

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amitrid 5 mg/50 mg tabletit ja Amitrid Mite 2,5 mg/25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Amitrid-tabletti sisältää 5,68 mg amiloridihydrokloridihydraattia (vastaa 5 mg:aa amiloridihydrokloridia) ja 50 mg hydroklooritiatsidia.

Yksi Amitrid Mite -tabletti sisältää 2,84 mg amiloridihydrokloridihydraattia (vastaa 2,5 mg:aa amiloridihydrokloridia) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Amitrid-tabletti: Melkein valkoinen tai kellertävä, tasapintainen ja viistoreunainen tabletti, jossa jakouurre ja tunnus L 21 samalla puolella. Halkaisija 8 mm, paino 200 mg. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Amitrid Mite -tabletti: Pyöreä, kuperapintainen ja melkein valkoinen tabletti, jossa jakouurre toisella puolella. Halkaisija 7 mm, paino 110 mg. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenpainetaudin hoito. Sydämen vajaatoiminnan hoito. Maksan vajaatoimintaan liittyvien turvotusten hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määritetään kliinisen vasteen mukaan. Maksimiannos ei saa olla suurempi kuin kaksi Amitrid-tablettia vuorokaudessa.

Verenpainetaudin hoito: Tavallisin annos on ½–1 Amitrid Mite -tablettia kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa ja siirtyä käyttämään Amitrid-tabletteja, jolloin tavallisin annos on 1(–2) tablettia kerran vuorokaudessa.

Sydämen vajaatoiminnan hoito: Tavallisin annos on 1 Amitrid Mite -tabletti kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa ja siirtyä käyttämään Amitrid-tabletteja, jolloin annos on 1(–2) tablettia kerran vuorokaudessa. Suurin annos määräytyy diureettisen vasteen ja kaliumarvojen mukaan. Ylläpitoannokset voivat olla pienemmät kuin alussa tarvittavat annokset.

Maksan vajaatoimintaan liittyvien turvotusten hoito: Tavallisin annos on 1 Amitrid Mite -tabletti kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa ja siirtyä käyttämään Amitrid-tabletteja, jolloin annos on 1(–2) tablettia kerran vuorokaudessa. Ylläpitoannokset voivat olla pienempiä kuin tehokkaan diureesin aikaansaamiseksi tarvittavat annokset. Siksi potilaan painon vakauduttua voidaan

kokeilla pienempää annosta. Kirroosipotilaan diureettihoidossa pyritään asteittaiseen ja vähittäiseen painon alenemiseen turvotusten vähenemisen myötä (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Munuaisten vajaatoiminta

Amitrid- ja Amitrid Mite -tabletteja ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat):

Amitrid- ja Amitrid Mite -tablettien turvallisuudesta lasten hoidossa ei ole riittävästi tietoja.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille (amiloridihydrokloridille, hydroklooritiatsidille), muille sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hyperkalemia (seerumin kalium yli 5,5 mmol/l), muu kaliumia säästävä lääkitys tai korvaava kaliumlääkitys, anuria, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Valmistetta ei pidä myöskään antaa potilaille, joiden seerumin kreatiniiniarvo (yli 130 µmol/l), ureatyyppi-arvo (yli 21 mmol/l) tai urea-arvo (yli 10 mmol/l) on suurentunut ja joiden seerumin elektrolyyttejä ja munuaisten toimintaa ei voida tarkkailla riittävän usein ja huolellisesti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amitrid-hoitoon voi liittyä hyper- tai hypokalemiaa tai muita elektrolyyttihäiriöitä (hyponatremia, hypomagnesemia, hyperkalsemia, hypokloreeminen alkaloosi). Kaikkien, mutta erityisesti monisairaiden potilaiden tilaa on hoidon aikana seurattava elektrolyyttihäiriöiden kehittymisen varalta. Pitkittynyt oksentelu tai ripulointi voi altistaa elektrolyyttihäiriöille.

Hyperkalemia:

Hyperkalemian (seerumin kaliumpitoisuus yli 5,5 mmol/l) riski on erityisen suuri iäkkäillä sekä potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniini yli 130 mmol/l tai urea-arvo yli 10 mmol/l; tiatsididiureetit eivät enää tehoa kreatiniinipuhdistuman laskiessa alle 30 ml/min), metabolisen tai respiratorisen asidoosiin riski (diabetes, eräät kardiopulmonaaliset sairaudet) tai jotka samanaikaisesti käyttävät muita kaliumia säästäviä tai sisältäviä valmisteita, ACE:n estäjiä tai tulehduskipulääkkeitä (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset). Tällaisten potilaiden elektrolyyttitasapainoa pitäisi seurata riittävän usein. Muiden potilaiden seerumin kaliumpitoisuus pitäisi tarkistaa esim. kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen suunnilleen vuosittain, jos kaliumpitoisuus pysyy normaalina. Hyperkalemian ilmaantuessa on Amitrid-hoito välittömästi keskeytettävä.

Hypokalemia:

Hypokalemiaa voi ilmetä voimakkaan diureesin, pitkäkestoisen hoidon tai vaikean maksakirroosin yhteydessä. Myös kortikosteroidien, ACTH:n, karbamatsepiinin tai klooripropamidin samanaikainen käyttö suurentaa hypokalemian riskiä (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Vaikeaa tai etenevää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla liian nopeat elektrolyytti- ja nestetasapainon muutokset voivat aiheuttaa maksakooman.

