

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diuramin mite tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg amiloridihydrokloridia (dihydraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 46 mg
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Vaaleanoranssi, laikukas, pyöreä, kaksoiskupera tabletti toispuolisella jakouralla, halkaisija 7 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenpainetaudin hoito.

Sydämen vajaatoiminnan hoito.

Maksakirroosiin liittyvän turvotuksen ja askiteksen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavallinen aloitusannos kaikissa käyttöaiheissa on 2,5 mg amiloridia ja 25 mg hydroklooritiatsidia kerran vuorokaudessa. Maksimiannos on 10 mg amiloridia ja 100 mg hydroklooritiatsidia vuorokaudessa.

Verenpainetaudin hoito

Ylläpito­hoidossa tavallinen annostus on 1,25-5 mg amiloridia ja 12,5-50 mg hydroklooritiatsidia kerran vuorokaudessa.

Sydämen vajaatoiminta

Annostus sovitetaan yksilöllisesti diureettisen vasteen ja seerumin kaliumpitoisuuden mukaan. Ylläpito­hoidossa riittävät yleensä pienemmät annokset kuin mitä hoidon alussa tarvitaan.

Maksakirroosiin liittyvän turvotuksen ja askiteksen hoito

Annostus sovitetaan yksilöllisesti diureettisen vasteen ja seerumin kaliumpitoisuuden mukaan. Tavoitteena on, että potilaan paino laskisi tehostuneen diureesin ansiosta 0,5-1 kg vuorokaudessa. Ylläpito­hoidossa klinisen tilanteen ja potilaan painon vakiinnuttua riittävät yleensä pienemmät annokset kuin mitä hoidon alussa tarvitaan. Asteittainen

lasku on erityisen toivottavaa, jotta voitaisiin vähentää diureettihoitoon mahdollisesti liittyvien haittavaikutusten esiintymistä. Vaikeaa tai etenevää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla liian nopeat elektrolyytti- ja nestetasapainon muutokset voivat aiheuttaa maksakooman.

Iäkkäät potilaat

Ikääntymiseen liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen saattaa edellyttää hoidon tarkkaa seuranta ja annostuksen pienentämistä, ks. Munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Diuramin miten turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole osoitettu.

Munuaisten vajaatoiminta

On noudatettava varovaisuutta ja hoidon aikana on seurattava tiiviisti seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuutta, jos S-Krea on yli 130 mikromol/l ja S-Urea yli 10 mikromol/l (ks. kohta 4.4.).

Ei sovi potilaille, jotka sairastavat kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Antotapa

Diuramin mite -tabletit otetaan riittävän nestemäärän kera, esim. lasillinen vettä, aamulla mieluiten tyhjän mahaan. Ruokailu heikentää kohtalaisesti amiloridin imeytymistä.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille, jollekin valmisteen apuaineista tai muille sulfonamideille
- hyperkalemia (S-K yli 5,1 mmol/l)
- muu seerumin kaliumpitoisuutta kohottava lääkitys (ks. kohta 4.5)
- anuria
- akuutti munuaisten vajaatoiminta
- vaikea asteittain etenevä munuaissairaus
- diabeettinen nefropatia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Elektrolyyttitasapainon häiriöiden ja munuaisten toiminnan heikkenemisen välttämiseksi seerumin elektrolyyttipitoisuuksia sekä kreatiniini- ja ureapitoisuutta on seurattava etenkin hoidon alussa (esim. 1 kk:n kuluttua hoidon aloittamisesta), mutta myös jatkohoidossa (esim. vuosittain).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita sekä munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3), sydämen vajaatoimintaa, maksan vajaatoimintaa tai sokeritautia sairastavia potilaita. Näille potilaille hyperkalemia voi kehittyä muita herkemmin. Muu seerumin kaliumpitoisuutta kohottava lääkitys, kaliumlisät ja mineraalisuolat, ks. kohta 4.5.

Jos potilaalle kehittyy munuaisten vajaatoiminta, anuria/oliguria tai atsotemia, Diuramin mite -hoito on lopetettava. Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voivat johtaa maksakoomaan.

Potilaita on syytä seurata myös hyponatremian, hypokloremisen alkaloosin, hypokalemian ja hypomagneesemian varalta. Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa hypokalemiaa etenkin voimakkaaseen diureesiin tai eräiden muiden lääkeaineiden (ks. kohta 4.5) samanaikaiseen käyttöön liittyen sekä maksakirroosipotilailla. Pitempään oksentelevia ja ripulovia potilaita on syytä seurata huolellisesti.

