

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Moduretic® 5 mg/50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 3,8 mg amilorida, kar ustreza 5 mg amiloridijevega klorida , MSD in 50 mg hidroklorotiazida.

Zdravilo vsebuje 67,45 mg laktoze,
Zdravilo vsebuje 0,158 mg barvila oranžno rumeno S (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Tablete so svetlo oranžne, romboidne, bikonveksne.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Moduretic je namenjeno za zdravljenje bolnikov, pri katerih obstaja sum na preveliko izločanje kalija oz. le-tega pričakujemo. Kombinacija amiloridijevega klorida in hidroklorotiazida v zdravilu Moduretic zmanjšuje možnost čezmernega izločanja kalija pri bolnikih v daljših obdobjih močne diureze. Zdravilo Moduretic je zaradi vsebnosti amiloridijevega klorida, ki zavira izgubo kalija, še posebej primeren za bolnike, pri katerih je ohranjanje ravnotežja kalija v organizmu izjemno pomembno.

Zdravilo Moduretic lahko uporabljamo kot edino zdravilo ali kot dodatno z drugimi antihipertenzivi pri zdravljenju:

- hipertenzije
- edemov srčnega izvora
- jetrne ciroze z ascitesom in edemom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Moduretic je treba zaužiti s kozarcem vode.

Hipertenzija

Običajen dnevni odmerek zdravila je ena tableta enkrat na dan.

Tablet se ne sme deliti. V primeru, ko zadoščajo nižji odmerki, je treba predpisati ustrezno zdravilo manjše jakosti.

Edem srčnega izvora

Začetni odmerek je ena tableta na dan. Po potrebi se ga lahko zveča, vendar ne sme biti večji kot dve tableti na dan. Optimalni odmerek se določi na podlagi diureznega učinka in serumske koncentracije kalija. Po vzpostavitvi začetne diureze se poskuša z zmanjšanim odmerkom preiti na vzdrževalni odmerek, ki je pogosto manjši od začetnega. Vzdrževalno zdravljenje je lahko tudi intermitentno.

Jetrna ciroza z ascitesom

Začetni odmerek je ena tableta na dan. Po potrebi se ga lahko tudi zveča (dokler se ne doseže učinkovite diureze), vendar ne sme biti večji kot dve tableti na dan. Vzdrževalni odmerki so lahko manjši od odmerkov, potrebnih, da sprožimo diurezo, zato pri bolniku poskusite zmanjšati dnevni odmerek, ko se mu telesna masa ustali. Ko se bolnikova telesna masa ustali, se ga začne postopno zmanjševati. Postopno zmanjšanje telesne mase pri teh bolnikih je zaželeno, ker se s tem zmanjša verjetnost pojava neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z diuretiki (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali starejši bolniki

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in starejših bolnikih je potrebna previdnost pri jemanju (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri otrocih

Učinkovitost in varnost zdravila Moduretic pri otrocih še nista dovolj raziskani. Uporaba zdravila Moduretic pri otrocih ni priporočena.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov.

- hiperkaliemija (plazemska koncentracija kalija je večja od 5,5 mEq/l)
- hkratno zdravljenje z zdravili, ki zadržujejo kalij, ali pa ga vsebujejo (gl. tudi Posebna opozorila in previdnostne ukrepe)
- ledvična insuficienca (anurija, akutna ledvična insuficienca, huda napredujoča ledvična bolezen, diabetične nefropatija) (gl. tudi Posebna opozorila in previdnostne ukrepe)
- preobčutljivost za katerokoli sestavino zdravila, sulfonamide ali druga zdravila, ki so derivati sulfonamidov
- Addisonova bolezen