Hydroklooritiasidi voi aiheuttaa tai pahentaa atsotemiaa. Jos atsotemiaa ja oliguriaa ilmenee, Amitrid-valmisteen käyttö on lopetettava.

Valmisteen käyttö voi pahentaa SLE:tä tai laukaista sen puhkeamisen.

Amiloridin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmät voivat myös aiheuttaa hyperurikemiaa ja kihtiä, etenkin yhteiskäytössä siklosporiinin kanssa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Valmisteen käyttö saattaa suurentaa seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja sekä heikentää glukoosinsietoa (ks. diabeteslääkkeet ja glukoosirasituskoe kohdassa 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Kalsiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen anto voi estää kalsiumin munuaisten kautta tapahtuvaa eritystä. Tämä puolestaan lisää maito-emäsoireyhtymän (ns. milk-alkali syndrome, eli hyperkalsemian, metabolisen alkaloosin ja munuaisten vajaatoiminnan yhdistelmän) riskiä. Liiallista kalsiumin nauttimista (missä muodossa tahansa) on vältettävä (esim. antasidit, maitotuotteet) ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Yhteiskäyttö voi myös suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta, mikä voi heijastua lisäkilpirauhasen toimintakokeisiin.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma:

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittymisessä.

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Amitrid/Amitrid mite -valmisteiden käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kolestyramiini ja kolestipoli vähentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä ruoansulatuskanavasta, minkä vuoksi valmisteet pitää ottaa eri aikoina (välissä useita tunteja). Tiatsididiureetit voivat samanaikaisesti käytettynä voimistaa sydänglykosidien (digitalis, digitoksiini, digoksiini) vaikutusta. Amiloridi vähentää digoksiinin munuaispuhdistumaa. Potilaiden, joilla on kinidiinilääkitys, on syytä välttää amiloridin käyttöä, ellei se ole kliinisesti välttämätöntä, sillä amiloridi voi suurentaa kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä näillä potilailla.

Pitkäaikaisen tiatsididiureettihoidon aikana litiumin munuaispuhdistuma vähenee ja seerumin litiumpitoisuus suurenee, mikä lisää intoksikaation vaaraa. Tiatsidin ja topiramaatin samanaikainen käyttö voi suurentaa topiramaatin vakaan tilan pitoisuuksia.

Veren kaliumpitoisuus saattaa suurentua liikaa, jos Amitrid- tai Amitrid Mite -tabletteja käytetään samanaikaisesti muiden kaliumia säästävien diureettien, kaliumvalmisteiden, kaliumia sisältävien ravintovalmisteiden, ACE:n estäjien tai AT-II-reseptorin salpaajien kanssa.

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää Amitrid-valmisteen diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta ja suurentaa hyperkalemian riskiä.

Kortikosteroidien, ACTH:n, karbamatsepiinin tai klooripropamidin samanaikainen käyttö suurentaa hypokalemian riskiä. Hypokalemia voi lisätä digoksiinin ja kääntyvien kärkien takykardialle altistavien lääkkeiden (kuten sotalolin) toksisuutta sekä voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien (kuten tubokurariinin) vaikutusta.

Hydroklooritiatsidi saattaa vahvistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Diureettien käyttö pitäisi lopettaa 2–3 päivää ennen ACE:n estäjän tai AT-II-reseptorin salpaajan käytön aloittamista hoidon aloitukseen liittyvän hypotensiivisen reaktion välttämiseksi. Samoin alkoholi, barbituraatit, trisykliset masennuslääkkeet ja antikolinergiset neuroleptit voivat lisätä hypotensiivistä vaikutusta tai pahentaa ortostaattista hypotensiota.

Hydroklooritiatsidin ja karbamatsepiinin tai trimetopriimin samanaikaisen käytön yhteydessä on kuvattu hyponatremiaa.

Tiatsidien ja kalsiumsuolojen samanaikaisesta käytöstä voi seurata maito-emäsoireyhtymä.

Siklosporiini suurentaa tiatsidien aiheuttaman kihdin riskiä. Tetrasykliinit voivat samanaikaisesti käytettäessä suurentaa seerumin ureapitoisuutta.

Siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikainen käyttö amiloridia ja hydroklooritiatsidia sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa voi vähentää kaliumin erittymistä munuaisten kautta, mikä puolestaan lisää hyperkalemian riskiä.

Hydroklooritiatsidi heikentää glukoositasapainon säätelyä diabeteksen yhteydessä, mikä voi johtaa hyperglykemiaan. Tästä syystä diabeteslääkkeiden annosta voidaan joutua muuttamaan Amitrid-lääkityksen aikana. Tiatsideilla on diabetogeenista vaikutusta, joka voi heikentää oraalisten diabeteslääkkeiden (kuten metformiinin, klooripropamidin, glibenklamidin, glipitsidin ja tolbutamidin) tehoa. Myös hyponatremiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet näihin lääkeaineryhmiin kuuluvia lääkkeitä samanaikaisesti. Sulfonamideihin kuuluvat oraaliset diabeteslääkkeet (klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi, tolbutamidi) ovat potentiaalisia ristiallergeeneja hydroklooritiatsidille.

Diureettihoidon aiheuttama volyymidepleetio saattaa lisätä aminoglykosidien munuaistoksisuutta. Tiatsididiureetit saattavat vahvistaa syöväen lääkähoidossa käytettyjen solunsalpaajien aiheuttamaa luuytimen lamaa ja allopurinolin aiheuttamia haittavaikutuksia.

