.

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av enalapril till nyligen njurtransplanterade patienter. Behandling med Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion rekommenderas därför inte.

Hemodialyspatienter

Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion är inte indicerat hos patienter som behöver dialys till följd av nedsatt njurfunktion. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla membran (t.ex. AN 69®) och samtidigt behandlades med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett antihypertensivt medel från en annan läkemedelsklass.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med gulsot och hepatit och utvecklas till akut hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller starkt förhöjda leverenzymen bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig medicinsk uppföljning (se avsnitt Hydroklortiazid; Leversvikt).

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Däremot, hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalapril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen vaskulär sjukdom, immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om tidigare nedsatt njurfunktion föreligger. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till sådana patienter, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

Hyperkalemi

Hyperkalemi kan förekomma under behandling med en ACE-hämmare. Patienter med risk för att utveckla hyperkalemi omfattar de med nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus, hypoadosteronism och de som får samtidig behandling med kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller saltersättningsmedel innehållande

kalium samt patienter som tar andra aktiva substanser associerade med ökat serumkalium (t.ex. heparin och trimetoprim/sulfametoxazol). Om samtidig användning av något av ovan nämnda medel bedöms lämplig rekommenderas regelbunden övervakning av serumkalium (se avsnitt Interaktioner).

Diabetespatienter

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som börjar med en ACE-hämmare, ska uppmanas till glykemisk kontroll för att upptäcka hypoglykemi särskilt under den första behandlingsmånaden med kombinationsbehandling (se avsnitt Hydroklortiazid, Effekter på metabolism och endokrin sekretion samt 4.5).

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion. Angioödem kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symptomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. Även för patienter utan andnöd och där svullnaden är begränsad till tungan, kan förlängd observationsperiod behövas, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem som involverar struphuvudet eller tungan rapporterats. Det är troligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning (1 mg/ml, 0,3-0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten skall genast vidtas.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke- svarta. Generellt tycks risken för angioödem vara större hos svarta patienter.

Patienter med anamnes av angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare, kan löpa en högre risk för att utveckla angioödem vid användning av en ACE-hämmare. (Se också avsnitt Kontraindikationer).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av enalapril. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dos av sakubitril/valsartan (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt Interaktioner). Försiktighet bör iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktisk reaktion vid hyposensibilisering med geting eller bigift

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

Anafylaktiska reaktioner vid LDL-afäres

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid low density lipoprotein (LDL)-afäres med dextransulfat upplevt livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje afäres.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter det att terapin avbrutits. ACE-hämmande hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II och därmed minskar kompensatorisk aktivering av renin-angiotensin systemet hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med antihypertensiv effekt. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom volymexpansion (se också avsnitt Interaktioner)

Serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt Interaktioner).

Graviditet

ACE-hämmare bör inte sättas in under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida gå över till alternativa antihypertensiva medel med fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet diagnostiseras, bör behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och, om det är lämpligt, alternativ behandling inledas (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare sänker inte enalapril blodtryck et lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renintillstånd hos den svarta hypertensiva populationen.

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Användning av tiazider kan vara olämplig för patienter med nedsatt njurfunktion och dessa är ineffektiva i de fall där glomerulära filtrationshastigheten är 30 ml/min eller lägre (måttlig till svår nedsatt njurfunktion) (se avsnitt Dosering och Enalaprilmaleat – hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion).

Leversvikt

Tiazider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom även mindre störningar i vätske- och elektrolytbalansen kan leda till leverkoma (se avsnitt Enalaprilmaleat, Leversvikt)

Effekt på metabolism och endokrin sekretion

Behandling med tiazider kan försvaga glukostoleransen. Hos diabetiker kan detta innebära ett behov att justera dosen av insulin eller perorala antidiabetika (se avsnitt Enalaprilmaleat, Diabetespatienter).

Ökade kolesterol- och triglyceridhalter i blodet har associerats med behandling med tiaziddiuretika. Behandling med 12,5 mg hydroklortiazid i Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion har dock påvisat icke-signifikant eller ingen effekt.

Hos vissa patienter kan behandling med tiazider orsaka hyperurikemi och/eller gikt. Enalapril kan öka urinutsöndringen av urinsyra och därigenom minska den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Liksom för alla patienter som behandlas med diuretika ska regelbundna elektrolytbestämningar göras med lämpliga mellanrum.

Tiazider (så som hydroklortiazid) kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken som tyder på rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskelsvaghet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala besvär som illamående och kräkningar.