Tiatsididiureetit voivat kohottaa seerumin kalsiumpitoisuutta estäessään kalsiumin erittymistä virtsaan. Tämä on huomioitava tulkittaessa lisäkilpirauhasen toimintakokeiden tuloksia (ks. kohta 4.5).

Tiatsididiureetit pahentavat hyperurikemiaa ja voivat aiheuttaa kihtiä. Ne myös heikentävät glukoosinsietokykyä sekä diabeteksen hoidossa käytettävien lääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5). Tiatsididiureetit voivat niin ikään kohottaa seerumin kolesterolia ja triglyseridejä.

Systeeminen *lupus erythematosus* (eli punahukka, SLE tai LED) voi aktivoitua tai sen oireet voivat pahentua tiatsididiureettien käytön aikana.

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 ultravioletisäteille 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 akuutti 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 näön tarkkuuden 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 kehittämisessä.

Diuramin mite sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Diuramin mite sisältää natriumia

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

ACE-estäjien, AT-reseptorinsalpaajien, muiden kaliumia säästävien diureettien, kaliumvalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttö yhtä aikaa amiloridin kanssa voi aiheuttaa hyperkalemiaa. Näitä yhdistelmiä on vältettävä, ks. kohta 4.3. Myös siklosporiini ja takrolimuusi voivat aiheuttaa hyperkalemiaa amiloridin kanssa käytettyinä.

Karbamatsepiini voi altistaa hyponatremialle hydroklooritiatsidin kanssa käytettynä. Trimetopriimi ja sulfa-trimetopriimi voivat aiheuttaa hyperkalemiaa amiloridin kanssa käytettyinä tai hyponatremiaa hydroklooritiatsidin kanssa käytettyinä. Klooripropamidin ja amiloridin käyttö voi aiheuttaa hyponatremiaa. Systemiset kortikosteroidit, ACTH ja beeta₂-sympatomimeetit, kuten salbutamoli ja terbutaliini, voivat altistaa hypokalemialle hydroklooritiatsidin kanssa käytettyinä. Näitä kombinaatioita käytettäessä on syytä seurata potilasta elektrolyyttihäiriöiden varalta.

Kolestyramiini ja kolestipoli estävät Diuramin miten imeytymistä. Nämä lääkkeet on otettava useita tunteja toisistaan erillään.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) heikentävät Diuramin miten tehoa ja voivat altistaa hyperkalemialle ja munuaisten vajaatoiminnan pahenemiselle samanaikaisessa käytössä.

Diuramin mite tehostaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta. Diureettien käyttö on yleensä lopetettava muutamia vuorokausia ennen ACE-estäjähoitoa aloittamista liiallisen hypotension välttämiseksi. Samanaikainen alkoholin, barbituraattien tai narkoottisten aineiden käyttö voi myös aiheuttaa hypotensiota.

Amiloridi hidastaa digoksiinin eliminaatiota ja digoksiinipitoisuutta on syytä seurata yhteiskäytössä. Diureettien aiheuttama hypokalemia voi altistaa digitaalisglykosidien tai sotalolin toksisuudelle. Hypokalemia myös vahvistaa ja pidentää ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien kuten tubokurariinin vaikutusta.

Tiatsididiureetit heikentävät oraalisten diabeteslääkkeiden ja insuliinien tehoa, joiden annostusta saatetaan joutua säätämään.

Diureetit hidastavat litiumin eliminaatiota ja voivat altistaa litiumin toksisuudelle. Litiumpitoisuutta on syytä seurata samanaikaisessa käytössä.

Diureetit ja tetrasykliinit voivat kohottaa seerumin ureapitoisuutta yhteiskäytössä. Tämä ei luultavasti koske doksisykliiniä.

Diureettien aiheuttama volyymidepleetio saattaa voimistaa aminoglykosidiantibioottien munuaistoksisuutta.

Tiatsididiureetit saattavat voimistaa solunsalpaajien aiheuttamaa luuytimen lamaa.

Tiatsididiureettien käyttö voi sekoittaa lisäkilpirauhasen toimintakokeiden tuloksia (aiheuttavat hyperkalsemiaa) sekä häiritä glukoosirasituskoetta. Tiatsididiureettien käyttö on lopetettava muutamia vuorokausia ennen näitä tutkimuksia.

