

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Sparkal 5 mg/50 mg tablett

Sparkal Mite 2,5 mg/25 mg tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller:

Sparkal: amiloridhydroklorid 5 mg och hydroklortiazid 50 mg
Hjälpämnen med känd effekt:
Laktosmonohydrat 80 mg, vetestärkelse 83 mg

Sparkal Mite: amiloridhydroklorid 2,5 mg och hydroklortiazid 25 mg
Hjälpämnen med känd effekt:
Laktosmonohydrat 40 mg, vetestärkelse 41,5 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Sparkal: En blekgul, rund, flat tablett med skåra, kodad EV 7 på ena sidan och GEA på den andra. Diameter: 8,5 mm.

Sparkal Mite: En blekgul, rund, flat tablett med skåra, kodad EZ 3 på ena sidan och GEA på den andra. Diameter: 7 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kardiellt betingade ödem, levercirros med ascites samt vid hypertoni där kaliumbrist kan förväntas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Kardiellt betingade ödem: Initialt ges 1 tablett Sparkal dagligen.

Vid behov kan dosen ökas men mer än 2 tabletter Sparkal per dag bör ej ges. Den optimala dosen bestäms av det diuretiska svaret samt serumkaliumnivån. Så snart diuresen kommit igång bör dosminskning prövas för underhållsbehandling, vilken kan ske intermittent.

Hypertoni: 1 tablett Sparkal Mite dagligen. Vid otillräcklig effekt kan dosen höjas till 1 tablett Sparkal dagligen (2 tabletter Sparkal Mite). Lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas. I kombination med andra blodtryckssänkande medel måste doseringen av desamma reduceras för undvikande av ett alltför kraftigt blodtrycksfall.

Levercirros med ascites: Initialdosen bör hållas låg (1 tablett Sparkal dagligen).

Vid behov kan dosen gradvis ökas tills effektiv diures uppnåtts. Dosen bör ej överskrida 2 tabletter Sparkal per dag. Underhållsdosen kan vara lägre än den dos som erfordras för att initiera diuresen; dosminskning bör därför prövas så snart patientens vikt stabiliserats. Successiv viktninskning är speciellt önskvärt hos cirrotiska patienter för att minska eventuella biverkningar förenade med diuretikaterapi.

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 tiazider, amilorid samt närstående sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (allvarlig progredierande njursjukdom, akut njursvikt eller njurinsufficiens med oliguri eller anuri; Precoma i samband med levercirros).
- Hyperkalemi (S-Kalium > 5,5 mmol/l).
- Samtidig tillförsel av annat kaliumsparande medel eller kaliumsupplement.
- Manifest gikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperkalemi

Försiktighet bör iaktas vid tillstånd där risk för hyperkalemi kan föreligga såsom hos äldre, vid nedsatt njurfunktion och respiratorisk eller metabolisk acidosis, t.ex. vid diabetes. Hos patienter med förhöjt S-kreatinin (>130 µmol/l) eller S-Urea (>10 mmol/l) kontrolleras serumelektrolyter och njurfunktion ofta och noggrant.

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

Varken kaliumtillskott eller kaliumrik kost ska användas tillsammans med amilorid/hydroklortiazid förutom under noggrann övervakning vid allvarlig och/eller refraktär hypokalemi. Om hyperkalemi inträffar ska Sparkal utsättas.

Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen ska övervakas eftersom användning av amilorid/hydroklortiazid vid nedsatt njurfunktion kan leda till snabb utveckling av hyperkalemi. Tiaziddiuretika blir verkningslösa om kreatininclearance sjunker under 30 ml/min.

Uremi kan utlösas eller förvärras vid användning av hydroklortiazid. Om förvärrad uremi och oliguri utvecklas under behandling av en njursjukdom ska användningen av amilorid/hydroklortiazid avbrytas.

Elektrolytrubbningar

Det är särskilt viktigt att kontrollera elektrolytnivån i serum och urin om patienten drabbas av omfattande kräkningar eller tillförs vätska parenteralt. Varningssignaler eller symtom på vätske- eller elektrolytrubbningar kan vara muntorrhet, törst, svaghet, letargi, dåsighet, rastlöshet, kramper, förvirring, muskelsmärter eller -kramper, muskeltrötthet, hypotoni, oliguri, takykardi och gastrointestinala besvär som illamående och kräkningar.

Hypokalemi kan utvecklas, särskilt som en följd av kraftig diures, efter långtidsbehandling eller vid allvarlig cirros. Den kaliumsparande effekten av amilorid kan vara speciellt viktig för digitaliserade patienter hos vilka kaliumförlust kan utlösa digitalisintoxikation med potentiell risk för allvarliga hjärtarytmier.