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

Hiperkaliemijo (serumska koncentracija kalija > 5,5 mEq/l) so opazili pri bolnikih, ki so prejeli bodisi sam amiloridjev klorid bodisi amiloridjev klorid sočasno z drugimi

diuretiki. Hiperkaliemijo so opažali še posebej pri starejših in hospitaliziranih bolnikih z jetrno cirozo ali edemom srčnega izvora, ki imajo motnje pri delovanju ledvic, pri hudo bolnih in pri tistih na intenzivni diuretični terapiji. Te bolnike morate skrbno nadzorovati, da ugotovite morebitne klinične, laboratorijske in elektrokardiografske (EKG) znake hiperkaliemije. V tej skupini bolnikov je bilo nekaj smrtnih primerov. Zdravila, ki vsebujejo kalijeve nadomestke, ali dieta, bogata s kalijem, med zdravljenjem z zdravilom Moduretic niso primerni. Izjema so le hudi in/ali refraktarni primeri hipokaliemije. Kadar uporabljamo kalijeve nadomestke, je treba skrbno kontrolirati serumske koncentracije kalija.

Zdravljenje hiperkaliemije

Kadar se med zdravljenjem z zdravilom Moduretic pojavi hiperkaliemija, je treba zdravljenje takoj ustaviti in po potrebi sprejeti ukrepe za zmanjšanje plazemske koncentracije kalija.

Zmanjšano delovanje ledvic

Tiazidni diuretiki so neučinkoviti, kadar je vrednost očistka kreatinina manjša od 0,5 ml/s (30 ml/min).

Zdravilo je treba dajati posebej previdno bolnikom, pri katerih je serumska koncentracija kreatinina večja od 1,5 mg/100 ml, koncentracija sečnine v krvi večja od 60 mg/100 ml, in diabetikom. Sočasno je treba pogosto določati serumsko koncentracijo elektrolitov in spremljati delovanje ledvic. Antikaliuretik pri bolnikih z ledvično insuficienco še zvečuje zastajanje kalija, zato se lahko hitro pojavi hiperkaliemija.

Elektrolitsko neravnotežje

Verjetnost pojava elektrolitskega neravnotežja je pri zdravljenju z zdravilom Moduretic sicer majhna, vendar je treba biti kljub temu pozoren na morebiten pojav znakov tekočinskega in elektrolitskega neravnotežja: t.j. hiponatriemijo, hipokloremijsko alkalozo, hipokaliemijo in hipomagneziemijo. Koncentracije elektrolitov v serumu in seču je treba še posebej nujno ugotoviti pri bolnikih, ki zelo bruhaajo in tistih, ki so dobili tekočine parenteralno. Opozorilni znaki ali simptomi tekočinskega in elektrolitskega neravnotežja so: suha usta, žeja, slabotnost, zaspanost, nespečnost, nemirnost, epileptiformni napadi, zmedenost, bolečine v mišicah, mišični krči in utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija, prebavne motnje (navzea, bruhanje).

Hidroklorotiazid - kot vsak drug učinkovit diuretik - lahko povzroči hipokaliemijo, še zlasti, kadar je diureza izrazita, po dolgotrajnejšem zdravljenju ali pri hudi cirozi. Hipokaliemija lahko zveča občutljivost in odziv srca na toksične učinke digitalisa (npr. zveča se vzdražnost prekata).

Hiponatriemija, ki jo povzročijo diuretiki, je ponavadi blaga in asimptomatska. Pri nekaterih bolnikih pa lahko postane huda in simptomatska. V takem primeru je potrebno takojšnje in ustrezno zdravljenje.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urinu. Povzročijo lahko tudi intermitentno in zmerno zvečanje serumske koncentracije kalcija brez znakov motenj njegove presnove. Pred opravljanjem testov za ugotavljanje delovanja obščitnic je treba prenehati zdravljenje s tiazidi.

Azotemija

Po uporabi hidroklorotiazida se lahko pojavi ali zveča azotemija. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic lahko nastopijo kumulativni učinki zdravila. Kadar se med zdravljenjem ledvične bolezni pojavita zvečana koncentracija sečnine v krvi in oligurija, je treba uporabo diuretika ustaviti.

Jetrne bolezni

Tiazide je treba previdno uporabljati pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ali napredujočo jetrno boleznijo, kajti že manjše spremembe tekočinsko-elektrolitskega ravnotežja lahko sprožijo jetrno komo.

