

Enalapril Orion

R F**Orion Pharma**

Tablett 20 mg

(Tillhandahålls ej) (vit eller vitaktig, rund, platt tablett med fasade kanter, märkt med "20" på ena sidan och med en skåra på den andra sidan)

Angiotensin converting enzyme hämmare, ACE-hämmare, ATC kod: C09AA02

Aktiv substans:

Enalapril

ATC-kod:

C09AA02

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Enalapril Orion tablett 5 mg, 10 mg och 20 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-07-06.

Indikationer

- behandling av hypertoni.
- behandling av symptomatisk hjärtsvikt.
- prevention av symptomatisk hjärtsvikt hos patienter med asymptomatisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion $\leq 35\%$).

Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne eller någon annan ACE-hämmare.
- anamnes av angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- andra och tredje trimestern av graviditet.
- samtidig användning av Enalapril Orion och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med Enalapril Orion får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan.

Dosering

Dosering

Absorptionen av Enalapril Orion tabletter påverkas inte av föda. Dosen bör anpassas individuellt enligt patientprofilen och blodtryckssvar.

Vuxna

Hypertoni

Den initiala dosen är 5 mg till maximalt 20 mg, beroende på graden av hypertoni och patientens tillstånd. Enalapril Orion ges en gång dagligen (se nedan). Vid mild hypertoni är den rekommenderade startdosen 5 till 10 mg. Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (t ex renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller allvarlig hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En initial dos om 5 mg eller lägre rekommenderas till sådana patienter, och behandlingen bör inledas under medicinsk övervakning.

Tidigare behandling med höga doser av diuretika kan resultera i uttorkning och risk för hypotoni när behandling med enalapril inleds. En initial dos om maximalt 5 mg rekommenderas till sådana patienter. Om möjligt bör behandling med diuretika avbrytas 2-3 dagar före behandlingsstart med Enalapril Orion. Njurfunktion och serumkalium bör monitoreras.

Den vanliga underhållsdosen är 20 mg dagligen. Den maximala underhållsdosen är 40 mg dagligen.

Hjärtsvikt/asymptomatisk vänsterkammardysfunktion

Vid behandling av symptomgivande hjärtsvikt används Enalapril Orion tillsammans med diuretika och, då det är lämpligt, tillsammans med digitalis eller beta-blockerare. Hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt eller asymptomatisk vänsterkammardysfunktion är startdosen Enalapril Orion 2,5 mg, vilken bör ges under noggrann medicinsk övervakning, för att utvärdera den initiala effekten på blodtrycket. Vid avsaknad av, eller efter effektiv behandling av, symptomatisk hypotoni efter

inledande behandling med Enalapril Orion vid hjärtsvikt, bör dosen gradvis ökas till den vanliga underhållsdosen 20 mg.

Underhållsdosen bör ges som en enkeldos eller uppdelad på två doser, beroende på patientens tolerans. Denna dositrering bör utföras under en period om 2 till 4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg dagligen, uppdelad på två doser.

Föreslagen dositrering av Enalapril Orion hos patienter med hjärtsvikt eller asymptomatisk vänsterkammardysfunktion

Vecka	Dos (mg/dag)
Vecka 1	Dag 1 till 3: 2,5 mg/dag* i en enkeldos Dag 4 till 7: 5 mg/dag uppdelat på två doser
Vecka 2	10 mg/dag i en enkeldos eller uppdelat på två doser
Vecka 3 och 4	20 mg/dag i en enkeldos eller uppdelat på två doser.

*Särskild försiktighet bör iakttas hos patienter som har nedsatt njurfunktion eller som samtidigt behandlas med diuretika.