Diuretikainducerad hyponatremi är vanligen mild och asymtomatisk. Den kan utvecklas till allvarlig och symtomatisk hos ett fåtal patienter som då måste få lämplig behandling omedelbart.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium via urinen. Tiazider kan orsaka en tillfällig och liten ökning av serumkalcium även utan kända störningar i kalciummetabolismen.

Särskild försiktighet ska iakttas hos äldre patienter eftersom de är känsliga för elektrolytrubbningar.

Leversjukdom

Försiktighet bör iakttas vid nedsatt leverfunktion eller progredierande leversjukdom, eftersom mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa koma.

Metabolism

Hyperurikemi kan uppstå, och gikt kan utlösas eller förvärras, hos vissa patienter som får tiazider. Tiazider kan försämra glukostoleransen. Diabetes mellitus kan utlösas eller förvärras av behandling med amilorid/hydroklortiazid. Dosjustering av antidiabetika, däribland insulin, kan vara nödvändig. Behandlingen ska avbrytas minst tre dagar innan ett glukostoleranstest görs.

Höjda kolesterol- och triglyceridvärden kan ha samband med behandling med tiaziddiuretika.

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 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 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 HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Andra reaktioner

Risken att tiazider aktiverar eller förvärrar systemisk lupus erythematosus bör beaktas.

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Hydroklortiazid är en sulfonamid. 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. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Den primära åtgärden är att avsluta hydroklortiazidbehandlingen så snabbt 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.

Eftersom tiazider kan påverka kalciummetabolismen kan amilorid/hydroklortiazid interferera med tester av bisköldkörtelfunktionen. Tiazider kan minska koncentrationen av proteinbundet jod i serum utan tecken på rubbning i tyreoidaeafunktionen. Behandlingen ska avbrytas innan tester av bisköldkörtelfunktionen utförs. Det arteriella svaret på noradrenalin kan minska, men inte tillräckligt för att utesluta pressoreffekt vid behandling. Svaret på tubokurarin kan öka.

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 Sparkal/Sparkal 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.

Tabletten innehåller vetestärkelse

Detta läkemedel innehåller endast mycket låga halter av gluten (från vetestärkelse). Det är mycket osannolikt att det ger problem om patienten har glutenintolerans (celiaki).

En tablett Sparkal innehåller inte mer än 8,3 mikrogram gluten och en tablett Sparkal Mite innehåller inte mer än 4,2 mikrogram gluten.

Om patienten är allergisk mot vete (annan sjukdom än glutenintolerans) ska patienten inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombination med Sparkal/Sparkal Mite bör undvikas:

Kalium:

Risk för hyperkalemi.

Följande kombinationer med Sparkal/Sparkal Mite kan kräva dosanpassning:

Digitalisglykosider:

Inducerad hypokalemi kan förstärka digitaliseffekten (intoxikationsrisk).

Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID:

Antiflogistika av NSAID-typ (indometacin, propionsyraderivat) inklusive selektiva cyclooxygenas 2 hämmare (COX-2-hämmare) har visat sig 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 avseende diklofenak och i en annan avseende

aceklofenak och bendroflumetazid har ingen sådan interaktion kunnat påvisas. Kliniska observationer talar för att risken för sjukhusvård är fördubblad hos patienter som behandlas med NSAID och diuretika jämfört med dem som endast får diuretika.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (till exempel äldre patienter eller patienter med volymförlust, däribland sådana som behandlas med diuretika) som behandlas med icke-steroida antiinflammatoriska medel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, kan samtidig administrering av angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare leda till ytterligare försämrad njurfunktion, till exempel möjlig akut njursvikt. Sådana effekter är normalt reversibla. Kombinationen ska således administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Samtidig administrering av NSAID och kaliumsparande medel, däribland amiloridhydroklorid, kan orsaka hyperkalemi, framför allt hos äldre patienter. När amiloridhydroklorid används samtidigt med NSAID ska därför kaliumnivåerna i serum övervakas noggrant.

Kolestipol och kolestyramin:

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av jonbytarresiner, som binder hydroklortiazid. I en studie på sex friska män minskade absorptionen av hydroklortiazid från magtarmkanalen med 85 % efter administrering av kolestyramin och med 43 % efter samtidig administrering av kolestipol. Medlen bör ges med flera timmars mellanrum.

Litium:

Litium bör normalt inte ges tillsammans med diuretika. Tiazider minskar njurutsöndringen av litium, vilket kan medföra stigande plasmahalt vid oförändrad litiumdosering. En aktuell studie talar för att loopdiuretika (furosemid) har ringa sådan effekt. Se forskrivningsinformationen för litiumpreparat innan sådana preparat används.