Presnova

Pri nekaterih bolnikih, ki dobivajo tiazide, se lahko pojavita hiperurikemija ali protin. Tiazidni diuretiki lahko poslabšajo toleranco za glukozo. Zato je treba zdravilo Moduretic odtegniti najmanj tri dni pred testi za ugotavljanje tolerance za glukozo. Diabetikom je včasih treba prilagoditi odmerek antidiabetesnih zdravil (tudi insulina). Pri sladkornih bolnikih in pri tistih, ki to utegnejo biti, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Moduretic preveriti delovanje ledvic in tako čimbolj zmanjšati možnost pojava hiperkaliemije.

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zviša raven holesterola in trigliceridov.

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju hudo bolnih, pri katerih se lahko pojavita respiratorna ali metabolna acidoza, npr. pri ljudeh s srčno-pljučno boleznijo ali neurejenim diabetesom. Spremembe acido-baznega ravnotežja vplivajo na ravnovesje med znotraj- in zunajcelično koncentracijo kalija, napredovanje acidoze pa lahko povzroči hitro zvišanje njegove serumske ravni.

Preobčutljivostne reakcije

Zdravljenje s tiazidi lahko sproži prvi ali ponoven izbruh sistemskega eritematoznega lupusa.

Otroci

Učinkovitost in varnost zdravila Moduretic pri otrocih še nista dovolj raziskani. Uporaba zdravila Moduretic pri otrocih ni priporočena.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Moduretic

Ena tableta vsebuje 67,45 mg laktoze. Z vsakim odmerkom vzamete 67,45 mg laktoze, če jemljete zdravilo v skladu z navodilom za odmerjanje. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/ galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo vsebuje oranžno rumeno S (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Litij – Uporaba litija med zdravljenjem z diuretiki ni primerna, saj zmanjšujejo ledvični očistek litija, s tem pa zvečujejo možnost njegove toksičnosti.

Nesteroidna protivnetna zdravila – Pri nekaterih bolnikih lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo diurezni, natriurezni in antihipertenzijski učinek

diuretikov. Sočasno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) in snovmi, ki zadržujejo kalij, tudi amiloridijevim kloridom, lahko – zlasti pri starejših bolnikih – povzroči hiperkaliemijo in ledvično odpoved. Zato je treba skrbno spremljati delovanje ledvic in serumsko raven kalija.

Anestetiki – lahko zvečajo učinek zdravila Moduretic na krvni tlak (dodatno znižajo krvni tlak)

Amiloridijev klorid

Pri hkratnem zdravljenju z amiloridijevim kloridom in zaviralci ACE, antagonisti receptorjev za angiotenzin II, ciklosporinom ali takrolimusom se lahko zveča možnost pojava hiperkaliemije, zato jih morate uporabljati previdno in s pogostim določanjem serumske koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Medsebojni učinki se lahko pojavijo pri sočasni uporabi tiazidnih diuretikov in naslednjih zdravil:

Alkohol, barbiturati, narkotiki lahko povzročijo stopnjevanje ortostatske hipotenzije.

Antidiabetesna zdravila – Odmerek peroralnih antidiabetesnih zdravil ali insulina je treba včasih prilagoditi.

Drugi antihipertenzivi – Učinek zdravil se zveča. Zdravljenje z diuretiki je treba prekiniti dva do tri dni pred začetkom uporabe zaviralcev ACE in tako zmanjšati možnost pojava hipotenzije po prvem odmerku zdravila.

Holestiramin in holestipol – Ob sočasnem zdravljenju z izmenjevalci žolčnih kislin se zmanjša absorpcija hidroklorotiazida. Enkratni odmerek holestiramina ali holestipola veže hidroklorotiazid in zmanjša njegovo absorpcijo iz prebavil za do 85 % oz. 43 %.

Kortikosteroidi, ACTH – Zvečujejo nižanje ravni elektrolitov; še posebej se lahko pojavi hipokaliemija.

Presorni amini (npr. noradrenalin) – Možno je zmanjšanje odziva na presorne amine, ki pa ni tako veliko, da bi preprečevalo njihovo uporabo.

Relaksanti skeletnega mišičja, nedepolarizirajoči (npr. tubokurarin) – Zveča se lahko učinek mišičnega relaksanta.

