

## 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, 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 vakaututtua 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), ureatyypiarvo (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 kehittämisessä.

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 lääkehoidossa 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 hyperkalemian riski suurenee.

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Spesifistä tutkimustietoa Amitrid-valmisteen turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ei ole käytettävissä. Prekliinisissä tutkimuksissa ei hydroklooritiatsidilla eikä amiloridilla ole havaittu olevan teratogeenisiä vaikutuksia. Hydroklooritiatsidi kulkeutuu istukan kautta sikiöön ja voi altistaa sikiön

elektrolyyttihäiriöille. Vastasyntyneissä on kuvattu trombositopeniaa 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, erittyykö 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 hyperkalemian 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 ravitseminen	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
	Tuntematon	Nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, ripuli, vatsakivut
	Melko harvinainen	Paha maku suussa, oksentelu, ummetus, ilmavaivat, nikutus, 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 multiforme, Stevens–

		Johnsonin oireyhtymä, eksfoliatiivinen 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	Pyöritys
Silmät	Melko harvinainen	Näköhäiriöt
	Tuntematon	Akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effusio
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Lievät psyykkiset 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-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

#### *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen 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, trombosytopenia, 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Spesifistä tietoa Amitrid-valmisteen yliannostuksesta ja sen hoidosta ei ole käytettävissä. Amitrid-valmisteele 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 -kramppeja, 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 distaalisessa 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 distaalisessa tubuluksessa. Amiloridin kaliumia säästävä vaikutus ei perustu aldosteroniantagonismiin. Amiloridin vaikutukset alkavat noin 2 tuntia lääkkeen ottamisesta ja kestävät yli 10 tuntia.

Amitrid-valmisteen (hydroklooritiatsidi ja amiloridihydrokloridi) diureettinen, natriureettinen ja

antihypertensiivinen vaikutus johtuu pääasiassa valmisteen sisältämästä 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 huulisyyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyyöpätapausta 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 ( $\sim 250\,000$  mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ( $\sim 100\,000$  mg) (ks. myös kohta 4.4).

## 5.2 Farmakokineetiikka

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 pakkausko(-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**

01.09.2021