Koska hydroklooritiatsidi vähentää kalsiumin eritystä virtsaan, varovaisuutta pitää noudattaa hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät kalsitriolia ja tiatsidia samanaikaisesti, koska tällöin hyperkalsemian riski suurenee.

Tiatsidit vaikuttavat kalsiummetaboliaan, mikä voi heijastua lisäkilpirauhasen toimintakokeiden tuloksiin. Tiatsidit voivat vaikuttaa myös glukoosirasituskokeeseen, koska ne heikentävät glukoosinsietoa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Spesifistä tutkimustietoa Amitrid-valmisteen turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ei ole käytettävissä. Prekliinissä tutkimuksissa ei hydroklooritiatsidilla eikä amiloridilla ole havaittu olevan teratogeenisiä vaikutuksia. Hydroklooritiatsidi kulkeutuu istukan kautta sikiöön ja voi altistaa sikiön elektrolyyttihäiriöille. Vastasyntyneissä on kuvattu trombosytopeniaa ja keltaisuutta. Amiloridi kulkeutuu koe-eläimissä sikiöön ja äidinmaitoon. Tutkimustietoa amiloridin turvallisuudesta raskauden aikana ei kuitenkaan ole käytettävissä. Amitrid-valmistetta on käytettävä viimeisen raskauskolmanneksen aikana vain jos se on välttämätöntä ja pienimmällä mahdollisella annoksella.

Hydroklooritiatsidi kulkeutuu äidinmaitoon, ja pitoisuudet voivat olla imeväiselle haitallisia. Hydroklooritiatsidi voi myös heikentää maidoneritystä. Ei tiedetä, erittykö amiloridi rintamaitoon. Amitrid-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Farmakodynaamisen profiilin ja raportoitujen haittavaikutusten perusteella Amitrid-valmisteella ei oleteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisesti merkittävän hyperkalsemian riski (kaliumtaso seerumissa yli 5,5 mmol/l) on noin 1–2 % potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa tai *diabetes mellitusta*.

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyysluokkien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	≥ 1/10
Yleinen:	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen:	≥ 1/1000, < 1/100
Harvinainen:	≥ 1/10 000, < 1/1000
Hyvin harvinainen:	< 1/10 000
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Päänsärky, heikotus, huimaus, väsymys
	Melko harvinainen	Jano
	Harvinainen	Pyörtyminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperglykemia, hyperurikemia, hyperkalemia, hypokalemia (pitkäaikaishoidossa), anoreksia
	Melko harvinainen	Hyponatremia, kihti, dehydraatio
	Harvinainen	Elektrolyyttihäiriöt
	Hyvin harvinainen	Maligni hyperkalemia
	Tuntematon	Hypomagnesemia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus, yskä
	Hyvin harvinainen	Keuhkoedeema, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä

		(ARDS) (ks. Kohta 4.4)
	Tuntematon	Nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, ripuli, vatsakivut
	Melko harvinainen	Paha maku suussa, oksentelu, ummetus, ilmavaivat, niktus, dyspepsia
	Harvinainen	Maha-suolikanavan verenvuodot, pankreatiitti
	Tuntematon	Suun kuivuus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	Allergiset ihottumat
	Harvinainen	Valoyliherkkyys
	Hyvin harvinainen	Erythema mutiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Sydän	Yleinen	Rytmihäiriöt
	Melko harvinainen	Rintakipu, takykardia, ortostaattinen hypotensio
	Harvinainen	Synkopee
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Impotenssi
Hermosto	Melko harvinainen	Parestesiat
	Tuntematon	Pyörrytys
Silmät	Melko harvinainen	Näköhäiriöt
	Tuntematon	Akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Lievät psykkiset häiriöt, unihäiriöt, hermostuneisuus, depressio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihaskivut, lihaskrampit, nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Nokturia, dysuria, inkontinenssi
	Harvinainen	Munuaistoiminnan heikentyminen
Maksa ja sappi	Harvinainen	Sappistaasi
	Hyvin harvinainen	Kolestaattinen ikterus
	Tuntematon	Kolestaattinen keltaisuus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Vaskuliitti, anafylaktiset reaktiot (ristiallergia sulfonamideille)
Veri ja imukudos	Harvinainen	Trombosytopenia, hemolyyttinen anemia, agranulosytoosi, aplastinen anemia
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Tuntematon	Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyvän välillä on havaittu kumulatiiviseen

annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Amitrid voi aiheuttaa hyponatremiaa etenkin vanhuksille. Hyperkalemian kehittymisen riski on tavallista suurempi varsinkin diabetesta ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (esiintyvyys noin 1–2 %) (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Hydroklooritiatsidi huonontaa sokeriaineenvaihdunnan säätelyä sekä saattaa suurentaa veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Idiosynkraattiset reaktiot hydroklooritiatsidille ovat erittäin harvinaisia (ihottuma, valoherkkyys, trombositopenia, keltaisuus, verenpurkaumat ihosta, haavaumat tai tulehdukset suun limakalvoilla, haimatulehdus ja ei-sydänperäinen keuhkoedeema).