Även om hypokalemi kan utvecklas under behandling med tiaziddiuretika så kan samtidig behandling med enalapril minska den diuretikainducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter som får kraftig diures, patienter med för litet peroralt elektrolytintag och patienter som samtidigt får behandling med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt Interaktioner).

Hyponatremi kan uppträda vid varmt väder hos patienter med ödem. Kloridbrist är vanligtvis lätt och kräver vanligtvis ingen behandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka en intermittent och lätt ökning av kalciumnivåer i serum. Tydlig hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyroidism. Tiazidbehandling ska sättas ut innan test avseende paratyroideafunktion utförs i fall då känd störning i kalciummetabolismen saknas.

Tiazider kan öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan inträffa under behandling med tiazider även hos patienter som inte diagnostiserats med allergier eller bronkialastma. Försämring eller aktivering av SLE under behandling med tiazider har rapporterats.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och

UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt Biverkningar).

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamiderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symptomen innefattar akutförsämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom loppet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedelsbehandlingen så fort som möjligt. Omedelbara medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Akut respiratorisk toxicitet Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Interaktioner

Enalaprilmaleat - hydroklortiazid

Andra hypertensiva medel

Samtidig användning av antihypertensiva kan öka de hypotensiva effekterna av enalapril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärlvidgande medel, kan sänka blodtrycket ytterligare.

Litium

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av ACE-hämmare och tiaziddiuretika kan öka litiumhalterna ytterligare och förstärka risken för litiumtoxicitet.

Användning av Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen anses nödvändig ska noggrann kontroll av serumlitiumhalterna genomföras.

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID)

Kronisk administrering av NSAID kan minska ACE-hämmarens antihypertensiva effekt eller minska diuretisk, natriuretisk eller antihypertensiv effekt av diuretika.

NSAID (inklusive COX-2 hämmare) och ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre eller dehydrerade patienter, inklusive patienter med diuretika-behandling).

Enalaprilmaleat

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensinaldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS.

Diuretika (tiazid- eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist eller hypotension vid behandlingsstart med enalapril. De antihypertensiva effekterna kan minskas genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller ökat saltintag.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Samtidig användning av viss anestetika, tricykliska antidepressiva och antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan ge ytterligare sänkning av blodtrycket.

Guld

Nitritoida reaktioner (symtomen inbegriper ansiktsrodnad, illamående, kräkning och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med parenteralt guld (natriumaurotiomalat) samtidigt med ACE-hämmare, inklusive enalapril.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier tyder på att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, peroral hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodglukossänkande effekt och därmed risk för hypoglykemi. Detta fenomen tycktes vara mer sannolikt förekommande under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika and betablockerare

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

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitil/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem. Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med enalapril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iakttas när enalapril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av enalapril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Hydroklortiazid

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel

Tiazider kan öka känsligheten för tubokurarin.

Alkohol, barbiturater och opiater

Förstärkning av ortostatisk hypertoni kan uppträda.

Antidiabetika (insuliner, perorala antidiabetika)

Tiazider kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika kan vara nödvändigt.

Kolestyramin och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av hartser för anjonbyte. Enkeldoser av antingen kolestyramin eller kolestipolhartser binder hydroklortiazid och minskar därigenom gastrointestinalabsorption med upp till 85 % (kolestyramin) och 43 % (kolestipolharts).

Läkemedel som förlänger QT-intervallet (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Ökad risk för torsade de pointes (ventrikulär takykardi).

Digitalisglykosider

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan orsaka utveckling av digitalisinducerad hjärtarytmi.

Kortikosteroider, adrenokortikotropt hormon (ACTH)

Svår elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Kaliumdiuretika (t.ex. furosemid), Karbenoxolon eller missbruk av laxermedel

Hydroklortiazid kan förstärka kalium- och/eller magnesiumutsöndring.

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin)

Effekten av pressoraminer kan minska.

Cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosfamid och metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel och förstärka deras myelosuppressiva effekter.

Graviditet

Graviditet

ACE-hämmare

Användning av ACE-hämmare rekommenderas inte under graviditetens första trimester. Användning av ACE-hämmare är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester.

Epidemiologisk evidens beträffande risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester har inte varit entydig; en liten ökning av risken kan emellertid inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida gå över till alternativa blodtryckssänkande behandlingar med fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet diagnostiseras bör behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och, om det är lämpligt, en alternativ behandling inledas.