Vpliv na vrednosti laboratorijskih testov

Tiazidni diuretiki učinkujejo na presnovo kalcija, zato lahko vplivajo na izvide testov za ugotavljanje delovanja obščitnic (gl. poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.6 Nosečnostjo in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Rutinska uporaba diuretikov pri sicer zdravih nosečnicah z blagimi oteklinami ali brez njih ni priporočena, saj lahko pri materi in plodu povzroči le nepotrebno tveganje. Diuretiki ne preprečujejo pojava toksemije pri nosečnicah, pa tudi podatki o učinkovitosti njenega zdravljenja s temi zdravili niso zadostni.

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, še posebno v obdobju prvega trimesečja nosečnosti. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko placente. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja lahko hidroklorotiazid med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti vpliva na fetoplacentarno perfuzijo in pri plodu ter novorojencu povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za odpravljanje edemov med nosečnostjo, za zdravljenje hipertenzije med nosečnostjo ali pri preeklampsiji, zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez koristnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, z izjemo redkih situacij, pri katerih ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Dojenje

Tiazidi se izločajo v materino mleko. Če je zdravljenje nujno, naj bolnica preneha dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatkov o tem, ali Moduretic vpliva na sposobnost upravljanja motornih vozil ali strojev, ni.

Dokler se ne ugotovi, kakšen je bolnikov odziv na zdravilo, je priporočena posebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Bolniki zdravilo Moduretic navadno dobro prenašajo. Čeprav so manjši neželeni učinki sorazmerno pogosti, pa so o pomembnih neželenih učinkih poročali redko.

Neželeni učinki, ki se pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Moduretic, so v glavnem enaki, kot tisti, ki se pojavijo med diurezo ali zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki, ali pa so pojav bolezni same. Po ugotovitvah kliničnih raziskav pogostost pojava neželenih učinkov pri kombiniranem zdravljenju z amiloridom in hidroklorotiazidom ni večja kot pri zdravljenju s posameznima učinkovinama.

Pri uporabi zdravila Moduretic so opisani naslednji neželeni učinki:

presnovne in prehranske motnje – neješčnost*, spremembe apetita, dehidracija, elektrolitsko neravnotežje, protin, hiponatriemija (gl. poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostne ukrepe), simptomatska hiponatriemija

psihiatrične motnje – depresija, nespečnost, duševna zmedenost, živčnost, zaspanost

bolezni živčevja – slab okus, omotica*, glavobol*, parestezije, stupor, sinkopa

očesne bolezni – motnje vida

ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta – vrtoglavica

srčne bolezni – angina pectoris, aritmija, tahikardija

žilne bolezni – rdečina, ortostatska hipotenzija

bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora – dispneja, nazalna kongestija

bolezni prebavil – občutek polnosti v trebuhu, bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, napenjanje, krvavitev iz prebavil, kolcanje, slabost*, bruhanje

bolezni kože in podkožja – znojenje, srbečica, izpuščaji*

bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva – bolečine v hrbtu, bolečine v sklepih, bolečine v nogah, mišični krči

bolezni sečil – dizurija, inkontinenca, nokturija, ledvična disfunkcija, tudi ledvična odpoved

motnje reprodukcije in dojk – impotenca

splošne težave in spremembe na mestu aplikacije – bolečine v prsnem košu, utrujenost, slabost, žeja, slabotnost*

preiskave – zvečanje serumske vrednosti kalija (> 5,5 mEq/l)

poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih – toksično delovanje digitalisa

*neželeni učinki, ki so se v kontroliranih kliničnih raziskavah z zdravilom Moduretic pojavili največkrat

MOŽNI NEŽELENI UČINKI

V nadaljevanju so naštet dodatni neželeni učinki posameznih učinkovin, ki so lahko neželeni učinki zdravila Moduretic:

