FASS

Amiloferm® mite

Nordic Drugs

Tablett 2,5 mg/25 mg

(ljust orange, fläckig, rund, kupad, skåra på ena sidan, Ø 7 mm)

Hydroklortiazid och kaliumsparande medel

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Amilorid

Hydroklortiazid

ATC-kod:

C03EA01

Läkemedel från Nordic Drugs omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

Texten nedan gäller för:

Amiloferm® tablett 5 mg/50 mg;

Amiloferm® mite tablett 2,5 mg/25 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-07-10

Indikationer

Kardiellt betingade ödem. Levercirrhos med ascites. Hypertoni där kaliumbrist kan förväntas.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, tiazider, samt närstående sulfonamider eller mot något hjälpämne. Hyperkalemi (S-kalium >5,5 mmol/l). Samtidig tillförsel av annat kaliumsparande medel eller kaliumsupplement. Anuri, akut njur insufficiens och svår tilltagande försämring av njurfunktionen, se under Varningar och försiktighet. Starkt nedsatt leverfunktion. Manifest gikt.

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 A MILOFERM 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 viktminskning är speciellt önskvärt 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.
Behandlingskontroll: Serumelektrolyter och njurfunktion ska kontrolleras regelbundet och tecken på leverpåverkan upp märksammas.
Vid nedsatt njurfunktion bör serumkalium och serumkreatinin regel bundet kontrolleras, då risk för hyperkalemi kan föreligga.

Varningar och försiktighet

Vid tillstånd där risk för hyperkalemi kan föreligga, såsom nedsatt njurfunktion och respiratorisk eller metabolisk acidos t ex vid diabetes. Hos patienter med förhöjt S-kreatinin (>130 mikromol/l) eller S-urea (>10 mmol/l), kontrolleras serumelektrolyter och njur funktion 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 nog grann 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 digitalis intoxikation med potentiell risk för allvarliga hjärtarytmier.

AMILOFERM och 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 hydroklorotiazid (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 Biverkningar).

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.

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

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 digitalis effekten (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 prostaglandin syntesen. 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 6 friska män minskade 24-timmars utsöndringen 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.
Sotalol: Hypokalemi vid tiazidterapi anses öka risken för sotalol utlöst arytmi (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 hypo kalemi 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.

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 försämrad 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.

Trafik

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

Biverkningar

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

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	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			Trombocytopeni Hemolytisk anemi Agranulocytos Aplastisk anemi	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Parestesier	Synkope Stupor	

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Ögon		Synstörningar		choroidal effusion, akut trångvinkel-glaukom, akut myopi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné	Hicka Nästäppa	Hosta	
Magtarmkanalen	Illamående Diarré Buksmärtor	Mag-tarmstörningar såsom dålig smak i munnen, kräkningar, mättnadskänsla, obstipation, flatulens, törst och dyspepsi	Mag-tarmblödning	
		Dehydrering Nokturi	Försämrad njurfunktion Njursvikt	

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Njurar och urinvägar		Dysuri Inkontinens	Interstitiell nefrit	
Hud och subkutan vävnad	Exantem Klåda		Fotosensibilisering	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Värk i extremiteterna	Muskelkramper Ledvärk Bröst- och ryggsmärtor		
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi hos diabetiker Hyperurikemi	Gikt Elektrolytrubbningar inkl hyponatremi (även symtomatisk)		
Blodkärl		Ortostatisk hypotension	Rodnad Vaskulit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Svaghet Trötthet Aptitlöshet		Svettning	

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion	
Lever och gallvägar			Gulsot (gallstas)	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Impotens		
Psykiska störningar		Sömnrubbningar 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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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), acidos, blodtrycksfall, gastrointestinala besvär.
Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Kontroll och justering av elektrolyt- och syrabasbalans. Övrig symtomatisk behandling.

Farmakodynamik

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 A MILOFERM. 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 sannolik heten 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 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 (≥ 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-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 (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetik

Hydroklortiazid: Biologiska tillgängligheten av hydroklortiazid är 60-80%. Samtidigt intag av föda ökar absorptionen något (ca 15%). Tillgängligheten synes kunna försämras 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 elektrolyt utsöndringen 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 plasma proteiner. Den skenbara distributionsvolymen är ca 350 liter per 1,73 m^2 kroppsyta. Halveringstiden i plasma är 6-10 timmar. Amilorid utsöndras oförändrat i urinen.

Innehåll

AMILOFERM: *1 tablett innehåller*: Amiloridhydroklorid 5 mg, hydroklor tiazid 50 mg, laktosmonohydrat 92,4 mg, majsstärkelse, mikro kristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, talk, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, färgämnen (gul järnoxid E 172, röd järnoxid
E 172).
AMILOFERM MITE: *1 tablett innehåller*: Amiloridhydroklorid 2,5 mg, hydroklortiazid 25 mg, laktosmonohydrat 46,2 mg, majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, talk, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, färgämnen (gul järnoxid E 172, röd järnoxid
E 172).

Hållbarhet, förvaring och hantering

5 år.

Förpackningsinformation

AMILOFERM®

Tablett 5 mg/50 mg (ljust orange, fläckig, rund, kupad, skåra på ena sidan, Ø 9 mm)
100 x 1 styck blister, 109:11, F

AMILOFERM® MITE

Tablett 2,5 mg/25 mg (ljust orange, fläckig, rund, kupad, skåra på ena sidan, Ø 7 mm)
100 x 1 styck blister, 112:42, F