Det är känt att exponering för behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi).

Oligohydramnios hos modern, som troligtvis tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i kontrakturer av extremiteter, kranofaciala deformationer och hypoplastisk utveckling av lungorna.

Om exponering för ACE-hämmare skett efter graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har tagit ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni.

Hydroklortiazid

Erfarenheten av hydroklortiazid vid graviditet är begränsad, speciellt under första trimester. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat av den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användningen av hydroklortiazid under den andra och den tredje graviditetstrimestern försvaga den fetoplacentala perfusionen och ge påverkan på fostret t.ex. ikterus, störning i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av graviditetsödem, graviditetshypertension eller preeklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och hypoperfusion i placenta utan att detta skulle ha någon gynnsam effekt på sjukdomsförloppet. Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av hypertension förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Enalapril

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i bröstmjolk. Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk relevans, rekommenderas inte användning av Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion under amning av för tidigt födda spädbarn och under de första veckorna efter förlossningen då det finns en hypotetisk risk för kardiovaskulära och renala effekter och den kliniska erfarenheten är otillräcklig. Användning av Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion kan övervägas under amning av äldre spädbarn om behandlingen är nödvändig för modern och barnet observeras med avseende på biverkningar.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser som orsakar intensiv diures kan hämma mjölkproduktionen. Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion rekommenderas inte vid amning. Om Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion används vid amning bör doserna hållas så låga som möjligt.

Trafik

När fordon framförs eller maskiner används, bör det tas i beaktande att yrsel och trötthet ibland kan förekomma.

Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats för kombinationsprodukten innehållande både enalapril och hydroklortiazid samt för enbart enalapril respektive hydroklortiazid:

Frekvensen av biverkningar klassas enligt följande: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), mycket sällsynt ($< 1/10,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Rubbningar i blodet och lymfsystemet:

Mindre vanlig: anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)

Sällsynt: neutropeni, sänkningar av hemoglobin och hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar

Endokrina rubbningar:

Ingen känd frekvens: tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH).

Rubbningar i metabolism och nutrition:

Vanliga: hypokalemi, förhöjda koncentrationer av kolesterol och triglycerider, hyperuricemi

Mindre vanliga: hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet), hypomagnesemi, gikt

Sällsynt: hyperglykemi

Mycket sällsynt: hyperkalcemi (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Störningar i nervsystemet:

Vanlig: huvudvärk, depression, synkope, smakförändringar

Mindre vanlig: förvirring, somnolens, insomni, nervositet, parestesi, svindel, minskad libido

Sällsynt: förändrat drömmönster, sömnstörningar, pares (till följd av hypokalemi)

Ögonrubbningar:

Mycket vanlig: dimsyn

Ingen känd frekvens: choroidal effusion

Rubbningar i öron och balansorgan

Mindre vanlig: tinnitus

Rubbningar i hjärta och kärl:

Mycket vanlig: yrsel

Vanlig: hypotension, ortostatisk hypotension, arytmier, angina pectoris, takykardi

Mindre vanlig: Flushing, palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebral händelse, möjligtvis sekundär till kraftig hypotension hos högriskpatienter (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Sällsynt: Raynauds syndrom

Rubbningar i andningsvägar, torax och mediastinum

Mycket vanlig: hosta

Vanlig: dyspné

Mindre vanlig: rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma

Sällsynt: lungfiltrat, dyspné (inklusive pneumonit och lungödem) rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni

Mycket sällsynta: ARDS (Akut andnödssyndrom) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Gastrointestinala besvär:

Mycket vanlig: illamående

Vanlig: diarré, magsmärtor

Mindre vanlig: ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår, flatulens

Sällsynt: stomatit/aftösa sår, glossit

Mycket sällsynt: intestinalt angioödem

Rubbningar i lever och gallvägar:

Sällsynta: leversvikt, levernekros (kan vara dödlig), hepatit (antingen hepatocellulär eller kolestatisk), gulsot, kolecystit (särskilt hos patienter med kolelitis).

Rubbningar i hud och subkutanvävnad:

Vanlig: utslag (exantem), överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteterna, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Mindre vanlig: diafores, pruritus, urtikaria, alopeci

Sällsynt: erythema multiforme, Steven-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erythematosus, erythrodermi, pemfigus

En symptomgrupp i vilken det kan ingå en del eller allt av följande har rapporterats: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, positivt ANA, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Hudutslag, fotosensitivitet eller andra dermatologiska symptom kan förekomma.