Elimistön vaste verenpainetta kohottaville amiineille (esim. adrenaliinille ja noradrenaliinille) saattaa alentua yhteiskäytössä diureettien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Diuramin mitea ei pidä käyttää raskauden aikana.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisen vaikutusmekanismin vuoksi sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa vaarantaa sikiön ja istukan perfuusion ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle esimerkiksi ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja trombosytopeniaa. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman, että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Diuramin mitea ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Hydroklooritiatsidin käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos hydroklooritiatsidia käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Diuramin mite ei yleensä vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn hyvän hoitotasapainon vallitessa. Etenkin hoidon alussa tai annostusta muutettaessa on kuitenkin syytä seurata, ilmeneekö huimausta, heikotusta, väsytystä, uneliaisuutta tai muita haittavaikutuksia, jotka voivat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Jos näitä ilmenee, suurta tarkkuutta vaativista suorituksista on syytä pidättäytyä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleiset:	>1/100 ja <1/10
Melko harvinaiset:	>1/1000 ja <1/100
Harvinaiset:	>1/10 000 ja <1/1000
Hyvin harvinaiset:	<1/10 000 mukaan lukien yksittäiset raportit
Tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)					ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos				trombosytopenia, hemolyyttinen anemia, agranulosytoosi,	

				aplastinen anemia	
Immuunijärjestelmä			anafylaktinen reaktio		
Umpieritys	hyperglykemia	heikentynyt glukoosin sieto, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyperurikemia, hyperkalemia,	janotus, dehydraatio, kihti, hyponatremia	hypokalemia, hypokloreminen alkaloosi, hypomagnesemia, hyperkalsemia, metabolinen asidoosi		
Psyykkiset haitat		unihäiriöt, hermostuneisuus, depressio, sekavuus			
Hermosto		parestesiat		vapina, enkefalopatia	
Silmät		näköhäiriöt	ksantopsia	silmänpaineen kohoaminen	suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys, akuutti ahdaskulma-glaukooma
Kuulo ja tasapainoelin				tinnitus	
Sydän	rytmihäiriöt	takykardia, <i>angina pectoris</i> ,			
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio	pyörtyminen, vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja väliskarsina	hengenahdistus	nikottelu, nenän tukkoisuus	yskä	ei-sydänperäinen keuhkoödeema, pneumoniitti	
Ruuansulatuselimistö	pahoinvointi, ruokahaluttomuus, ripuli, vatsakipu	paha maku suussa, suun kuivuminen, oksentelu, kylläisyyden tunne, ummetus, ilmavaivat,	ruuansulatuskanavan verenvuodot, ulkuksen aktivoituminen	suutulehdus, suun haavaumat, sylkirauhastulehdus	

		dyspepsia			
Maksa ja sappi			sappistaasi, keltaisuus	haimatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudosis	eksanteema, kutina	lisääntynyt hikoilu	nokkosrokko	ihon punoitus, purpura, herkistyminen valolle, hiusten lähtö	
Luusto, lihakset ja sidekudosis	raajakivut	lihaskrampit, niveltkivut, rintakipu, selkkipu			
Munuaiset ja virtsatiet		yöllinen virtsaamistarve, dysuria, inkontinenssi	munuaistoimin- nan heikkeneminen	interstitiaalinen nefriitti	
Sukupuolielimet ja rinnat		impotenssi			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	päänsärky, heikotus, huimaus, väsymys				

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon 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

Yliannostuksesta on mahdollista tulla seuraavia oireita ja löydöksiä: elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt, jano, kuivuminen, metabolinen alkaloosi, sekavuus, verenpaineen lasku, aluksi polyuria, jatkossa oliguria, jopa anuria, päänsärkyä, sekavuutta, huimausta, parestesioita, lihasheikkoutta tai -krampeja, ortostaattista hypotensiota, pyörtymistä, EKG-muutoksia, pahoinvointia, oksentelua ja mahakipuja. Tavallisesti yliannostuksen hoito noudattaa normaaleja myrkytystuhoon linjoja. Antidoottia ei ole. Potilaalle tehdään tarvittaessa mahalaukun tyhjennys ja annetaan aktiivihiltä. Lisäksi annetaan nestehoitoa, ja elektrolyytti- ja happo-emästasapaino on korjattava. Jos

verenpaine on laskenut liikaa eivätkä edellä esitetyt toimenpiteet tehoa, annetaan laskimoon noradrenaliinia tai dopamiinia. Muuten hoito on oireenmukainen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hydroklooritiatsidi ja kaliumia säästävät diureetit.