Suonikalvon turvotusta ja siihen liittyvää näkökentän puutosta on raportoitu tiatsidi- ja tiatsidin kaltaisten diureettien käytön yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Spesifistä tietoa Amitrid-valmisteiden yliannostuksesta ja sen hoidosta ei ole käytettävissä. Amitrid-valmisteelle ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostusta hoidettaessa lääkitys pitää lopettaa ja potilaan tilaa pitää seurata tarkoin.

Oireet ja löydökset: Elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt, jano, kuivuminen, metabolinen alkaloosi, sekavuus, verenpaineen lasku, aluksi polyuria, jatkossa oliguria, jopa anuria. Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt aiheuttavat lisäksi päänsärkyä, sekavuutta, huimausta, parestesioita, lihasheikkoutta tai -krampeja, ortostaattista hypotensiota, pyörtymistä, EKG-muutoksia, pahoinvointia, oksentelua ja mahakipuja.

Hoito: Lääkeaineen imeytymisen estäminen lääkehiiltä antamalla sekä oireenmukainen ja elintoimintoja ylläpitävä hoito. Neste-, elektrolyytti- ja happo-emästatasapainon seuranta. EKG:n seuranta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tiatsidit tai niiden kaltaiset diureetit ja kaliumia säästävät diureetit, hydroklooritiatsidi ja kaliumia säästävät diureetit.

ATC-koodi: C03EA01

Hydroklooritiatsidilla on diureettinen, natriureettinen ja antihypertensiivinen vaikutus.

Hydroklooritiatsidin diureettinen ja natriureettinen vaikutus alkaa noin 2 tuntia lääkkeen ottamisesta ja

kestää 6–12 tuntia. Hydroklooritiatsidi lisää natriumin ja kloridin sekä seurauksellisesti veden erittymistä estämällä elektrolyyttien takaisinimeytymistä munuaisten distaaliossa tubuluksessa. Hydroklooritiatsidi lisää myös kaliumin erittymistä virtsaan, kun taas kalsiumin ja virtsahapon erittyminen vähenevät hydroklooritiatsidin vaikutuksesta. Hydroklooritiatsidi saattaa hidastaa glomerulaarista suodatusnopeutta.

Amiloridilla on lievä diureettinen, natriureettinen ja antihypertensiivinen vaikutus. Se lisää natriumin ja kloridin erittymistä virtsaan. Toisin kuin hydroklooritiatsidi, se ei lisää kaliumin erittymistä virtsaan, vaan voi jopa vähentää sitä. Amiloridi vaikuttaa lähinnä munuaisten distaaliossa tubuluksessa. Amiloridin kaliumia säästävä vaikutus ei perustu aldosteroniantagonismiin. Amiloridin vaikutukset alkavat noin 2 tuntia lääkkeen ottamisesta ja kestävät yli 10 tuntia.

Amitrid-valmiste (hydroklooritiatsidi ja amiloridihydrokloridi) diureettinen, natriureettinen ja antihypertensiivinen vaikutus johtuu pääasiassa valmisteeseen sisällyttämästä hydroklooritiatsidista. Amiloridihydrokloridilla on lähinnä kaliumia säästävä vaikutus.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidia imeytyy hieman mahalaukusta, mutta pääosin duodenumista ja jejunumista; suun kautta otetun hydroklooritiatsidin hyötyosuus on noin 70 %. Ruoka ei vaikuta merkittävästi imeytymiseen. Hydroklooritiatsidilla ei ole alkureitin metaboliaa. Suun kautta otetun annoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Hydroklooritiatsidista sitoutuu plasman proteiineihin 40–60 %. Jakaantumistilavuus on 0,83–3,0 l/kg. Hydroklooritiatsidi erittyy muuttumattomana virtsaan kaksivaiheisesti ($T_{1/2}(\alpha) = 2,5$ h, $T_{1/2}(\beta) = 8–12$ h). Kokonaispuhdistuma on $4,9 \pm 1,1$ ml/min/kg. Kokonaispuhdistuma on tavallista pienempi ja eliminaation puoliintumisaika tavallista pidempi munuaisten ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja vanhuksilla. Virtsan pH:n lisääminen lisää hydroklooritiatsidin erittymistä virtsaan. Plasman lääkeainepitoisuus korreloi lineaarisesti lääkeannoksen kanssa, mutta ei terapeuttisen vaikutuksen kanssa (diureesi tai verenpaineen lasku).

Amiloridi imeytyy ruoansulatuskanavasta epätäydellisesti; suun kautta otetun amiloridin hyötyosuus on noin 50 %. Ruoka heikentää amiloridin imeytymistä. Sillä ei ole alkureitin metaboliaa. Suun kautta otetun annoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Amiloridista sitoutuu plasman proteiineihin noin 40 %. Jakaantumistilavuus on 5 l/kg. Amiloridi erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika on 6–9 h. Kokonaispuhdistuma on $9,7 \pm 1,9$ ml/min/kg. Kokonaispuhdistuma on tavallista pienempi ja eliminaation puoliintumisaika tavallista pidempi uremian yhteydessä, hepatiittia sairastavilla potilailla ja vanhuksilla. Plasman lääkeainepitoisuuden ja amiloridin terapeuttisen vaikutuksen välisestä korrelaatiosta ei ole tutkimustietoa käytettävissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologiset turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumstearyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

30 ja 100 tablettia. HDPE-tölkki ja LDPE-kansi.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Amitrid-tabletti: 7538
Amitrid Mite -tabletti: 8640

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Amitrid-tabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 11.1.1978

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 12.4.2010

Amitrid Mite -tabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 1.2.1984

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 12.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amitrid 5 mg/50 mg tabletter och Amitrid Mite 2,5 mg/25 mg tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Amitrid-tablett innehåller 5,68 mg amiloridhydrokloriddihydrat (motsvarande 5 mg amiloridhydroklorid) och 50 mg hydroklortiazid.