Sotalol:

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

Risken för hyperkalemi kan öka när amilorid ges samtidigt med ACE-hämmare (speciellt hos njurinsufficianta patienter). Vid samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH kan hypokalemi uppstå. Hydroklortiazid kan åstadkomma att det arteriella svaret på epinefrin kan minska men inte tillräckligt för att utesluta pressoreffekt vid behandling. Tiazider kan försämra glukostoleransen, varför dosanpassning av diabetesmedel inklusive insulin kan krävas. Samtidigt intag av alkohol, barbiturater eller narkosmedel kan förvärra hypotoni.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

Det finns inga studier om administrering av amilorid/hydroklortiazid under 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 fetoplacentära 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 försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Sparkal eller Sparkal 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 Sparkal eller Sparkal Mite under amning rekommenderas inte. Om Sparkal eller Sparkal Mite används under amning ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I enstaka fall kan patienter uppleva svaghet, trötthet, yrsel, stupor och vertigo. Om någon av dessa effekter uppstår ska patienten uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vanligast förekommande är huvudvärk (8 %) samt illamående/aptitlöshet, svaghet, hudutslag och yrsel (samtliga ca 3 %). Förändringar i elektrolytbalansen är dosrelaterade och ses oftast hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion.

Frekvensen på biverkningarna klassificeras enligt följande:

- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Ingen känd frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data

Följande biverkningar har rapporterats med amilorid/hydroklortiazid:

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
Blodet och lymfsystemet Sällsynta	Trombocytopeni, hemolytisk anemi, agranulocytos, aplastisk anemi
Metabolism och nutrition Vanliga	Hyperglykemi, hyperurikemi
Mindre vanliga	Dehydrering, gikt, hyponatremi
Sällsynta	Förhöjda nivåer av kalium i plasma (över 5,5 mmol/l), elektrolytrubbningar, dehydrering
Psykiska störningar	

Mindre vanliga	Sömnrubbingar, nervositet, depression, mental förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Parestesier
Sällsynta	Stupor
Ögon	
Mindre vanliga	Synstörningar
Ingen känd frekvens	Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Vanliga	Arytmi
Mindre vanliga	Takykardi, angina pectoris
Blodkärl	
Mindre vanliga	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné
Mindre vanliga	Nästäppa
Sällsynta	Hosta
Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, diarré, buksmärtor
Mindre vanliga	Magtarmstörningar såsom dålig smak i munnen, kräkningar, mättnadskänsla, obstipation, flatulens, hicka, törst, dyspepsi
Sällsynta	Mag-tarmblödning
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Gulsot (gallstas)
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Exantem, klåda
Sällsynta	Rodnad, fotosensibilisering, vaskulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Värk i extremiteterna
Mindre vanliga	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Nokturi, dysuri, inkontinens
Sällsynta	Försämrad njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	

Vanliga	Svaghet, trötthet, aptitlöshet, yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga	Ledvärk, bröst- och ryggsmärtor, impotens
Sällsynta	Synkopé, anafylaktisk reaktion

Hypokalemi kan uppstå vid massiv diures, vid svår levercirros eller under samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH.

Kolhydratmetabolismen kan påverkas i hyperglykemisk riktning hos diabetiker eller prediabetiker. Hyperurikemi kan hos predisponerade patienter utlösa ett giktanfall.

Hyperkalemi och dödsfall har rapporterats hos en patient med dåligt kontrollerad diabetes efter två intravenösa glukostoleranstester, varför dylika tester inte bör göras på patienter som behandlas med Sparkal.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet:

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

Amilorid: 150 mg till vuxen gav inga symtom.

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

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Rehydrering, justering av elektrolyt- och syra-basbalans. Kontinuerlig EKG-övervakning vid kraftig dehydrering/elektrolytrubbning. Övrig symtomatisk terapi.

Halveringstiden för hydroklortiazid i plasma är 5,6 timmar med efterföljande längre terminal halveringstid. Halveringstiden för amilorid i plasma är cirka sex timmar.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakodynamisk grupp: Tiazider samt kaliumsparande diuretika

ATC-kod: C03EA01

Sparkal och Sparkal Mite är diuretikum och blodtryckssänkande medel, som förenar den natriuretiska effekten hos hydroklortiazid med den kaliumsparande egenskapen hos amilorid. Sparkal Mite innehåller halva mängden aktiva beståndsdelar jämfört med Sparkal. Den milda diuretiska och antihypertensiva effekten hos amilorid är additiv till den natriuretiska, diuretiska och antihypertensiva verkan hos hydroklortiazid medan kaliumförlusten reduceras och sannolikheten av en rubbning i syra-basbalansen, såsom metabolisk alkalos, minskas. Vanligen bibehålls 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. Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum och blodtryckssänkande medel, som interfererar med återresorptionen av elektrolyter i proximala och distala delen av njurtubuli. Hydroklortiazid ökar utsöndringen av natrium- och kloridjoner i stort sett ekvivalenta mängder. Natriuresen orsakar en sekundär förlust av kalium, bikarbonat och magnesium. Kalcium och ammoniumutsöndringen minskar. Diuresen startar inom 2 timmar efter tillförsel, når sitt maximum efter omkring 4 timmar och varar i 6–12 timmar.