Muskuloskeletal- och bindvävsrubbningar

Vanlig: muskelkramper

Mindre vanlig: artralgi

Rubbningar i njurar och urinvägar:

Mindre vanlig: nedsatt njurfunktion, njursvikt, proteinuri

Sällsynt: oliguria, interstitiell nefrit

Rubbningar i reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanlig: impotens

Sällsynt: gynekomasti

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Mycket vanlig: asteni

Vanlig: bröstsmärtor, trötthet

Mindre vanlig: sjukdomskänsla, feber

Undersökningar:

Vanlig: hyperkalemi, ökning av serumkreatinin

Mindre vanlig: ökning av blodurea, hyponatremi

Sällsynt: förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Överdoser

Det finns ingen specifik information om behandling av en överdos i användningen av kombinationsprodukt som innehåller enalapril och hydroklortiazid.

Behandlingen är symtomatisk och stödjande. Behandling med Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion ska avbrytas och patientens status ska noggrant övervakas. Möjliga åtgärder för behandling inkluderar framkallande av kräkning, administrering av aktivt kol och laxermedel omedelbart efter intag av överdos, återställning av vätskebalans, korrigerig av elektrolytbalansen och blodtrycket enligt vedertagna rutiner.

Enalaprilmaleat

Begränsade data är tillgängliga avseende överdosering hos människa. De mest framträdande effekterna som hittills rapporterats vid överdosering är uttalad hypotoni, som uppkommer cirka sex timmar efter intag av tabletter, samtidigt med blockad av renin-angiotensin-systemet och stupor. Symptom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumenalaprilat-nivåer 100 och 200 gånger högre än normalt efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalapril.

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av vanlig saltlösning. Om hypotoni uppkommer bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Om intaget skett nyligen skall åtgärder vidtas för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. magpumpning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Behandling med pacemaker är indicerat vid terapieresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

Hydroklortiazid

De vanligaste symtomen vid överdosering är relaterade till förlust av elektrolyter (hypokalemi, hypokloremi och hyponatremi) och vätskebrist på grund av ökad diures. Om patienten samtidigt använt digitalis, kan hypokalemi öka hjärtarytmier.

Farmakodynamik

Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion är en kombination av angiotensin converting enzyme hämmare (enalapril) och diuretika (hydroklortiazid).

Angiotensinkonvertas (ACE) är en peptidyl dipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat, vilket hämmar ACE. Inhibering av ACE resulterar i minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad av negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

ACE är identiskt med kininas IIenzymet. Enalapril kan därför också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid. Signifikansen av denna mekanism för de terapeutiska effekterna av

enalaprilmaleat är ännu inte känd. Trots att mekanismen genom vilken enalapril sänker blodtrycket anses primärt vara hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har enalapril en antihypertensiv effekt även hos patienter med lågreninhypertoni.

Hydroklortiazid är ett antihypertensivt diuretikum som ökar reninaktivitet i plasma. Den antihypertensiva effekten av enalapril och hydroklortiazid är additiva och bibehålls vanligen under 24 timmar. Positiva effekter uppnås även med Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion i en större andel hypertensiva patienter jämfört med användning av någon av komponenterna i produkten var för sig. Den aktiva substansen enalapril i Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion har visats reducera den kaliumförlust i samband med behandling med hydroklortiazid

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare. ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebo-gruppen.

Farmakokinetik

Enalaprilmaleat

Absorption

Oralt enalaprilmaleat absorberas snabbt, med maximal serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återfunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från orala enalaprilmaleat cirka 60-70 %. Absorptionen av enalaprilmaleat påverkas inte av förekomst av mat i mag-tarmkanalen.

Efter absorption hydrolyseras peroralt enalapril snabbt och i omfattande grad till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås 3-4 timmar efter en oral dos av enalaprilmaleat. Mängden enalapril som absorberas och hydrolyseras är densamma när den används i olika doser inom det terapeutiska dosområdet.

Elimination

Utsöndringen av enalapril sker främst via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urinen är enalaprilat (vilket svarar för ca 40 % av dosen) och oförändrat enalapril.

Det finns ingen evidens att enalapril metaboliseras till något annat än enalaprilat. Koncentrationsprofilen för enalaprilat visar en lång terminal fas som tycks vara förknippad med bindning till ACE. I försökspersoner med normal njurfunktion, uppnåddes steady state-nivåer av enalaprilat den fjärde dagen efter enalapril

administrerad en gång dagligen. Effektiv halveringstid i serum av enalapril efter upprepad dosering är 11 timmar.