ATC-koodi: C03EA01

Diuramin mite on yhdistelmädiureetti, jossa yhdistyvät hydroklooritiatsidin natriureettinen vaikutus ja amiloridin hypokalemialta ja hypomagnesemialta suojaava vaikutus.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureettien prototyyppi ja se on ollut kliinisessä käytössä 50-luvun lopulta. Vaikutuskohde on Na^+ -Cl⁻ symporteri distaalissa tubuluksessa, jossa kloridin reabsorptio ja samalla natriumin reabsorptio pysähtyvät. Koska yli 90 % glomerulossuodoksen natriumista reabsorpoituu ennen distaalista tubulusta, hydroklooritiatsidi voi lisätä natriureesia vain n. 5 % suodattuneesta määrästä. Tämä on hydroklooritiatsidin keskeisin verenpaineeseen vaikuttava mekanismi. Hydroklooritiatsidi on myös heikko hiilihappoanhydraasiin estäjä ja näin se lisää HCO_3^- :n ja fosfaatin eritystä. Hydroklooritiatsidi lisää hoidon alussa virtsahapon eritystä mutta jatkuvassa käytössä tämä vaikutus kääntyy päinvastaiseksi. Hydroklooritiatsidi lisää kaliumin ja hapon eritystä, mikä johtuu lisääntyneestä natriumpitoisuudesta distaalissa tubuluksessa. Hydroklooritiatsidi vähentää kalsiumin eritystä tehostamalla sen reabsorptiota. Se myös lisää magnesiumin eritystä tuntemattomalla mekanismilla.

Amiloridi on kaliumia säästävä diureetti, jonka vaikutus ei riipu aldosteronista. Se estää natriumin takaisinimeytymistä distaalisen munuaistubuluksen loppuosassa ja pienentyneen varauspotentiaalin seurauksena diureettien aiheuttamaa kaliumin erittymistä. Natriumin takaisinimeytymisestä amiloridi yksinään voi estää 2-3 %. Se estää myös magnesiumin ja vetyionien erittymistä virtsaan. Amiloridilla on additiivinen diureettinen vaikutus hydroklooritiatsidin kanssa. Kalsiumin erittyminen virtsaan vähentyy.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen 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 verrokipopulaatioihin. 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 verrokipopulaatioihin 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 Farmakokineetiikka

Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin biologinen hyötyosuus on keskimäärin 71 % annoksesta ja ruokailusta riippumatta. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu. Sen maksimipitoisuus saavutetaan 2-4 tunnin kuluttua annostelusta.

Hydroklooritiatsidin jakaantumistilavuus on 0,83-3,0 l/kg ja plasman valkuaisiin sitoutumisaste noin 58 %. Eliminaatio noudattaa toisen asteen kinetiikkaa ja puoliintumisaajat ovat 2,5 tuntia (alkuvaiheen) sekä 8-12 tuntia (terminaalinen). Hydroklooritiatsidi erittyy aktiivisen sekreetin kautta virtsaan ja sen munuaispuhdistuma on 4,9 ml/kg/min. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan ja pääsee pieninä pitoisuuksina myös maitoon. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus kestää 6-12 tuntia.

Suun kautta otetun amiloridin hyötyosuus on keskimäärin 50 % annoksesta riippumatta ja ruokailu vähentää imeytymistä. Amiloridi ei metaboloitu. Sen maksimipitoisuus saavutetaan 3 – 4 tunnin kuluttua annostelusta. Amiloridin jakaantumistilavuus on 5 l/kg ja plasman valkuaisiin siitä sitoutuu noin 40 %. Amiloridi erittyy aktiivisen sekreetin kautta virtsaan ja sen munuaispuhdistuma on 9,7 ml/kg/min. Amiloridin puoliintumisaika on 6-12 tuntia. Amiloridin vaikutus alkaa kahden tunnin kuluttua annostelusta, on huipussaan 4-6 tunnissa ja kestää 12-24 tuntia.

Hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavalla vaikutuksella ei ole pitoisuuden ja vaikutuksen välistä riippuvuutta. Lääkällä hydroklooritiatsidin jakaantumistilavuus pienenee elimistön vesitilan pienentyessä.