Blodtryck och njurfunktion bör monitoreras noggrant både före och under behandling med Enalapril Orion, eftersom hypotoni och (mer sällan) efterföljande njursvikt har rapporterats. Hos patienter som behandlas med diuretika, bör dosen om möjligt minskas innan behandling med Enalapril Orion inleds. Uppkomst av hypotoni efter den initiala dosen av Enalapril Orion betyder inte att hypotoni återkommer vid kronisk terapi med Enalapril Orion och utesluter

inte fortsatt användning av läkemedlet. Serumkalium och njurfunktion bör också monitoreras.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Generellt sett bör intervallen mellan doserna av enalapril förlängas och/eller dosen minskas.

Kreatininclearance, KrCL (ml/min) Initial dos (mg/dag)	
30 < KrCL < 80 ml/min	5-10 mg
10 < KrCL < 30 ml/min	2,5 mg
KrCL ≤ 10 ml/min	2,5 mg på dialysdagar*

*Enalaprilat är dialyserbart. Dosering på dagar utan dialys bör anpassas efter blodtryckssvaret.

Användning hos äldre

Dosen bör anpassas till njurfunktionen hos den äldre patienten.

Pediatrisk population

Erfarenheten från kliniska prövningar av användning av enalapril hos hypertensiva barn är begränsad.

Till barn som kan svälja tabletter, bör dosen anpassas individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar. Den rekommenderade initiala dosen är 2,5 mg hos patienter som väger 20 till <50 kg och 5 mg till patienter som väger ≥50 kg. Enalapril Orion ges en gång dagligen. Dosen bör anpassas enligt patientens behov. Den maximala dosen är 20 mg dagligen till patienter som väger 20 till <50 kg och 40 mg till patienter som väger ≥50 kg.

Enalapril rekommenderas inte till nyfödda och till barn med glomerulär filtrationshastighet $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, eftersom erfarenheten hos denna population är begränsad.

Administreringsätt

Oral administrering.

Varningar och försiktighet

Symptomatisk hypotension

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 patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symptomatisk hypotoni observerats. Denna uppstår mest sannolikt hos patienter med mer allvarliga former av hjärtsvikt, som visar sig i användning av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning, och patienten bör följas noggrant närhelst dosen av enalapril och/eller diuretika ändras. Liknande försiktighet kan vara befogade för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

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 vanligtvis 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.

Aorta- eller mitralisklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

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

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala dosen av enalapril anpassas efter patientens kreatininclearance (se avsnitt Dosering) och fortsatt dosering efter patientens svar på behandlingen. Rutinmässig kontroll av kalium och kreatinin är en del av den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om den upptäcks snabbt och behandlas korrekt, är njursvikt i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel.

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökningar av blodurea och kreatinin när enalapril givits samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalapril och/eller utsättning av diuretikum kan bli nödvändig. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos skall beaktas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Renovaskulär hypertoni).

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, med låga doser, försiktig titrering och övervakning av njurfunktion

Njurtransplantation

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

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 leverenzymmer bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig medicinsk uppföljning.

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.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Angioödem kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska Enalapril 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 till 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.

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 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 dosen 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 bigift upplevt livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje hyposensibilisering.

Anafylaktiska reaktioner vid LDL-aferes

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

Hemodialyspatienter

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.

Hypoglykemi

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 Interaktioner).

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-hämmarinducerad hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med medel som framkallar hypotoni. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom volymexpansion.

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).

Hyperkalemi

Ökningar av serumkalium har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Riskfaktorer för utveckling av hyperkalemi inkluderar njurinsufficiens, försämrad njurfunktion, ålder (över 70 år), diabetes, interkurrenta tillstånd,

särskilt uttorkning, akut hjärtinsufficiens, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel, eller patienter som använder andra läkemedel som associeras med ökning av serumkalium (t.ex. heparin och trimetoprim/sulfametoxazol). Samtidig användning av kaliumsupplement, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel kan leda till en signifikant förhöjning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland dödliga, arytmier. Om samtidig användning av enalapril och något av ovan nämnda medel anses lämpligt, ska de användas med försiktighet och med täta kontroller av serumkalium (se avsnitt Interaktioner).

Litium

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

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.

