

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hygropax 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 25 mg klortalidon.

Hjälpämne med känd effekt: 1 tablett innehåller 40 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita, runda tabletter med rundad kant (ca 7 x 2,4 mm) och skåra. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni.

Ödem i samband med kronisk hjärtinsufficiens.

För korttidsbehandling av ödem av annan genes.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Som med alla diuretika skall behandlingen börja med lägsta möjliga dos. Den initiala dosen skall anpassas individuellt till varje individ för att uppnå bästa möjliga behandlingsresultat och hålla risken för biverkningar så låg som möjligt.

Hypertoni

Doser med klinisk effekt ligger på 12,5 till 50 mg per dag. Den rekommenderade startdosen är 12,5 mg till 25 mg per dag; i de flesta fall fås en maximalt blodtryckssänkande effekt med 25 mg per dag. Den fulla effekten av en specifik dos uppnås efter 3-4 veckor. Om den blodtryckssänkande effekten av 25 mg inte är tillräcklig, så rekommenderas en kombination med andra blodtryckssänkande medel. Om en ACE-hämmare används skall Hygropax-dosen minskas eller sättas ut.

Kronisk hjärtinsufficiens

Den rekommenderade startdosen är 12,5-25 mg/dag. Använd lägsta effektiva dos vid underhållsbehandling, vanligen 12,5 – 25 mg per dag. Högsta rekommenderade dos är 100 mg dagligen.

Ödem

Lägsta möjliga dos bör titreras ut individuellt. Behandlingstidens längd bör begränsas. Dosen skall inte överskrida 50 mg per dag.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet har inte studerats i barn eller ungdomar. Det finns ingen relevant indikation för användning av Hygropax till barn och ungdomar.

Nedsatt njurfunktion

Hygropax ska inte ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Vid behandling av

patienter med moderat nedsatt njurfunktion bör försiktighet iakttas vid doseskalering.

Nedsatt leverfunktion

Hygropax ska inte ges till patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3)

Administreringsätt

Tabletterna skall inte tuggas, utan intas i samband med måltid och nedsväljes tillsammans med vatten. En singeldos dagligen eller varannan dag i samband med frukost rekommenderas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra sulfonamidpreparat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Anuri, svår njur- eller leverinsufficiens.
- Behandlingsresistent hypokalemi, hyponatremi och hyperkalcemi.
- Symptomatisk hyperuricemi (gikt eller njurstenar i anamnesen).
- Hypertoni i samband med graviditet.
- Kreatininclearance under 30 ml/min.
- Tillstånd med ökad förlust av kalium t ex renalt saltutsöndringssyndrom och prerenal (kardiogen) störning av njurfunktionen.
- Svår cerebral- och koronarskleros.

4.4 Varningar och försiktighet

Speciell försiktighet bör iakttas vid:

- Njursjukdom (se avsnitt 4.2 och 4.3)
- Leverfunktionsstörning (se avsnitt 4.3)
- Diabetes mellitus.

Som med alla tiazider så är den kaliumutsöndrande effekten dosberoende och individuell.

Med en dos på 25 mg/dag minskar kaliumkoncentrationen i genomsnitt med 0,5 mmol/l.

Koncentrationen av kalium i serum bör kontrolleras vid behandlingsstart vid längre behandlingstillfällen och därefter 3-4 veckor senare. Därefter kan kontroll genomföras var 4-6 månad, förutsatt att kaliumbalansen inte rubbats av andra faktorer som kräkningar, diarré, förändringar i njurstatus eller liknande.

Samtidigt intag av oralt kaliumsalt (t ex kaliumklorid) i individuell dos bör övervägas hos patienter som står på digitalis eller visar tecken på hjärtinsufficiens, under förutsättning att de inte samtidigt får ACE-hämmare, hos patienter som behandlas med höga doser β -adrenerga agonister, samt i de fall där serumkaliumkoncentrationen är under 3 mmol/l. Om orala doser kalium inte tolereras, så kan Hygropax kombineras med en aldosteronantagonist, t ex triamteren, eller andra kaliumsparande diuretika, t ex spironolakton. Vid kombinationsterapi skall kaliumbalansen noga följas. Om det uppstår hypokalemi och kliniska tecken på kaliumbrist uppstår (t ex muskelsvaghet, pares och förändringar i EKG), så skall Hygropax-behandlingen upphöra.

Patienter som samtidigt får en ACE-hämmare skall inte ta Hygropax tillsammans med kaliumsalt eller ett kaliumsparande diuretikum.