Amiloridin ja hydroklooritiatsidin puoliintumisaajat pitenevät munuaisten vajaatoiminnassa, eikä niiden yhdistelmävalmiste sovellu käytettäväksi, jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min.

Erillisten tablettien ja 2,5 mg amiloridihydrokloridia ja 25 mg hydroklooritiatsidia sisältävien yhdistelmätablettien välillä ei ole todettu tilastollisesti merkitsevää eroa salureettisessa ja diureettisessa vaikutuksessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä hydroklooritiatsidin ja amiloridin turvallisuutta, toistettujen annosten turvallisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei ole ilmennyt erityisiä vaaroja ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), talkki, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi ja punainen ja keltainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

30 ja 100 tabl. PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10591

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.11.1991

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.6.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.5.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diuramin mite tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg amiloridhydroklorid (som dihydrat) och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 46 mg
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Ljusorange, fläckig, rund, bikonvex tablett med brytskåra på den ena sidan. Diameter: 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av:

Hypertoni,

Hjärtinsufficiens,

Ödem och ascites i samband med levercirros.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vanlig startdos vid alla indikationer är 2,5 mg amilorid och 25 mg hydroklortiazid en gång dagligen. Maximal dos är 10 mg amilorid och 100 mg hydroklortiazid per dygn.

Behandling av hypertoni

En vanlig underhållsdos är 1,25–5 mg amilorid och 12,5–50 mg hydroklortiazid en gång dagligen.

Hjärtinsufficiens

Dosen anpassas individuellt enligt diuretiskt terapivar och kaliumhalt i serum. Underhållsdosen kan i allmänhet hållas lägre än initialdosen.

Behandling av ödem och ascites i samband med levercirros

Dosen anpassas individuellt på basen av diuretiskt terapivar och kaliumhalt i serum. Målet är en viktnedgång på 0,5–1 kg per dygn till följd av den effektiverade diuresen. Vid underhållsbehandling, då den kliniska situationen och patientens vikt stabiliseras, räcker det i allmänhet med lägre doser än initialt. En gradvis minskning av dosen

är särskilt önskvärd för att undvika förekomst av eventuella biverkningar förknippade med en diuretisk behandling. Hos patienter med svår eller framskridande leversvikt kan alltför snabba förändringar i elektrolyt- och vätskebalans leda till leverkoma.

Äldre patienter

Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder, vilket kan kräva särskilt noggrann uppföljning av behandlingen och eventuell minskning av dosen. Se avsnitt "Nedsatt njurfunktion".

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Diuramin mite hos barn har inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas och kalium- samt kreatininhalter i serum följas upp mycket noggrant vid fall av S-Krea på mer än 130 mikromol/l och S-Urea på över 10 mikromol/l (se avsnitt 4.4).

Lämpar sig inte för patienter med måttlig eller svår njursvikt (kreatininclearance på mindre än 30 ml/min).

Administreringsätt

Diuramin mite tabletterna ska tas tillsammans med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten) om morgnarna, helst på tom mage. Föda leder till en måttlig sänkning av upptaget av amilorid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot något hjälpämne i tabletterna eller mot övriga sulfonamider
- Hyperkalemi (S-K över 5,1 mmol/l)
- Annan medicinerings som höjer kaliumnivån i serum (se avsnitt 4.5)
- Anuri
- Akut njursvikt
- Svår, gradvis framskridande njursjukdom
- Diabetesnephropati.

4.4 Varningar och försiktighet

För att undvika störningar i elektrolytbalansen och försämrad njurfunktion ska elektrolythalter samt kreatinin- och ureahalter i serum kontrolleras särskilt i början av behandlingen (t.ex. efter 1 månad från terapistart), men även senare (t.ex. årligen).

Särskild försiktighet krävs vid behandling av äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3), patienter med hjärtinsufficiens, leverinsufficiens eller diabetes. Dessa patienter har en ökad tendens till hyperkalemi. För information gällande övrig kaliumhöjande medicinerings, kaliumtillskott och mineralsalter, se avsnitt 4.5.

Om patienten utvecklar njurinsufficiens, anuri/oliguri eller azotemi ska behandlingen med Diuramin mite avbrytas. Störningar i vätske- och elektrolytbalansen hos patienter med svår leversvikt kan leda till leverkoma.

Patienterna ska följas upp också för fall av hyponatremi, hyperkloremisk alkalos, hypokalemi och hypomagnesemi. Hydroklortiazid kan orsaka hypokalemi särskilt i samband med kraftig diures och vid samtidigt bruk av vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5) samt hos patienter med levercirros.

