

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Amiloferm 5 mg/50 mg tablett

Amiloferm mite 2,5 mg/25 mg tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Amiloferm:

Varje tablett innehåller amiloridhydroklorid 5 mg och hydroklortiazid 50 mg.

Amiloferm mite:

Varje tablett innehåller amiloridhydroklorid 2,5 mg och hydroklortiazid 25 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Amiloferm och Amiloferm mite tabletter är ljus orange, fläckiga, runda, kupade med skåra på ena sidan. Diameter: Amiloferm 9 mm, Amiloferm mite 7 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kardiellt betingade ödem.

Levercirrhos med ascites.

Hypertoni där kaliumbrist kan förväntas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Kardiellt betingade ödem: Initialt ges 1 tablett Amiloferm dagligen. Vid behov kan dosen ökas, men mer än 2 tabletter Amiloferm per dag bör inte ges. Den optimala dosen bestäms av det diuretiska svaret samt serumkaliumnivån. Så snart diuresen har kommit igång bör dosminskning prövas för underhållsbehandling, vilken kan ske intermittent.

Levercirrhos med ascites: Initialdosen bör hållas låg (1 tablett Amiloferm dagligen). Vid behov kan dosen gradvis ökas tills effektiv diures uppnåtts. Dosen bör inte överskrida 2 tabletter Amiloferm per dag. Underhållsdosen kan vara lägre än den dos som erfordras för att initiera diuresen. Dosminskning bör därför prövas så snart patientens vikt har stabiliserats. Successiv viktnedgång är speciellt önskvärd hos cirrhotiska patienter för att minska eventuella biverkningar förenade med diuretikaterapi.

Hypertoni: 1 tablett Amiloferm mite dagligen. Vid otillräcklig effekt kan dosen höjas till 1 tablett Amiloferm (2 tabletter Amiloferm mite) dagligen. Lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas.

I kombination med andra blodtryckssänkande medel måste doseringen av dessa reduceras för att undvika ett alltför kraftigt blodtrycksfall.

Amiloferm/Amiloferm mite bör inte ges till barn, eftersom klinisk erfarenhet saknas.

Behandlingskontroll: Serumelektrolyter och njurfunktion ska kontrolleras regelbundet och tecken på leverpåverkan uppmärksammas.

Vid nedsatt njurfunktion bör serumkalium och serumkreatinin regelbundet kontrolleras, då risk för hyperkalemi kan föreligga.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, tiazider, samt närstående sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hyperkalemi (S-kalium >5,5 mmol/l). Samtidig tillförsel av annat kaliumsparande medel eller kaliumsupplement. Anuri, akut njurinsufficiens och svår tilltagande försämring av njurfunktionen (se även 4.4 Varningar och försiktighet). Starkt nedsatt leverfunktion. Manifest gikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid tillstånd där risk för hyperkalemi kan föreligga, såsom nedsatt njurfunktion och respiratorisk eller metabolisk acidosis t ex vid diabetes. Hos patienter med förhöjt S-kreatinin (>130 mikromol/l) eller S-urea (>10 mmol/l), kontrolleras serumelektrolyter och njurfunktion ofta och noggrant. Vid nedsatt leverfunktion eller progredierande leversjukdom, eftersom mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa koma. Risken för exacerbation eller aktivering av SLE bör beaktas.

Svårt sjuka patienter som undergår kraftig diures bör stå under noggrann observation beträffande tecken på hyperkalemi. Några dödsfall har rapporterats. Om hyperkalemi inträffar ska Amiloferm utsättas. Det bör observeras, att hyperkalemi inte alltid är förenat med onormalt EKG.

Den kaliumsparande effekten kan vara speciellt viktig för digitaliserade patienter, hos vilka kaliumförlust kan utlösa digitalisintoxikation med potentiell risk för allvarliga hjärtarytmier.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och kan orsaka intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium. Uttalad hyperkalcemi kan vara bevis på dold hyperparatyreoidism. Tiazider ska sättas ut innan tester för paratyreoideafunktionen utförs.

Toxisk epidermal nekrolis (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödligt, har rapporterats i samband med produkter som innehåller icke-antibiotisk sulfonamid, inklusive tiazider. Patienterna ska informeras om tecken och symtom på SJS och TEN och övervakas noga med avseende på dessa. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska behandling med hydroklortiazid (HCTZ) avbrytas och en alternativ behandling övervägas. Om patienten har fått en allvarlig reaktion, såsom SJS eller TEN, vid användning av HCTZ får behandling med HCTZ inte under några omständigheter återupptas för denna patient.

Amiloferm/Amiloferm mite bör inte ges till barn, eftersom klinisk erfarenhet saknas.