Den antihypertensiva verkningsmekanismen är komplex och inte i detalj klarlagd. Initialt ses en sänkning av plasmavolymen som i sin tur ger en sänkning av hjärtminutvolymen och därmed blodtrycksfall. Den blodtryckssänkande effekten synes även kunna tillskrivas elektrolytberoende mekanismer och/eller effekter på renin/angiotensin/aldosteronsystemet. Tiaziderna har också en direkt relaxerande effekt på glatt kärlmuskulatur. Härvid åstadkommes en viss reduktion av natriuminnehållet i kärlväggarna och detta medför en minskad känslighet för det noradrenalin, som frisätts vid vasokonstriktornervterminalerna. Dos-effektkurvan är vanligen flack vid doser överstigande 50 mg per dag. Fastän hydroklortiazid övervägande är ett saluretikum har in vitro-studier påvisat en karbanhydrashämmande effekt, som tycks vara relativt specifik för mekanismen i njurtubuli. Hydroklortiazid påverkar inte ett normalt blodtryck.

Amilorid är ett kaliumsparande medel med mild natriuretisk, diuretisk och blodtryckssänkande effekt. Kemiskt sett utgör amilorid ett pyrazinkarboxylguanidinderivat - en förening som inte uppvisar släktskap med andra diuretika eller antikaliuretiska medel. Vid samtidig behandling med andra diuretika ger amilorid en additiv diuretisk och blodtryckssänkande effekt. Amilorid används huvudsakligen för att bevara kaliumnivån hos patienter som behandlas med diuretika och hos vilka en alltför kraftig kaliumförlust inträffar eller kan förväntas.

Amilorid har ringa eller ingen effekt på glomerulusfiltrationshastigheten och njurgenomblödningen och ackumuleras inte i kroppen. Någon säkerställd effekt på kolhydrat- och urinsyrametabolismen har inte observerats.

Amilorid ingriper i den mekanism i distala tubuli, där natrium-kaliumutbytet sker. En ökad Na^+ -utsöndring och minskad K^+ - och H^+ -utsöndring erhålles oberoende av närvaro eller frånvaro av aldosteron. Na^+ -utsöndringen ökar måttligt, medan Cl^- -utsöndringen kan förbli oförändrad eller långsamt öka vid fortsatt terapi. Denna effekt kan minska risken för den hypokloremiska alkalos, som uppträder med vissa saluretika.

Diuresen startar vanligen inom 2 timmar efter tillförsel. Effekten på elektrolytutsöndringen är som störst efter 6–10 timmar och varar ungefär 1 dygn. Flertalet patienter svarar under första

behandlingsdagen. Emellertid kan det dröja flera dagar innan maximal terapeutisk effekt uppnås.

Sparkal 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. Sparkal kan användas ensamt eller som tillägg till andra blodtryckssänkande medel, t.ex. betareceptorblockerare. Sparkal kan potentiera 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 enjusterad 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-responssamband 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 egenskaper

Den biologiska tillgängligheten för hydroklortiazid är 60–80 %. Samtidigt intag av föda ökar absorptionen något (ca 15 %). Tillgängligheten synes kunna försämrats vid uttalade ödem i samband med hjärtinsufficiens. Clearance 4,9 ml/min/kg. 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.

Absorptionen av amilorid är i genomsnitt ca 50 %. Absorptionen minskar ca 30 % vid samtidigt intag av föda. Amilorid binds inte i nämnvärd grad till plasmaproteiner. Den skenbara distributionsvolymen är ca 350 l per 1,73 m² kroppsytta. Clearance 5–10 ml/min/kg. Halveringstiden i plasma är 6–10 timmar. Amilorid utsöndras oförändrat i urinen. Vid nedsatt leverfunktion ökar den biologiska halveringstiden varför dosen bör minskas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, magnesiumstearat, gelatin, talk, vetestärkelse.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyetylen tablettburk

Förpackningsstorlekar: 30, 100 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10403 (Sparkal)

10404 (Sparkal Mite)

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1986-06-13 / 2010-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-01-07