I individuella fall har hyponatremi observerats vilket kan ge upphov till neurologiska symptom (illamående, svaghet, ökad desorientering, apati).

Mätning av serumelektrolyter rekommenderas speciellt hos äldre patienter, hos patienter med ascites orsakat av levercirrhos, eller hos dem som har ödem i samband med nefrotiskt syndrom. I det senare fallet ska Hygropax endast användas under strikt kontroll hos patienter som har normalt kalium och som inte visar minskad blodvolym eller svår hypoalbuminemi.

Hygropax kan ge upphov till ökning av urinsyra i serum, men giktattacker ses sällan vid långtidsbehandling. Även om glukostoleransen kan påverkas negativt, så är det sällan som det leder till

diabetes mellitus. Låga och delvis reversibla ökning av totalkolesterol, triglycerider eller LDL kolesterol har observerats vid långtidsbehandling med tiazider och tiazidbesläktade diuretika. Vid manifest diabetes mellitus eller hos patienter som behandlas mot hyperkolesterolemi (med diet enbart eller i kombination med läkemedel) skall Hygropax inte användas primärt vid långtidsbehandling.

Tiaziddiuretika, inklusive Hygropax, förlorar sin diuretiska effekt om kreatininclearance är mindre än 30 ml/min. I sådana fall är ett loopdiuretikum indicerat. Substanser som orsakar en ökning av plasma-renin-aktiviteten (diuretika), ökar den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare. Därför är det viktigt att noga följa dosen om en ACE-hämmare adderas till ett diuretikum.

Choroidal effusion, akut myopi och sekundär trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtom inkluderar akut minskad synskärpa eller ont i ögonen och vanligtvis sker detta inom timmar till veckor efter att behandling påbörjats. Akut obehandlad trångvinkelglaukom kan leda till permanent synbortfall. Primär behandling innebär utsättande av behandling så fort som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan vara nödvändigt om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla trångvinkelglaukom kan inkludera en anamnes av sulfonamid eller penicillinallergi.

En tablett innehåller 40 mg 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

Effekten av klortalidon på läkemedelsmetaboliserande enzym (cytokrom P450) är okänd. Försiktighet ska därför iakttas om klortalidon måste administreras tillsammans med läkemedel som är substrat för cytokrom P450 och som har ett snävt terapeutiskt index.

Flera av de interaktioner som kan ses mellan klortalidon och andra tiazider orsakas av dess effekt på vätske- och elektrolytbalansen. Diuresinducerad hypokalemi kan öka toxiciteten av digitalisglykosider och även risken för arytmier tillsammans med substanser som påverkar QT-intervallet, t ex pimozid och sotalol. Som med andra diuretika kan klortalidon förmodligen öka den neuromuskulära aktiviteten av vissa muskelrelaxerande läkemedel (atrakurium), förmodligen beroende på dess hypokalemiska effekt. Utsöndringen av kalium orsakat av diuretika kan öka i kombination med kortikosteroider, kortikotropin, beta-2-agonister som salbutamol, karbenoxolon, amfotericin B eller reboxetin. Diuretika kan öka effekten av andra antihypertensiva läkemedel, speciellt efter den första dosen av alfablockerare eller ACE-hämmare. Postural hypotension kan öka ytterligare under behandling med diuretika i kombination med samtidigt intag av alkohol, barbiturater eller opiater. Kortikosteroider, NSAID-läkemedel eller karbenoxolon kan minska den diuretiska och antihypertensiva effekten av diuretika. Samtidig tillförsel av vissa icke-steroida antireumatika (t ex indometacin) hos predisponerade patienter har visat sig i individuella fall kunna påverka njurfunktionen.

Eftersom diuretika ökar litiumnivåerna i blodet, skall patienter som genomgår litiumbehandling och samtidig klortalidonbehandling kontrolleras beträffande litiumnivåerna i serum. Vid en litiuminducerad polyuri kan diuretika ha en paradoxal antidiuretisk effekt.

Det kan möjligen vara nödvändigt att justera dosen insulin eller orala antidiabetika.

En tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan öka hjärtrytmstörningar orsakade av digitalis. (se "specialinformation för säker användning").

Allopurinol: Samtidig användning av diuretika kan öka risken för allopurinolinducerade överkänslighetsreaktioner.

Amantadin: Samtidig användning av diuretika kan öka risken för oönskade effekter av amantadin.

Cytostatika (t ex cyklofosfamid, metotrexat): Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ge minskad

utsöndring av cytotoxiska ämnen och ge ökad benmärgsdepression.