Varje Amitrid Mite-tablett innehåller 2,84 mg amiloridhydrokloriddihydrat (motsvarande 2,5 mg amiloridhydroklorid) och 25 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Amitridtablett: Nästan vita eller gulaktig tabletter med jämn yta och fasade kanter, brytskåra och beteckning L 21 på samma sida. Diameter 8 mm, vikt 200 mg. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Amitrid Mite-tablett: Rund, konvex och nästan vit tablett med brytskåra på ena sidan. Diameter 7 mm, vikt 110 mg. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni. Behandling av hjärtsvikt. Behandling av ödem i samband med nedsatt leverfunktion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen bestäms av det kliniska svaret. Den maximala dosen bör inte överstiga två tabletter Amitrid per dygn.

Behandling av hypertoni: Den vanligaste dosen är ½–1 Amitrid Mite-tablett en gång per dygn. Vid behov kan man öka dosen och byta till Amitrid tabletter, då den normala dosen är 1(–2) tabletter en gång per dygn.

Behandling av hjärtsvikt: Den vanligaste dosen är 1 tablett Amitrid Mite en gång per dygn. Vid behov kan man öka dosen och byta till Amitrid tabletter, då dosen är 1(–2) tabletter en gång per dygn. Den maximala dosen beror på det diuretiska svaret och kaliumvärdena. Underhållsdoserna kan vara lägre än de doser som behövs i början.

Behandling av ödem i samband med nedsatt leverfunktion: Den vanligaste dosen är 1 tablett Amitrid Mite en gång per dygn. Vid behov kan man öka dosen och byta till Amitrid tabletter, då dosen är 1(–2) tabletter en gång per dygn. Underhållsdoserna kan vara lägre än de som behövs för att uppnå effektiv

diures. När patientens vikt har stabiliserats kan en lägre dos provas. För patienter med cirros används diuretikabehandling för att gradvis och så småningom minska vikten genom minskat ödem (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion

Amitrid- och Amitrid Mite-tabletter rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Barn och ungdomar (under 18 år):

Det finns inte tillräckliga data om säkerheten av Amitrid- och Amitrid Mite-tabletter för barn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna (amiloridhydroklorid, hydroklortiazid), andra sulfonamider eller mot något hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Hyperkalemi (serumkalium över 5,5 mmol/l), annan kaliumsparande behandling eller substitutionsbehandling, anuri, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min).

Preparatet ska inte heller ges till patienter med förhöjt serumkreatinin (över 130 µmol/l), förhöjt ureakväve (över 21 mmol/l) eller förhöjt ureavärde (över 10 mmol/l), och om patienternas serumelektrolyter och njurfunktion inte kan övervakastillräckligt ofta och noggrant.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Amitrid kan vara förknippad med hyper- eller hypokalemi eller andra elektrolytstörningar (hyponatremi, hypomagnesemi, hyperkalcemi, hypokloremisk alkalos). Alla patienter, men särskilt patienter med flera medicinska tillstånd, bör övervakas under behandlingen avseende risk för elektrolytstörningar. Långvarig kräkning eller diarré kan medföra exponering för elektrolytstörningar.

Hyperkalemi:

Risken för hyperkalemi (serumkalium över 5,5 mmol/l) är särskilt hög hos äldre och patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (serumkreatinin över 130 mmol/l eller ureavärde över 10 mmol/l; tiaziddiuretika är inte längre effektiva när kreatininclearance understiger 30 ml/min), metabolisk eller respiratorisk acidosis (diabetes mellitus, vissa kardiopulmonella sjukdomar), samtidig användning av andra kaliumsparande eller kaliumhaltiga läkemedel, ACE-hämmare eller antiinflammatoriska läkemedel (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner). Sådana patienters elektrolytbalans bör övervakas tillräckligt ofta. Övriga patienter bör få serumkaliumnivåerna kontrollerade, till exempel en månad efter behandlingsstart, och därefter ungefär en gång per år, om kaliumnivåerna förblir normala. Om hyperkalemi uppstår, ska behandlingen med Amitrid avbrytas omedelbart.

Hypokalemi:

Hypokalemi kan förekomma vid svår diures, långvarig behandling eller allvarlig levercirros. Samtidig användning av kortikosteroider, ACTH, karbamazepin eller klorpropamid ökar också risken för hypokalemi (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Hos patienter med gravt eller progressivt nedsatt leverfunktion kan för kraftiga ändringar av elektrolyt- och vätskebalansen leda till leverkoma.

Hydroklortiazid kan orsaka eller förvärra azotemi. Om azotemi och oliguri uppstår, avbryt Amitrid-behandlingen.

Användning av preparatet kan förvärra SLE eller utlösa den.