Patienter med långvariga kräkningar eller utdragen diarré ska observeras noggrant.

Tiaziddiuretika kan höja kalciumhalten i serum eftersom läkemedlet förhindrar eliminering av kalcium via urinen. Detta bör observeras vid tolkning av resultat på tester gällande bisköldkörtlarnas funktion (se avsnitt 4.5).

Tiaziddiuretika förvärrar hyperurikemi och kan orsaka gikt. De försämrar också glukostoleransen samt effekten av antidiabetika (se avsnitt 4.5). Tiaziddiuretika kan dessutom höja kolesterol- och triglyceridhalterna i serum.

Systemisk *lupus erythematosus* (d.v.s. SLE) kan aktiveras, eller symtomen förvärras, i samband med tiaziddiuretikabehandling.

Icke-melanom hudcancer

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

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av hydroklortiazid kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Choroidal effusion, akut myopi och akut trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och de uppkommer vanligen inom timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Diuramin mite innehåller laktos

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

Diuramin mite innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En samtidig behandling med ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, övriga kaliumsparande diuretika, kaliumpreparat eller saltersättningsmedel med kalium och amilorid kan orsaka hyperkalemi. Dessa kombinationer ska därför undvikas (se avsnitt 4.3). Även ciklosporin och takrolimus kan orsaka hyperkalemi i kombination med amilorid.

Karbamazepin kan, i kombination med hydroklortiazid, utgöra en risk för hyponatremi. Trimetoprim och sulfatrimetoprim kan orsaka hyperkalemi i kombination med amilorid eller hyponatremi i kombination med hydroklortiazid. En kombination av klorpropamid och amilorid kan orsaka hyponatremi. Systemiska kortikosteroider, ACTH och beta₂-sympatomimetika (som salbutamol och terbutalin) kan utsätta patienten för hypokalemi om dessa kombineras med hydroklortiazid. Uppföljning för fall av elektrolytrubbningar är på sin plats om denna typ av kombinationer används.

Kolestyramin och kolestipol förhindrar absorptionen av Diuramin mite. Dessa läkemedel ska tas med flera timmars mellanrum.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) försvagar effekten av Diuramin mite och kan exponera för hyperkalemi och förvärrad njurinsufficiens vid fall av samtidig behandling.

Diuramin mite effektiverar den antihypertensiva effekten hos andra läkemedel som sänker blodtrycket. Bruk av diuretika ska i allmänhet avslutas några dagar före insättande av ACE-hämmare. Detta för att undvika alltför uttalad hypotoni. Ett samtidigt intag av alkohol, barbiturater eller narkotiska ämnen kan också orsaka hypotoni.

Amilorid fördröjer elimineringen av digoxin, och digoxinhalten ska därför följas upp vid samtidigt bruk. Den hypokalemi som orsakas av diuretika kan exponera för digitalisglykosid- eller sotaloltoxicitet. Hypokalemin förstärker och förlänger också effekterna av icke-depolariserande muskelrelaxantia, som tubokurarin.

Tiaziddiuretika försvagar effekten av orala antidiabetesmedel och insulin, vars dosering kan behöva justeras.

Diuretika fördröjer elimineringen av litium och kan exponera för litiumtoxicitet. Litiumhalten ska därför helst följas upp under samtidig behandling.

Ett samtidigt bruk av diuretika och tetracykliner kan höja ureahalten i serum. Detta gäller troligtvis inte för doxycyklin.

Den hypovolemi som orsakas av diuretika kan öka njurtoxiciteten hos aminoglykosidantibiotika.

Tiaziddiuretika kan förvärra benmärgsdepression orsakad av kemoterapi.

Tiaziddiuretika kan inverka på resultaten av test gällande bisköldkörtlarnas funktion (orsakar hyperkalcemi) samt störa glukosbelastningstest. Behandling med tiaziddiuretika ska avbrytas några dagar före dessa undersökningar.

Kroppens svar på blodtryckshöjande aminer (t.ex. adrenalin och noradrenalin) kan försvagas i samband med en behandling med diuretika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Diuramin mite ska inte användas under pågående graviditet.