Antikolinergika (t ex atropin, biperiden): Biotillgängligheten av tiazidbesläktade diuretika kan öka av antikolinergika, vilket är en konsekvens av minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömning.

Kolestyramin: På grund av den minskade resorption som kolestyramin orsakar, så kan en minskad farmakologisk effekt av tiaziddiuretika befaras.

Vitamin D: Tiaziddiuretika, som kan minska utsöndringen av kalcium, kan tillsammans med vitamin D ge en ökad serumkalciumnivå.

Cyclosporin: Samtidig behandling med diuretika kan öka risken för hyperuricemi och gikt komplikationer.

Kalciumsalter: Ökning av den tubulära återresorptionen av kalcium kan orsaka hyperkalcemi när diuretika av tiazidtyp används samtidigt.

Diazoxid: Tiaziddiuretika kan öka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett begränsat antal graviditeter tyder inte på skadliga effekter av klortalidon på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Andra epidemiologiska data av betydelse saknas. Djurstudier är ofullständiga (se avsnitt 5.3)

I likhet med andra diuretika kan Hygropax reducera blodcirkulationen i placenta. Eftersom Hygropax inte förebygger preeklampsi eller EPH gestos (Edema, Proteinuria, Hypertension) och inte påverkar dessa tillstånd, så är Hygropax kontraindicerat vid behandling av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Användningen av Hygropax på andra indikationer (t ex hjärtbesvär) skall upphöra under graviditeten om det finns alternativ som ger bättre säkerhet.

Amning

Eftersom klortalidon passerar över i modersmjölk skall ammande mödrar undvika att ta Hygropax.

Fertilitet

Inga prekliniska studier har genomförts beträffande fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hygropax har mindre effekt, speciellt i början av behandlingen, på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Definiering av frekvens av biverkningar: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Leukopeni, agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi.

Metabolism och nutrition

Vanliga: Hypokalemi, förhöjd urinsyranivå i serum (hyperurikemi), hyperglykemi, förhöjda serumlipider (vid behandling med höga doser).

Mindre vanliga: Hypomagnesemi, hyponatremi, hyperkalcemi, hypokloremisk alkalos, hypofosfatemi.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel, huvudvärk.

Sällsynta: Parestesi, sömnstörningar, depression.

Ögon

Sällsynta: Dimsyn

Ingen känd frekvens: Choroidal effusion, akut trångvinkelglaukom, akut myopi

Hjärtat

Mindre vanliga: Hjärtrytmstörningar.

Blodkärl

Mindre vanliga: Ortostatisk hypotoni.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: "Respiratory distress syndrome", inklusive lunginflammation och lungödem.

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Anorexi, illamående, kräkningar, kolik, diarré, obstipation.

Sällsynta: Pankreatit.

Lever och gallvägar

Sällsynta: Hepatit, intrahepatisk gallstas.

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Hudutslag, urtikaria, fotosensibilisering.

Mycket sällsynta: Vaskuliter, purpura, toxisk epidermal nekros.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Njursvikt, interstitiell nefrit.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Impotens.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Vanliga: Svaghet, trötthet.

Sällsynta: Anafylaktisk reaktion, feber.

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 rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom

Som ett resultat av överdosering kan följande symptom uppträda: yrsel, illamående, trötthet, hypovolemi, hypotoni och störningar i hjärtrytmen samt muskelspasm beroende på elektrolytstörningar.

Behandling

Framkalla kräkningar, genomför magpumpning och tillför aktivt kol. Om nödvändigt, ge intravenös vätska och elektrolytersättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diuretika, tiazidbesläktade diuretika och sulfonamider, ATC-kod C03BA04

Verkningsmekanism

Klortalidon, den aktiva ingrediensen i Hygropax, är ett bensotiadiazin (tiazid)-besläktat diuretikum med en lång verkningsstid.

Tiazider och tiazidbesläktade diuretika verkar primärt vid distala njurtubuli (startområde vid distala kapseln), genom att inhibera återresorptionen av NaCl (genom en antagonistisk effekt på samtransporten av Na⁺ och Cl⁻) samt att de förstärker återabsorptionen av Ca⁺⁺ (genom en okänd mekanism). Genom detta så ökar Na⁺ och vatten i den kortikala delen av njurtubuli och/eller det ökande flödet leder till en ökad sekretion och utsöndring av K⁺ och H⁺.