Pediatriisk population

Erfarenheten av effekt och säkerhet hos hypertensiva barn >6 år gamla är begränsad. För övriga indikationer finns ingen erfarenhet. Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn över 2 månader (se avsnitt Dosering, Farmakodynamik och Farmakokinetik). Enalapril Orion rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

Enalapril Orion rekommenderas inte till nyfödda och till barn med en glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m², eftersom inga data finns tillgängliga (se avsnitt Dosering).

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 blodtryckssänkande behandlingar 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 blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renintillstånd hos den svarta hypertensiva populationen.

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

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

Interaktioner

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-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS.

Kaliumsparande diuretika och kaliumsupplement

ACE-hämmare minskar diuretikainducerad kaliumförlust. Kaliumsparande diuretika (t ex spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel kan leda till signifikant höjningar av serumkalium. Om samtidig användning är indicerad pga. påvisad hypokalemi, bör de användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium utföras.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist och leda till en ökad risk för hypotoni vid

behandlingsstart med enalapril. De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller saltintag eller genom att enalaprilbehandlingen inleds med låga doser.

Andra blodtryckssänkande medel

Samtidig användning av dessa medel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalapril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra vasodilaterare, kan sänka blodtrycket ytterligare.

Litium

Reversibla öknings av litiumkoncentrationer i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av ACE-hämmare och tiaziddiuretika kan öka litiumnivåerna ytterligare och öka risken för litiumtoxicitet. Användning av enalapril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av litiumnivåer i serum göras.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

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

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID)

Kronisk administrering av NSAID kan reducera den antihypertensiva effekten av en ACE-hämmare. 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).

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 antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, perorala 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 sakubitril/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.

Graviditet

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 extremitetskontrakturer, kraniofaciala deformationer och hypoplastisk lungutveckling.

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.

Amning

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i bröstmjolk. Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk relevans, rekommenderas inte användning av Enalapril 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 Orion kan övervägas under amning av äldre spädbarn om behandlingen är nödvändig för modern och barnet observeras med avseende på biverkningar.

Trafik

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

Biverkningar

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningar i fallande ordning baserat på allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), mycket sällsynta ($< 1/10,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Rubbningar i blodet och lymfsystemet:

Mindre vanliga: anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)

Sällsynta: neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar

Endokrina rubbningar:

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

Rubbningar i metabolism och nutrition:

Mindre vanliga: hypoglykemi)

Störningar i nervsystemet:

Vanliga: huvudvärk, depression

Mindre vanliga: förvirring, somnolens, insomni, nervositet, parestesi, vertigo

Sällsynta: drömstörningar, sömnstörningar

Ögonrubbningar:

Mycket vanliga: dimsyn

Rubbningar i hjärta och kärl:

Mycket vanliga: yrsel

Vanlig: hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni), synkope, bröstsmärta, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi

Mindre vanliga: ortostatisk hypotoni, palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse* möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter

Sällsynta: Raynauds fenomen

Rubbningar i andningsvägar, torax och mediastinum:

Mycket vanliga: hosta

Vanliga: dyspné

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

Sällsynta: lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni

Gastrointestinala besvär:

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: diarré, magsmärtor, smakförändring

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

Sällsynta: stomatit/aftösa sår, glossit

Mycket sällsynta: intestinalt angioödem

Rubbningar i lever och gallvägar:

Sällsynta: leversvikt, hepatit (antingen hepatocellulär eller kolestatisk) hepatit (inklusive nekros), kolestas (inklusive gulsot)

Rubbningar i hud och subkutanvävnad:

Vanliga: utslag, överkänslighet/angioneurotiskt ödem:

angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller struphuvud har rapporterats

Mindre vanliga: diafores, pruritus, urtikaria, alopeci

Sällsynta: erythema multiforme, Steven-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, pemfigus, erythrodermi.

Ett symptomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet och andra dermatologiska yttringar kan förekomma.