Hydroklortiazid:

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och

trombocytopeni. Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av ödem eller förhöjt blodtryck under graviditet, och inte heller för behandling av graviditetsförgiftning, eftersom läkemedlet kan minska plasmavolymen och försvaga placentans perfusion, utan att ha någon positiv inverkan på den sjukdom som ska behandlas. Hydroklortiazid ska inte heller användas för behandling av essentiell hypertoni under graviditet, förutom i sådana sällsynta fall där ingen annan behandling är möjlig.

Amning

Diuramin mite ska inte användas i samband med amning.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen. Användning av hydroklortiazid under amning rekommenderas inte. Om hydroklortiazid används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Diuramin mite inverkar i allmänhet inte på förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner då god vårdbalans råder. Särskilt i början av behandlingen eller i samband med dosjusteringar är det dock skäl att följa upp läget för fall av eventuell svindel, svaghetskänsla, trötthet, dåsighet eller övriga biverkningar som kan försämra körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Om sådana biverkningar förekommer, ska inga uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet utföras.

4.8 Biverkningar

Vanliga: > 1/100 och < 1/10
 Mindre vanliga: > 1/1 000 och < 1/100
 Sällsynta: > 1/10 000 och < 1/1 000
 Mycket sällsynta: < 1/10 000 inklusive enstaka rapporter
 Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					Icke-melanom hudcancer (basalcells-cancer och skivepitel-cancer)
Blodet och lymfsystemet				trombocytopeni, hemolytisk anemi, agranulocytos, aplastisk anemi	
Immunsystemet			anafylaktisk reaktion		
Endokrina systemet	hyperglykemi	försämrad glukostolerans, hyperkolesterolemi,			

		hypertriglyceridemi			
Metabolism och nutrition	hyperurikemi, hyperkalemi	törst, dehydrering, gikt, hyponatremi	hypokalemi, hyperkloremisk alkalos, hypomagnesemi, hyperkalcemi, metabol acidosis		
Psykiska störningar		sömnstörningar, nervositet, depression, förvirring			
Centrala och perifera nervsystemet		parestesier		tremor, enkefalopati	
Ögon		synstörningar	xantopsi	förhöjt ögontryck	choroidal effusion, akut myopi och akut trångvinkelglaukom
Öron och balansorgan				tinnitus	
Hjärtat	arytmier	takykardi, <i>angina pectoris</i>			
Blodkärl		ortostatisk hypotension	synkope, vaskulit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	andnöd	hicka, nästäppa	hosta	icke-kardiogent lungödem, pneumonit	
Magtarmkanalen	illamående, aptitlöshet, diarré, buksmärtor	obehaglig smak i munnen, muntorrhet, kräkningar, mättnadskänsla, förstoppning, flatulens, dyspepsi	blödningar i magtarmkanalen, aktiverat ulcus	stomatit, sår i munnen, spottkörtelinflammation	
Lever och gallvägar			gallstas, gulsot	pankreatit	
Hud och subkutan vävnad	exantem, klåda	ökad svettning	urtikaria	hudrodnad, purpura, ljusöverkänslighet, håravfall	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	smärtor i extremiteterna	muskelkramper, ledsmärtor, bröstsmärtor, ryggont			
Njurar och urinvägar		nattligt urineringsbehov,	försämrad njurfunktion	interstitiell nefrit	

		dysuri, inkontinens			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		impotens			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	huvudvärk, svaghetskänsla, svindel, trötthet				

Närmare beskrivning av särskilda biverkningar

Icke-melanom hudcancer (NMSC): Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

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:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

En överdosering kan leda till följande symtom och fynd: Störningar i vätske- och elektrolytbalansen, törst, dehydrering, metabolisk alkalos, förvirring, blodtrycksfall, till en början polyuri och senare oliguri (t.o.m. anuri), huvudvärk, förvirring, svindel, parestesier, muskelsvaghet och -kramper, ortostatisk hypotension, synkope, förändringar i EKG, illamående, kräkningar och buksmärtor. Behandlingen vid överdosering följer i allmänhet normala riktlinjer för intoxication. Ingen antidot finns. Ventrikeltömning och aktivt kol enligt behov. Dessutom vätsketerapi samt korrigerande av elektrolyt- och syra-/basbalans. Om blodtrycket sjunker för mycket och ovan nämnda åtgärder inte ger önskad effekt, administreras intravenöst noradrenalin eller dopamin. I övrigt symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hydroklortiazid och kaliumsparande medel

ATC-kod: C03EA01

Diuramin mite är ett kombinationsdiuretikum som förenar den natriuretiska effekten av hydroklortiazid och den skyddande effekten mot hypokalemi och hypomagnesemi hos amilorid.