Farmakodynamisk effekt

Diures inträffar hos patienter med normal njurfunktion redan vid en dos på 12,5 mg. Den erhållna elimineringen av natrium och klorid via urinen och den något mindre uttalade ökningen av kaliumeliminering via urinen är dosberoende och förekommer hos friska personer och patienter med ödem. Den diuretiska effekten inträffar efter 2-3 timmar, med ett maximum efter 4-24 timmar, och kan vara upp till 2-3 dagar. Initialt så orsakar tiaziddiures en minskning av plasmavolymen, hjärtminutvolymen samt en minskning av det systemiska blodtrycket. Renin-angiotensin-aldosteron-systemet är möjligen aktiverat.

Klinisk effekt och säkerhet

Hos hypertoniker har klortalidon en måttligt blodtryckssänkande effekt. Vid fortsatt behandling bibehålls den blodtryckssänkande effekten, förmodligen beroende på en minskning av det perifera motståndet; hjärtminutvolymen återgår till värdet före behandlingen, plasmavolymen fortsätter att vara något minskad och plasma-reninaktiviteten kan öka.

Vid kronisk behandling är den antihypertensiva effekten dosberoende inom en dosintervall på 12,5-50 mg per dag. En ökning av dosen till över 50 mg/dag leder till ökade metaboliska komplikationer och sällan till något terapeutiskt värde.

Vid monoterapi ger Hygropax – liksom andra diuretika – effekt hos ca 50% av patienterna med lätt till måttligt förhöjt blodtryck. Det har visat sig att äldre patienter svarar särskilt bra på tiazidbehandling som primärbehandling. Kombination med andra antihypertensiva läkemedel ökar den blodtryckssänkande effekten. Genom detta kan ytterligare blodtryckssänkande effekt uppnås hos en större del av de patienter som inte svarar adekvat på singelterapi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Olika tablettformuleringar av klortalidon kan ha olika biotillgänglighet. Den absoluta biotillgängligheten för Hygropax tabletter är inte känd.

Det är inte känt om samtidigt födointag påverkar biotillgängligheten av klortalidon. För den enskilde patienten bör därför födointaget standardiseras med avseende på samtidigt födointag.

Distribution

Maximala serumnivåer uppnås 8-12 timmar efter intag. Halveringstiden ändras inte vid kronisk administrering. Klortalidon förekommer i sin fria form i endast liten omfattning i blodet, eftersom det till stor del ackumuleras i erythrocyter och binds till plasmaproteiner. Eftersom klortalidon till stor del är bundet och har en hög affinitet till karbonanhydras i erythrocyterna, så återfinns endast 1,4% klortalidon i plasma vid steady-state efter en dosering på 50mg/dag. In vitro är klortalidon bundet till ca 76% till

protein, mestadels albumin. Klortalidon passerar placentabarriären och går över till modersmjölk. Om en moder behandlas med 50 mg klortalidon per dag före och efter födseln, så är koncentrationen i fostrets blod ca 15% av det värde som kan uppmätas i modersmjölken. I fostervatten och i moderns mjölk är koncentrationen ca 4% av den koncentration som återfinns i moderns blod.

Metabolism

Större delen av det klortalidon som absorberats utsöndras via njurarna med en genomsnittlig plasmaclearance på 60 ml/min. Metabolism och elimination via lever och gallvägar spelar en mindre roll. Upp till 70% av klortalidon utsöndras inom 120 timmar via urin och faeces, huvudsakligen i oförändrad form.

Eliminering

Klortalidon elimineras från helblod och plasma med en halveringstid på i genomsnitt 50 timmar.

Kinetik hos speciella patientgrupper:

Då klortalidon i hög grad elimineras via njurarna, kan en högre exponering förväntas vid nedsatt njurfunktion.

Elimineringen av klortalidon tar längre tid hos äldre personer än hos unga, friska personer. Därför skall äldre patienter som behandlas med klortalidon övervakas noggrant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Klortalidon har en låg akut toxicitet. Uppgifter om toxicitet vid upprepad dosering liksom carcinogenicitet saknas.

Kraven på genotoxicitetsstudier är inte uppfyllda men de kliniska data är tillräckliga för att överbrygga dessa brister.

Äldre reproduktionsstudier på möss, råttor, hamstrar och kaniner med doser upp till 420 gånger den terapeutiska dosen hos människa visade inga embryotoxiska eller teratogena effekter på foster. Dessa studier uppfyller emellertid inte dagens krav och bedöms som inkonklusiva.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Potatisstärkelse
Kolloidal kiseloxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-aluminiumblister innehållande 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abboxia AB
Box 50
431 21 Mölndal

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42664

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-07-12

Datum för den senaste förnyelsen: 2017-07-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-10-09