Rubbningar i njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri

Sällsynta: oliguri

Rubbningar i reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: impotens

Sällsynta: gynekomasti

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Mycket vanliga: asteni

Vanliga: trötthet

Mindre vanliga: muskelkramper, flush, tinnitus, sjukdomskänsla, feber

Undersökningar:

Vanliga: hyperkalemi, ökningar av serumkreatinin

Mindre vanliga: ökningar av blodurea, hyponatremi

Sällsynta: förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin

*Frekvensen var den samma i placebogrupper och jämförelsegruppen som fick aktiv substans.

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:

Läkemedelsverket

Box 26

Överdoser

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 terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

Farmakodynamik

Farmaceutisk grupp: medel som verkar på reninangiotensinsystemet, ACE-hämmare

Enalapril Orion (enalaprilmaleat) är maleatsaltet av enalapril. Enalapril är ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. Angiotensin converting enzyme (ACE) är ett peptidyldipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE leder till minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket i sin tur leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

ACE är identiskt med kininas II enzymet. Därför kan Enalapril Orion också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid, men betydelsen av detta för de terapeutiska effekterna av Enalapril Orion återstår att klargöra.

Verkningsmekanism

Trots att mekanismen genom vilken enalapril sänker blodtrycket antas primärt vara hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, är enalapril antihypertensivt även hos patienter med låg renin aktivitet.

Farmakodynamisk effekt

Administrering av enalapril till patienter med hypertoni resulterar i en sänkning av blodtrycket både i liggande och stående ställning utan en signifikant ökning av hjärtfrekvensen.

Symptomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan flera veckors behandling krävas för att optimal blodtryckssänkning skall erhållas. Abrupt utsättning av enalapril har inte satts i samband med en snabb stegring av blodtrycket.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet erhålls vanligtvis 2 till 4 timmar efter oral administrering av en dos av enalapril. En begynnande sänkning av blodtrycket ses vanligtvis efter en timme och maximal blodtryckssänkning 4 till 6 timmar efter administrering. Effektens varaktighet är dosberoende, men vid rekommenderade doser har antihypertensiva och hemodynamiska effekter visats kvarstå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni, åtföljdes blodtryckssänkningen av minskad perifer arteriell resistens, ökad hjärtminutvolym och en liten eller ingen förändring av hjärtfrekvensen. Efter administrering av enalapril ökade blodflödet i njurarna, men den glomerulära filtrationen var oförändrad. Det fanns inga tecken på natrium- eller vätskeretention. Hos patienter med låg glomerulär filtrationshastighet före behandlingen ökade dock vanligtvis filtrationshastigheten.

I korttidsstudier hos patienter med njursjukdom med och utan diabetes, sågs minskningar av albuminuri, utsöndring av IgG i urinen och total proteinmängd i urinen efter administrering av enalapril.

När enalapril gavs tillsammans med diuretika av tiazidtyp var den blodtryckssänkande effekten åtminstone additiv. Enalapril Orion kan minska eller förhindra uppkomsten av tiazidinducerad hypokalemi.

Hos patienter med hjärtsvikt, som behandlades med digitalis och diuretika, förknippades behandling med oralt eller injicerat enalapril med minskningar av perifert motstånd och blodtryck. Hjärtminutvolymen ökade medan hjärtfrekvensen (vanligtvis

förhöjd hos patienter med hjärtsvikt) minskade. Kapillärtrycket i lungorna minskade också. Svårighetsgraden av hjärtsvikten, enligt de kriterier som fastställts av New York Heart Association, och uthålligheten vid ansträngning förbättrades. Dessa effekter kvarstod vid kronisk behandling.

Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt fördröjde enalapril den progressiva hjärtdilateringen/-förstoringen och hypertrofin så väl som hjärtsvikten. Detta mättes som minskade slutdiastoliska och systoliska volymer i vänsterkammaren och förbättrad ejektionsfraktion.