Särskilda populationer

Hydrolysering av enalapril till dess aktiva metabolit kan försenas hos patienter med levercirros. Exponering för enalapril och enalaprilat är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid administrering av en engångsdos av 5 mg till patienter med glomerulär filtrationshastighet på 40-60 ml/min, var steady state AUC för enalaprilat cirka fördubblat, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med svår njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet 30 ml/min) var AUC ca 8 gånger högre och halveringstiden för enalaprilat förlängdes efter upprepad dosering. Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys.

Amning

Efter en peroral engångsdos på 20 mg hos 5 kvinnor post partum var den genomsnittliga maximala halten av enalapril i bröstmjolk 1,7 µg/l (0,54-5,9 µg/l) 4-6 timmar efter dosintag. Den genomsnittliga maximala enalaprilathalten var 1,7 µg/l (1,2-2,3 µg/l); de maximala halterna uppnåddes vid flera tidpunkter under 24-timmarsperioden. Baserat på uppgifterna om de maximala halterna i bröstmjölken är det estimerade maximala intaget av enalapril hos barn som endast ammar cirka 0,16 procent av moderns dos när halterna har justerats enligt personens vikt. Hos en kvinna som hade tagit 10 mg peroralt enalapril dagligen i 11 månader var de maximala halterna av enalapril i bröstmjölken 2 µg/l 4 timmar efter dosintag och de maximala halterna av enalaprilat 0,75 µg/l cirka 9 timmar efter dosintag. Den totala mängden enalapril och enalaprilat som mättes i bröstmjölken under 24 timmar var 1,44 µg/l för enalapril och 0,63 µg/l för enalaprilat. Halten av enalaprilat i bröstmjölken var inte detekterbar (< 0,2 µg/l) 4 timmar efter intag av en engångsdos på 5 mg enalapril hos en moder och efter intag av en engångsdos på 10 mg hos 2 mödrar. Enalapril-halterna mättes inte.

Hydroklortiazid

Absorption

Biotillgängligheten av hydroklortiazid är 60-80 %. Samtidigt intag av mat ökar absorptionen något (ca 15 %).

Distribution

Hydroklortiazid passerar placenta, men inte blod-hjärnbarriären.

Biotransformation/elimination

Hydroklortiazids halveringstid i plasma är 5,6-14,8 timmar. Hydroklortiazid är metaboliserat inte, men utsöndras snabbt via njurarna. Mer än 61 % av den orala dosen utsöndras oförändrad inom 24 timmar.

Särskilda populationer

Läkemedlets halveringstid förlängs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Enalaprilmaleat - hydroklortiazid

Absorption

Upprepad samtidig administrering av enalaprilmaleat och hydroklortiazid påverkar inte, eller har endast en obetydlig effekt, på biotillgängligheten av dessa medel. Kombinationstabletten är bioekvivalent med samtidig administrering av dess ingående komponenter.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska studier visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet. Toxikologiska reproduktionsstudier visar att enalapril inte påverkar fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor och det är inte teratogent. I en studie där läkemedlet administrerades till honråttor från parning och under graviditeten, observerades en ökad mortalitet hos avkomman under amning. Substansen har observerats passera placenta och utsöndras i bröstmjolk. Negativa effekter av ACE- hämmare har visats från slutet av fostrets utveckling, vilket resulterat i fosterdöd och medfödda defekter, särskilt i skallen. Fostertoxicitet, fördröjd intrauterin tillväxt och patent ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa utvecklingsdefekter anses dels vara relaterade till ACE-hämmares effekter på fostrets renin - angiotensinsystemet och dels från ischemi som orsakas av sänkning av blodtrycket hos honan/modern och minskat fetoplacentär cirkulation och tillförsel av syre och näringsämnen till fostret.

Innehåll

1 tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 123,6 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Fullständig förteckning över hjälpämnen:

Maleinsyra

Laktosmonohydrat

Stärkelse, pregelantinerad

Gul järnoxid E172

Majsstärkelse

Natriumstearylfumarat

Hållbarhet, förvaring och hantering

Blisterförpackning: 2 år.

HDPE burk: 18 månader.

Förvaras under 25°C.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 20 mg/12,5 mg Ljusgul, rund, bikonvex, odragerad tablett med ena sidan skårad och andra sidan med jämn yta.

30 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*

100 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*