Kombinationen av amilorid och hydroklortiazid kan också orsaka hyperurikemi och gikt, särskilt vid användning i kombination med ciklosporin (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Användning av preparatet kan öka värdena för serumkolesterol och triglycerider och kan försämra glukostoleransen (se antidiabetika och glukostoleranstest i avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Samtidig administrering av kalcium och hydroklortiazid kan hämma den renala kalciumutsöndringen. Detta ökar i sin tur risken för mjölk-alkalisyndrom (en kombination av hyperkalcemi, metabolisk alkalos och njursvikt). För stort kalciumintag (i någon form) bör undvikas (till exempel antacida, mejeriprodukter) se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner. Samtidig administrering kan också öka kalciumnivåerna i serum, vilket kan visa sig vid test av bisköldkörtelfunktionen.

Icke-melanom hudcancer

Två epidemiologiska studier baserade på det danska cancerregistret har visat att exponering för en ökande kumulativ dos hydroklortiazid ökar risken för icke-melanom hudcancer [basalcellscancer och skivepitelcancer]. Det fotosensibiliserande verknings sättet för hydroklortiazid kan vara en potentiell mekanism för utveckling av icke-melanom hudcancer.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer och ska uppmanas att regelbundet undersöka om huden har eventuella nya förändringar, och att omedelbart rapportera misstänkta förändringar. Patienterna bör också instrueras om möjliga förebyggande åtgärder (till exempel minsta möjliga exponering för solljus och ultraviolett strålning, och lämpligt skydd vid exponering) för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudförändringar måste undersökas omedelbart, och histologisk undersökning av biopsier ska utföras omedelbart. Hos patienter som tidigare haft icke-melanom hudcancer bör användningen av hydroklortiazid vid behov omprövas (se även avsnitt 4.8).

Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till koroidal effusion med tillhörande synfältsdefekter, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Till symptomen hör akut förlust av synskärpa eller ögonsmärta och inträffar vanligen från timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent förlust av synen. Den primära behandlingen är utsättning av hydroklortiazid snarast möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket blir okontrollerbart. Tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan vara en riskfaktor för utveckling av 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 Amitrid/Amitrid mite sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, och är i praktiken ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kolestyramin och kolestipol minskar absorptionen av hydroklortiazid från mag-tarmkanalen och preparatet bör därför tas vid olika tidpunkter (med flera timmars mellanrum). Tiaziddiuretika kan öka effekten av hjärtglykosider (digitalis, digitoxin, digoxin) när de tas samtidigt. Amilorid minskar renal utsöndring av digoxin. Patienter som behandlas med kinidin ska undvika användning av amilorid om det inte är kliniskt nödvändigt, eftersom amilorid kan öka risken för ventrikulära arytmier hos dessa patienter.

Vid långtidsbehandling med tiaziddiuretika minskar renal utsöndring av litium och litiumnivåerna i serum ökar, vilket ökar risken för förgiftning. Samtidig administrering av tiazid och topiramamat kan leda till ökade stationära koncentrationer av topiramamat.

Kraftiga ökning av kaliumnivåerna kan förekomma när Amitrid- eller Amitrid Mite-tabletter används samtidigt med andra kaliumsparande diuretika, kaliumpreparat, kaliumhaltiga näringspreparat, ACE-hämmare eller AT-II-receptorantagonister.

NSAID kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av Amitridpreparatet och öka risken för hyperkalemi.

Samtidig användning av kortikosteroider, ACTH, karbamazepin eller klorpropamid ökar risken för hypokalemi. Hypokalemi kan öka toxiciteten hos digoxin och läkemedel som exponerar för kammartakykardi (som sotalol) och förstärka effekten av icke-depolariserande muskelavslappande medel (som tubokurarin).

Hydroklortiazid kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av andra antihypertensiva medel. Diuretika ska sättas ut 2–3 dagar innan behandling med ACE-hämmare eller AT-II-receptorantagonister påbörjas för att undvika en hypotensiv reaktion i samband med behandlingsstart. Även alkohol, barbiturater, tricykliska antidepressiva och antikolinergiska neuroleptika kan öka den hypotensiva effekten eller förvärra ortostatisk hypotension.

Hyponatremi har rapporterats vid samtidig användning av hydroklortiazid och karbamazepin eller trimetoprim.

Samtidig användning av tiazider och kalciumsalter kan leda till mjölk-alkalisyndrom. Ciklosporin ökar risken för tiazidinducerad gikt. Tetracykliner kan öka serumreakoncentrationen vid samtidig administrering.

Samtidig administrering av ciklosporin eller takrolimus med en kombinationsprodukt som innehåller amilorid och hydroklortiazid kan minska den renala utsöndringen av kalium, vilket i sin tur leder till en ökad risk för hyperkalemi.

Hydroklortiazid minskar den glykemiska kontrollen hos diabetespatienter, vilket kan leda till hyperglykemi. Därför kan dosen av diabetesläkemedel behöva justeras under behandling med Amitrid. Tiazider har en diabetisk effekt som kan minska effekten av perorala diabetesläkemedel (som metformin, klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid). Hyponatremi har också rapporterats hos patienter som tar läkemedel ur denna läkemedelsgrupp samtidigt. Orala diabetesläkemedel av sulfonamidtyp (klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid), är potentiella korsallergener för hydroklortiazid.

Volymförlust beroende på diuretikabehandling kan öka aminoglykosidernas nefrotoxicitet.

Tiaziddiuretika kan förstärka benmärgsdepressionen som orsakas av kemoterapi som används för att behandla cancer och de biverkningar som orsakas av allopurinol.

Eftersom hydroklortiazid minskar kalciumutsöndringen i urinen bör försiktighet iaktas hos patienter som samtidigt tar kalcitriol och tiazid, eftersom det ökar risken för hyperkalcemi.