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenter-studie (SOLVD Prevention Trial) studerades en population med asymptomatisk vänsterkammardysfunktion (VKEF < 35 %). 4228 patienter randomiserades till antingen placebo (n=2117) eller enalapril (n=2111). I placebogruppen hade 818 patienter hjärtsvikt eller avled (38,6 %) jämfört med 630 i enalaprilgruppen (29,8 %) (riskreduktion: 29 %; 95 % KI; 21 – 36 %; $p < 0,001$). 518 patienter i placebogruppen (24,5 %) och 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) avled eller blev inlagda på sjukhus på grund av nyttillkommen eller förvärrad hjärtsvikt (riskreduktion 20 %; 95 % KI; 9 – 30 %; $p < 0,001$).

Klinisk effekt och säkerhet

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenter-studie (SOLVD-Treatment Trial) studerades en population med symptomatisk kronisk hjärtsvikt på grund av systolisk dysfunktion (ejektionsfraktion < 35 %). 2569 patienter som fick standardbehandling för hjärtsvikt randomiserades till antingen

placebo (n=1284) eller enalapril (n=1285). I placebogruppern avled 510 patienter (39,7 %) jämfört med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %) (riskreduktion: 16 %; 95 % KI; 5 – 26 %; $p<0,0036$). I placebogruppern inträffade 461 kardiovaskulära dödsfall jämfört med 399 i enalaprilgruppen (riskreduktion: 18 %; 95 % KI; 6 – 28 %; $p<0,002$), huvudsakligen beroende på en minskning av antalet dödsfall relaterade till avancerad hjärtsvikt (251 i placebogruppern mot 209 i enalaprilgruppen (riskreduktion 22 %, 95 % konfidensintervall 6 – 35 %). Färre patienter avled eller blev inlagda på sjukhus på grund av förvärrad hjärtsvikt (736 i placebogruppern och 613 i enalaprilgruppen; riskreduktion 26 %; 95 % KI, 18 – 34 %; $p<0,0001$). Överlag i SOLVD-studien minskade enalapril risken för hjärtinfarkt med 23 % (95 % KI, 11 – 34 %; $p<0,001$) och risken för sjukhusinläggning pga. instabil angina pectoris med 20 % (95 % KI, 9 – 29 %; $p<0,001$) hos patienter med vänsterkammardysfunktion.

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 placebogruppen.

Pediatrisk population

Erfarenheten av användning hos hypertensiva barn >6 år är begränsad. I en klinisk studie med 110 hypertensiva barn 6 till 16 år gamla med en kroppsvikt ≥ 20 kg och en glomerulär filtrationshastighet >30 ml/min/1,73 m², fick patienter som vägde <50 kg antingen 0,625, 2,5 eller 20 mg enalapril dagligen och patienter som vägde ≥ 50 kg fick antingen 1,25, 5 eller 40 mg enalapril dagligen. Behandling med enalapril en gång dagligen sänkte blodtryckets dalvärde på ett dosberoende sätt. Den dosberoende antihypertensiva effekten av enalapril var genomgående i alla subgrupper (ålder, Tannerstadium, kön, etnisk härkomst). De lägsta doserna som studerades, 0,625 mg och 1,25 mg, vilka motsvarade i genomsnitt 0,02 mg/kg en gång dagligen,

verkade dock inte ge stabil antihypertensiv effekt. Den maximala dosen som studerades var 0,58 mg/kg (upp till 40 mg) en gång dagligen. Biverkningsprofilen för barn skilde sig inte från den som setts hos vuxna patienter.

Farmakokinetik

Absorption

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

Efter absorption hydrolyseras enalapril snabbt och i stor omfattning till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås cirka 4 timmar efter en oral dos av enalapril. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat efter upprepade doser av oralt enalapril är 11 timmar. Hos försökspersoner med normal njurfunktion uppnåddes steady-statekoncentrationer av enalaprilat efter 4 dagars behandling.

Distribution

Bindningen av enalapril till humana plasmaproteiner överstiger inte 60 % inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant.