Hydroklortiazid är prototypen för tiaziddiuretika, och detta läkemedel har varit i bruk sedan slutet av 50-talet. Läkemedlet inverkar på Na⁺Cl⁻-symportern i distala tubuli, där reabsorption av klorid och natrium stoppas.

Eftersom över 90 % av det natrium som finns i glomerulusfiltratet återupptas före distala tubuli, kan hydroklortiazid endast öka natriuresen med cirka 5 % av den mängd som filtrerats. Detta är den mest centrala blodtryckssänkande mekanismen hos hydroklortiazid. Hydroklortiazid är också en svag hämmare av kolsyraanhydras, och ökar därigenom utsöndringen av HCO_3^- och fosfat. Hydroklortiazid ökar initialt utsöndringen av urinsyra, men vid långtidsanvändning kommer denna effekt att vändas till det motsatta. Hydroklortiazid ökar utsöndringen av kalium och syra, vilket beror på den ökade natriumhalten i distala tubuli. Hydroklortiazid minskar utsöndringen av kalcium genom att effektivisera dess reabsorption. Läkemedlet ökar också utsöndringen av magnesium via en hittills okänd mekanism.

Amilorid är ett kaliumsparande diuretikum vars effekt inte är beroende av aldosteron. Amilorid förhindrar återupptaget av natrium i slutdelen av distala tubuli, och via en minskad spänningspotential den utsöndring av kalium som diuretika i övrigt orsakar. Ensamt förmår amilorid förhindra återupptaget av ca 2–3 % av natriumet. Amilorid hämmar utsöndringen av magnesium och vätejoner i urinen. Dessutom har det en additiv diuretisk effekt i kombination med hydroklortiazid. Utsöndringen av kalcium i urinen minskar.

Icke-melanom hudcancer (NMSC): Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcancers (BCC) och 8 629 fall av skivepitelcancer (SCC) matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av hydroklortiazid ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten för oralt hydroklortiazid är i medeltal 71 % av administrerad dos, oberoende av måltider. Hydroklortiazid metaboliseras inte. Maximal koncentration i plasma uppnås på 2–4 timmar. Distributionsvolymen är 0,83–3,0 l/kg och bindningsgraden till plasmaproteiner uppgår till ca 58 %. Elimineringen följer andra gradens kinetik och halveringstiderna är 2,5 timmar (initialskedet) samt 8–12 timmar (terminalskedet). Hydroklortiazid elimineras via aktiv sekretion i urinen med ett renalt clearance på 4,9 ml/kg/min. Hydroklortiazid passerar placentan och utsöndras även i små halter i bröstmjolk. Den diuretiska effekten varar i 6–12 timmar.

Biotillgängligheten för oralt amilorid är i medeltal 50 % oberoende av administrerad dos. Absorptionen minskar vid samtidigt intag av föda. Amilorid metaboliseras ej. Maximal koncentration i plasma uppnås på 3–4 timmar. Distributionsvolymen är 5 l/kg och plasmaproteinbindningsgraden ungefär 40 %. Amilorid utsöndras via aktiv sekretion i urinen, och dess renala clearance är 9,7 ml/kg/min. Halveringstiden är 6–12 timmar. Effekten av amilorid startar två timmar efter dosering, uppnår sin maximala effekt vid 4–6 timmar, och dess effekt varar i 12–24 timmar.

Den blodtryckssänkande effekten hos hydroklortiazid uppvisar inget halt/respons-beroende. Hos äldre personer minskar distributionsvolymen med minskad vätskevolym i kroppen.

Halveringstiderna för amilorid och hydroklortiazid förlängs vid njurinsufficiens, och kombinationer av dessa läkemedel lämpar sig inte i fall där kreatininclearance är lägre än 30 ml/min.

Ingen statistiskt betydande skillnad i saluretisk eller diuretisk effekt har konstaterats mellan enskilda tabletter med 2,5 mg amiloridhydroklorid och 25 mg hydroklortiazid och motsvarande kombinationspreparat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter hos hydroklortiazid och amilorid visade inte några särskilda risker för människa.>

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A), talk, magnesiumstearat, vattenfri kolloidal kiseldioxid samt röd och gul järnoxid (E 172).

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 tabl. i PVC/aluminiumblister.

6.6 Anvisningar för användning och hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10591

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.11.1991

Datum för den senaste förnyelsen: 12.6.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.5.2020