Icke-melanom hudcancer

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

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser. 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 hudlesionser ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen inkluderar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Den primära åtgärden är att avsluta läkemedelsbehandlingen så fort som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan inkludera tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

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 Amiloferm/Amiloferm Mite sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Tabletten innehåller laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Amiloferm och Amiloferm mite bör undvikas:

Kalium: Risk för hyperkalemi.

Följande kombinationer med Amiloferm och Amiloferm mite kan kräva dosanpassning:

Digitalisglykosider: Inducerad hypokalemi kan förstärka digitaliseffekten (intoxikationsrisk).

Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID: Antiflogistika av NSAID-typ (indometacin, propionsyraderivat) har visats kunna motverka den diuretiska effekten av

furosemid respektive bumetanid, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazider. Denna interaktion tycks inte förekomma med sulindak. I en studie med diklofenak och i en annan med aceklofenak och bendoflumetazid har ingen sådan interaktion kunnat påvisas.

Kolestyramin och kolestipol: I en studie på sex friska män minskade 24-timmarsutsöndringen av hydroklortiazid med 85 % efter administrering av kolestyramin och med 43 % efter samtidig administrering av kolestipol. Medlen bör ges med flera timmars mellanrum.

Litium: Tiazider minskar njurutsöndringen av litium vilket kan medföra stigande plasmahalt vid oförändrad litiumdosering. En studie talar för att loop-diuretika (furosemid) har ringa sådan effekt.

Sotalol: Hypokalemi vid tiazidterapi anses öka risken för sotalolutlöst arytm (synkope, förlängd QT).

Risken för hyperkalemi kan öka när amilorid ges samtidigt med en ACE-hämmare (speciellt hos patienter med njurinsufficiens).

Vid samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH kan hypokalemi uppstå.

Samtidigt intag av alkohol, barbiturater eller narkosmedel kan förvärra hypotension.

Hydroklortiazid kan minska det arteriella svaret på epinefrin, men inte tillräckligt för att utesluta pressoreffekt.

Tiazider kan försämra glukostoleransen, varför dosanpassning av diabetesmedel inklusive insulin kan krävas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Hydroklortiazid

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentär perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni. Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrade placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Amiloferm eller Amiloferm mite ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning:

Amilorid

Uppgift saknas om amilorid passerar över i modersmjölk.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjölk. Tiazider som ges i höga doser och orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Amiloferm eller Amiloferm mite under amning rekommenderas inte. Om Amiloferm eller Amiloferm mite används under amning ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel och trötthet kan förekomma. Under dessa förhållanden kan reaktionsförmågan och omdömesförmågan minska och detta bör observeras t ex vid bilkörning och precisionsbetonat arbete.

4.8 Biverkningar

Vanligast förekommande är huvudvärk (ca 8 %) samt illamående/aptitlöshet, svaghet, hudutslag och yrsel (samtliga ca 3 %).

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					Icke- melanom hudcancer (basalcells- cancer och skivepitel- cancer)
Hjärtat	Arytmi	Takykardi Angina pectoris			
Blodet och lymfsystemet			Trombocytope ni Hemolytisk anemi Agranulocytos Aplastisk anemi		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Parestesier	Synkope Stupor		
Ögon		Synstörningar			choroidal effusion, akut trångvinkel- glaukom, akut myopi
Andningsvägar , bröstorg och mediastinum	Dyspné	Hicka Nästappa	Hosta	Akut andnödssyndro	

				m (ARDS, se avsnitt 4.4)	
Magtarmkanalen	Illamående Diarré Buksmärtor	Mag-tarmstörningar såsom dålig smak i munnen, kräkningar, mättnads-känsla, obstipation, flatulens och dyspepsi	Mag-tarmblödning		Pankreatit
Njurar och urinvägar		Nokturi Dysuri Inkontinens	Försämrad njurfunktion Njursvikt Interstitiell nefrit		
Hud och subkutan vävnad	Exantem Klåda		Fotosensibilisering		Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Värk i extremiteterna	Muskel-kramper Ledvärk Bröst- och ryggsmärtor			
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi hos diabetiker Hyperurikemi	Gikt Elektrolyt-rubbningar inkl hyponatremi (även symtomatisk) Dehydrering			Hyperkalcemi
Blodkärll		Ortostatisk hypotension	Rodnad Vaskulit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	Svaghet Trötthet Aptitlöshet	Törst	Svettning		
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion		
Lever och gallvägar			Gulsot (gallstas)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Impotens			

Psykiska störningar		Sömn-rubbningar Nervositet Depression Mental förvirring			
----------------------------	--	--	--	--	--

Laboratorievärden: Förhöjda serumkaliumvärden.

Biverkningarna som rapporterats överensstämmer i stort sett med vad som rapporterats för de båda ingående komponenterna amilorid och hydroklortiazid. De är ofta betingade av diuresen eller hänger samman med grundsjukdomen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Hydroklortiazid:

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering. 25-50 mg till småbarn (2-3 år) samt 1 g till vuxen gav lindrig intoxikation.