Metabolism

Förutom omvandlingen till enalaprilat sker ingen signifikant metabolism av enalapril.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras huvudsakligen via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat, cirka 40 % av totaldosen och intakt enalapril (cirka 20 %).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 40-60 ml/min) var AUC för enalaprilat vid steady state cirka två gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg dagligen. Vid allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) ökade AUC cirka åtta gånger. Den effektiva halveringstiden av enalaprilat efter multipla doser av enalaprilmaleat förlängs vid denna nivå av njurinsufficiens och tiden till steady state försenas. Enalapril kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

Barn och ungdomar

En farmakokinetisk studie med upprepad administrering utfördes på 40 pojkar och flickor med hypertoni i åldrarna 2 månader till ≤ 16 år efter daglig peroral administrering av 0,07 till 0,14 mg enalaprilmaleat per kg. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med historiska data för vuxna. Baserat på dessa data, tycks AUC öka med stigande ålder, när resultaten normaliseras med avseende på kroppsvikt. Men en ökning av AUC ses dock inte när data normaliseras med avseende på kroppsytan. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat 14 timmar.

Amning

Efter en oral enkeldos om 20 mg till fem kvinnor postpartum var den genomsnittliga maximala koncentrationen av enalapril i bröstmjolk 1,7 µg/l (intervall 0,54 till 5,9 µg/l) 4 till 6 timmar efter dosen. Den genomsnittliga maximala koncentrationen av enalaprilat var 1,7 µg/l (intervall 1,2 till 2,3 µg/l); topparna uppträdde vid olika tidpunkter under 24-timmarsperioden. Baserat på data för maximala koncentrationen i bröstmjolk, är det beräknade maximala intaget hos ett spädbarn som endast ammas ca 0,16 % av moderns viktanpassade dos.

En kvinna som hade tagit peroralt enalapril 10 mg dagligen i 11 månader hade en maximal koncentration av enalapril i bröstmjolk om 2 µg/l fyra timmar efter en dos och en maximal koncentration av enalaprilat om 0,75 µg/l ca 9 timmar efter dosen. Den totala mängd enalapril och enalaprilat som uppmättes i bröstmjolk under 24-timmarsperioden var 1,44 µg/l respektive 0,63 µg/l bröstmjolk. Fyra timmar efter en enkeldos om 5 mg enalapril till en kvinna och om 10 mg till 2 kvinnor var koncentrationen av enalaprilat i bröstmjolk inte påvisbar (< 0,2 µg/l); koncentrationen av enalapril fastställdes inte.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och carcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor tyder inte på någon negativ effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga och inte på någon teratogenicitet. I en studie där honråttor doserades före parning och under havandeskapet förekom en ökad incidens av dödsfall hos avkomman under amning. Substansen passerar placenta och

utsöndras i modersmjölk. Läkemedelsklassen ACE-hämmare har visats vara fosterskadande (orsakar skada och/eller fosterdöd) när de ges under den andra eller tredje trimestern.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 tablett innehåller 5 mg, 10 mg respektive 20 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämnen med känd effekt:

5 mg: 63,9 mg laktos laktosmonohydrat.

10 mg: 58,9 mg laktos laktosmonohydrat.

20 mg: 117,8 mg laktos laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Maleinsyra

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Kroskarmellosnatrium

Natriumstearylfumarat

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 5 mg vit eller vitaktig, rund, platt tablett med fasade kanter, märkt med "5" på ena sidan och med en skåra på den andra sidan

100 tablett(er) burk, 72:49, F

30 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*

250 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*

Tablett 10 mg vit eller vitaktig, rund, platt tablett med fasade kanter, märkt med "10" på ena sidan och med en skåra på den andra sidan

100 tablett(er) burk, 77:49, F

250 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*

Tablett 20 mg vit eller vitaktig, rund, platt tablett med fasade kanter, märkt med "20" på ena sidan och med en skåra på den andra sidan

30 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*

100 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*

250 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*