Tiazider påverkar kalciummetabolismen, vilket kan visa sig i resultaten från test av bisköldkörtelfunktionen. Tiazider kan också påverka glukostoleranstest, eftersom de försämrar glukostoleransen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Inga specifika data finns angående säkerheten av Amitridpreparatet under graviditet och amning. I prekliniska studier uppvisade varken hydroklortiazid eller amilorid teratogena effekter. Hydroklortiazid överförs via moderkakan till fostret och kan exponera fostret för elektrolytstörningar. Trombocytopeni och gulsot har rapporterats hos nyfödda. Amilorid utsöndras i fostret och bröstmjölken hos försöksdjur. Det finns dock inga tillgängliga data om amiloridens säkerhet under graviditeten. Amitrid ska endast användas under den sista trimestern av graviditeten, om det är nödvändigt, och vid lägsta möjliga dos.

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk och koncentrationerna kan vara skadliga för det ammande barnet. Hydroklortiazid kan också minska mjölkproduktionen. Det är inte känt om amilorid utsöndras i bröstmjolk. Användning av Amitrid under amning rekommenderas inte.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på den farmakodynamiska profilen och rapporterade biverkningar förväntas Amitrid inte ha någon negativ effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Risken för kliniskt signifikant hyperkalemi (serumkalium över 5,5 mmol/l) är cirka 1–2 % hos patienter som inte lider av nedsatt njurfunktion eller *diabetes mellitus*.

Inom varje organsystemklass anges biverkningarnas frekvens enligt följande:

Mycket vanliga:	≥ 1/10
Vanliga:	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga:	≥ 1/1000, < 1/100
Sällsynta:	≥ 1/10 000, < 1/1000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000
Ingen känd frekvens:	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Huvudvärk, debilitet, yrsel, trötthet
	Mindre vanliga	Törst
	Sällsynta	Svimning
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperglykemi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalemi (vid långtidsbehandling), anorexi
	Mindre vanliga	Hyponatremi, gikt, uttorkning
	Sällsynta	Elektrolytstörningar
	Mycket sällsynta	Malign hyperkalemi
	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Andnöd, hosta
	Mycket sällsynta	Lungödem, akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Nästäppa
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, diarré, buksmärta
	Mindre vanliga	Dålig smak i munnen, kräkningar, förstoppning, gasbildning, hicka, dyspepsi
	Sällsynta	Gastrointestinal blödning, pankreatit

	Ingen känd frekvens	Torr mun
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag, klåda
	Mindre vanliga	Allergiska hudutslag
	Sällsynta	Ljuskänslighet
	Mycket sällsynta	Erythema mutiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys
Hjärta	Vanliga	Arytmier
	Mindre vanliga	Bröstmärta, takykardi, ortostatisk hypotoni
	Sällsynta	Synkope
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Parestesi
	Ingen känd frekvens	Yrsel
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar
	Ingen känd frekvens	Akut trångvinkelglaukom, koroidal effusion
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Milda psykiska störningar, sömnstörningar, nervositet, depression
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelsmärta, muskelkramper, artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Nokturi, dysuri, inkontinens
	Sällsynta	Nedsatt njurfunktion
Lever och gallvägar	Sällsynta	Gallstas
	Mycket sällsynta	Kolestatisk ikterus
	Ingen känd frekvens	Kolestatisk gulnad
Immunsystemet	Sällsynta	Vaskulit, anafylaktiska reaktioner (korsallergi mot sulfonamider)
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Trombocytopeni, hemolytisk anemi, agranulocytos, aplastisk anemi
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Beskrivning av vissa biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på data från epidemiologiska studier har ett samband mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer observerats vid kumulativa doser (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Amitrid kan orsaka hyponatremi, särskilt hos äldre. Risken för att utveckla hyperkalemi ökar särskilt hos patienter med diabetes mellitus och nedsatt njurfunktion (cirka 1–2 % incidens) (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Hydroklortiazid minskar den glykemiska metabolismen och kan öka kolesterol- och triglyceridnivåerna i blodet samt minska utsöndringen av kalcium i urinen (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Idiosynkratiska reaktioner mot hydroklortiazid är mycket sällsynta (utslag, fotosensitivitet,

trombocytopeni, gulsot, hematom, sår eller inflammation i munslemhinnan, pankreatit och icke-kardiellt lungödem).

Koroidalt ödem och tillhörande synfältsdefekter har rapporterats vid användning av tiazid och tiazidliknande diuretika.

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik information tillgänglig om överdosering av Amitrid eller behandling av den. Det finns ingen specifik antidot för Amitrid. Om överdosering inträffar, ska behandlingen avbrytas och patientens tillstånd övervakas noggrant.

Symtom och tecken: Elektrolyt- och vätskeobalans, törst, uttorkning, metabolisk alkalos, förvirring, blodtrycksfall, i början polyuri, sedan oliguri, även anuri. Dessutom kan vätske- och elektrolytobalans orsaka huvudvärk, förvirring, yrsel, parestesi, muskelsvaghet eller muskelkramper, ortostatisk hypotension, synkope, EKG-förändringar, illamående, kräkningar och buksmärta.