Symtom: Vätske- och elektrolytrubbningar, törst, dehydrering, metabolisk alkalos. Initialt polyuri, vid stora vätskeförluster oliguri, anuri. Sekundärt till vätske- och elektrolytförlusterna huvudvärk, förvirring, yrsel, parestesier, muskelsvaghet, ev. kramper och koma, ortostatisk hypotension, synkope, EKG-förändringar, arytmier. Illamående, kräkningar, buksmärtor.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Rehydrering, justering av elektrolyt- och syrabasbalans. Eventuellt peritonealdialys för korrektion av vätske- och elektrolytbalans. Vid blodtrycksfall som inte svarar på dessa åtgärder eventuellt noradrenalin eller dopamin intravenöst. Kontinuerlig EKG-övervakning vid kraftig dehydrering/elektrolytrubbning. Övrig symtomatisk behandling.

Amilorid:

Toxicitet: 150 mg till vuxen gav inga symtom.

Symtom: Yrsel, förvirring, dåsighet, elektrolytrubbningar (framför allt hyperkalemi), acidosis, blodtrycksfall, gastrointestinala besvär.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Kontroll och justering av elektrolyt- och syrabasbalans. Övrig symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hydroklortiazid och kaliumsparande medel, ATC-kod C03EA01

Amiloferm är ett diuretikum och blodtryckssänkande medel, som förenar den natriuretiska effekten hos hydroklortiazid med den kaliumsparande egenskapen hos amilorid. Amiloferm mite innehåller halva mängden aktiva beståndsdelar jämfört med Amilorid. I övrigt är egenskaperna oförändrade. Den milda diuretiska och antihypertensiva effekten hos amilorid är additiv till den natriuretiska, diuretiska och antihypertensiva verkan hos hydroklortiazid. Samtidigt reduceras kaliumförlusten och sannolikheten för en rubbning i syrabasjämvikten, såsom metabolisk alkalos, minskar.

Amiloferm bibehåller vanligen serumkalium på en normal nivå med minimal risk för hyperkalemi. Enstaka patienter utvecklar dock hypokalemi, varför serumkalium bör följas. Även hyperkalemi har observerats i enstaka fall. Den ökade urinutsöndringen av magnesium, förorsakad av tiazider och loop-diuretika, minskar vid samtidig tillförsel av amilorid.

Amiloferm verkar vanligen inom 1-2 timmar. Den diuretiska och natriuretiska effekten är maximal efter ca 4 timmar. Den effektiva diuretiska effekten kvarstår ca 12 timmar. En märkbar aktivitet kan dock påvisas i ungefär 1 dygn.

Amiloferm kan potentiella effekten av andra blodtryckssänkande medel, såsom betareceptorblockerare, varför dosjustering av dessa kan bli nödvändig.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ 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 HCTZ: 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 ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Hydroklortiazid: Biologiska tillgängligheten av hydroklortiazid är 60–80 %. Samtidigt intag av föda ökar absorptionen något (ca 15 %). Tillgängligheten synes kunna försämrast vid uttalade ödem i samband med hjärtinsufficiens. Diuresen startar inom 2 timmar efter tillförsel,

når sitt maximum efter ca 4 timmar och varar i 6-12 timmar. Halveringstiden i plasma är i genomsnitt 10 timmar (5,6-14,8 timmar) hos patienter med normal njurfunktion och förlängs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hydroklortiazid metaboliseras inte. Utsöndringen sker huvudsakligen via njurarna. 65-72 % utsöndras i urinen inom 2 dygn.

Amilorid: Absorptionen av amilorid är i genomsnitt ca 50 %. Absorptionen minskar vid samtidigt intag av föda. Diuresen startar vanligen inom 2 timmar efter tillförsel. Effekten på elektrolytutsöndringen är som störst efter 6-10 timmar och varar ca 1 dygn. Flertalet patienter svarar under första behandlingsdagen. Emellertid kan det dröja flera dagar innan maximal terapeutisk effekt uppnås. Amilorid binds inte i nämnvärd grad till plasmaproteiner. Den skenbara distributionsvolymen är ca 350 liter per 1,73 m² kroppsytta. Halveringstiden i plasma är 6-10 timmar. Amilorid utsöndras oförändrat i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Amiloferm/Amiloferm mite: Laktosmonohydrat, majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, talk, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, gul järnoxid (färgämne E 172) och röd järnoxid (färgämne E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning, 100 x 1 tabletter (endos).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Förvaras vid högst 25°C.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Drugs AB
Box 300 35
200 61 Limhamn

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amiloferm: 11160
Amiloferm mite: 11161

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1990-05-04 / 2010-05-04

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-29