Vård: Hämning av läkemedelsabsorptionen genom administrering av aktivt kol, samt behandling av symtomen och stöd för livsfunktioner. Övervakning av vätske-, elektrolyt- och syra-basbalans. EKG-uppföljning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tiazider eller liknande diuretika och kaliumsparande diuretika, hydroklortiazid och kaliumsparande diuretika.

ATC-kod: C03EA01

Hydroklortiazid har diuretisk, natriuretisk och antihypertensiv effekt. De diuretiska och natriuretiska effekterna av hydroklortiazid börjar ungefär 2 timmar efter intag och varar i 6–12 timmar. Hydroklortiazid ökar utsöndringen av natrium och klorid, vilket leder till utsöndring av vatten, genom att hämma reabsorptionen av elektrolyter i njurens distala tubuli. Hydroklortiazid ökar också utsöndringen av kalium i urinen, medan kalcium- och urinsyrautsöndringen minskar av hydroklortiazid. Hydroklortiazid kan minska den glomerulära filtrationshastigheten.

Amilorid har mild diuretisk, natriuretisk och antihypertensiv effekt. Preparatet ökar utsöndringen av natrium och klorid i urinen. Till skillnad från hydroklortiazid ökar preparatet inte utsöndringen av kalium i urinen, utan kan till och med minska den. Amilorid verkar huvudsakligen i njurens distala tubuli. Den kaliumsparande effekten av amilorid är inte baserad på aldosteronantagonism. Verkningsen av amilorid inträder ungefär 2 timmar efter intag och varar i mer än 10 timmar.

Den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av Amitrid (hydroklortiazid och amiloridhydroklorid) beror huvudsakligen på hydroklortiazidkomponenten. Amiloridhydroklorid har

en kaliumsparande effekt.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på data från epidemiologiska studier har ett samband mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer observerats vid kumulativa doser. En studie omfattade en population där det fanns 71 533 fall av basalcancers och 8 629 fall av skivepitelcancer, och som jämfördes med liknade kontrollpopulationer på 1 430 833 och 172 462 patienter. Vid användning av stora doser av hydroklortiazid ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) var den justerade faktorförhållandet 1,29 (95 procents konfidensintervall: 1,23–1,35) vid basalcancers och 3,98 (95 procents konfidensintervall: 3,68–4,31) vid skivepitelcancer. Ett tydligt kumulativt dos-respons-förhållande observerades vid både basalcancers och skivepitelcancer. Den andra studien visade ett möjligt samband mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid: Man jämförde 633 fall av läppcancer med kontrollpopulationer på 63 067 patienter med hjälp av en riskbaserad urvalsstrategi. Det kumulativa dos-respons-förhållandet kunde visas när det justerade faktorförhållandet var 2,1 (95 procent konfidensintervall: 1,7–2,6), som ökade till 3,9 (3,0–4,9) vid höga doser ($\sim 25\,000$ mg) och till 7,7 (5,7–10,5) vid högsta kumulativa dos ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hydroklortiazid absorberas något från magen, men huvudsakligen från tolvfingertarmen och jejunum; för oralt administrerad hydroklortiazid är biotillgängligheten ungefär 70 %. Föda påverkar inte absorptionen i någon större utsträckning. Hydroklortiazid har ingen första passage-metabolism. Efter en oral dos uppnås maximal koncentration i plasma 2–4 timmar efter dosering. Hydroklortiazid binds i plasmans proteiner till 40–60 %. Distributionsvolymen är 0,83–3,0 l/kg. Hydroklortiazid utsöndras oförändrat i urinen i två steg ($T_{1/2}(\alpha) = 2,5$ h, $T_{1/2}(\beta) = 8$ –12 h). Total kroppsclearance är $4,9 \pm 1,1$ ml/min/kg. Total kroppsclearance är mindre än normalt och elimineringens halveringstid är förlängd hos patienter med njur- och hjärtinsufficiens och hos äldre. Ökning av pH-värdet i urinen ökar utsöndringen av hydroklortiazid i urinen. Plasmans läkemedelskoncentration är linjärt korrelerade med läkemedelsdosen men inte med den terapeutiska effekten (diures eller blodtrycksfall).

Amilorid absorberas ofullständigt från mag-tarmkanalen; för oralt administrerad amilorid är biotillgängligheten ungefär 50 %. Föda minskar absorptionen av amilorid. Den har ingen första passage-metabolism. Efter en oral dos uppnås maximal koncentration i plasma 3–4 timmar efter dosering. Amilorid binds i plasmans proteiner till ungefär 40 %. Distributionsvolymen är 5 l/kg. Amilorid utsöndras oförändrat i urinen. Elimineringens halveringstid är 6–9 timmar. Total kroppsclearance är $9,7 \pm 1,9$ ml/min/kg. Total kroppsclearance är mindre än normalt och elimineringens halveringstid är förlängd i samband med uremi, hos patienter med hepatit och hos äldre. Det finns inga data för sambandet mellan plasmans läkemedelskoncentrationer och den terapeutiska effekten av amilorid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten från studier om farmakologisk säkerhet, toxicitet från upprepade doser, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte på några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad stärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumstearylfumarat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 och 100 tabletter. HDPE-burk och LDPE-lock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amitrid tablett: 7538
Amitrid Mite tablett: 8640

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Amitridtablett:

Datum för det första godkännandet 11-01-1978

Datum för den senaste förnyelsen 12-04-2010

Amitrid Mite-tablett:

Datum för det första godkännandet 01-02-1984

Datum för den senaste förnyelsen 12-04-2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.09.2023