AMILORID

bolezni krvi in limfatičnega sistema – aplastična anemija, nevtropenija

psihiatrične motnje – zmanjšanje libida

bolezni živčevja – encefalopatija, zaspanost, tremor

ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta – zvonjenje v ušesih

srčne bolezni – pri enem bolniku z delnim srčnim blokom se je ta razvil v popolnega, palpitacije

bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora – kašelj

bolezni prebavil – aktivacija verjetno že poprejšnje peptične razjede, suha usta, dispepsija

bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov – zlatenica

bolezni kože in podkožja – alopecija

bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva – bolečine v vratu/rami, bolečine v okončinah

bolezni sečil – spazem sečnega mehurja, poliurija, pogosto uriniranje
preiskave – nenormalno delovanje jeter, zvišanje znotrajočesnega tlaka

HIDROKLOROTIAZID

infekcijske in parazitske bolezni – sialadenitis
bolezni krvi in limfatičnega sistema – agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, purpura, trombocitopenija
presnovne in prehranske motnje – hiperglikemija, hiperurikemija, hipokaliemija
psihiatrične motnje – vznemirjenost
očesne bolezni – prehodno zamegljen vid, ksantopsija
žilne bolezni – nekrozni angiitis (vaskulitis, kutani vaskulitis)
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora – dihalna stiska, tudi pnevmonitis in pljučni edem
bolezni prebavil – krči, razdraženost želodca, pankreatitis
bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov – zlatenica (intrahepatalna holestazna zlatenica)
bolezni kože in podkožja – preobčutljivost za svetlobo, toksična epidermna nekroliza, koprivnica
bolezni sečil – glukozurija, intersticijski nefritis
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije – anafilaktična reakcija, zvišana telesna temperatura

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Moduretic pri ljudeh ni. Najpogostejši znaki, ki jih je pričakovati pri prevelikem odmerjanju amiloridijevega klorida, so dehidracija in elektrolitsko neravnotežje. Če se pojavi hiperkaliemija, je treba z aktivnimi postopki za znižanje serumske koncentracije kalija doseči njeno normalizacijo.

Najpogostejši znaki, ki jih je pričakovati pri predoziranju hidroklorotiazida, ki povzroči preveliko diurezo, so posledica izgube elektrolitov: hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija in dehidracija. Sočasno jemanje digitalisa lahko pri bolnikih s hipokaliemijo zveča možnost pojava in izrazitosti srčnih aritmij.

Podatkov o tem, ali se zdravilo z dializo odstrani iz organizma, ni.

Specifičnega zdravljenja in protistrupa za zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Moduretic ni. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje z zdravilom Moduretic je treba takoj ustaviti in bolnika skrbno opazovati. Priporočeno je izzvati bruhanje in/ali izprati želodec.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kombinacije diuretikov in diuretikov, ki varčujejo s kalijem

Oznaka ATC: C03EA01

Zdravilo Moduretic (hidroklorotiazid in amiloridijev klorid, MSD) je kombinacija diuretika in antihipertenziva; hidroklorotiazid ima močno natriurezno delovanje, amiloridijev klorid pa zadržuje izplavljanje kalija.

Zdravilo Moduretic deluje diurezno in antihipertenzijsko (predvsem zaradi hidroklorotiazida), medtem ko amilorid preprečuje preveliko izgubo kalija, kar se lahko zgodi pri bolnikih, ki prejemajo tiazidne diuretike. Zaradi amilorida je izločanje magnezija s sečem med zdravljenjem z zdravilom Moduretic manjše kot samo med zdravljenjem s tiazidi ali diuretiki zanke.

Tiazidi delujejo natriurezno, diurezno in antihipertenzijsko, amiloridijev klorid pa blago diurezno in antihipertenzijsko (zato se njuna učinka seštevata), poleg tega pa amiloridijev klorid tudi zmanjšuje izgubo kalija in bikarbonata ter možnost pojava acido-baznega neravnotežja.

Diurezni učinek zdravila Moduretic se običajno pojavi 2 uri po zaužitju tablet. Diurezno in natriurezno delovanje je najizrazitejše čez približno štiri ure; dokazljivo delovanje traja približno 24 ur. Diureza je zvečana le približno 12 ur. Antikaliurezni učinek amiloridijevega klorida se pojavi v manj kot dveh urah po zaužitju zdravila; učinek je največji med 6 in 10 urami po zaužitju. Zdravilo učinkuje najmanj 12 ur (zvečano izločanje soli in vode), antikaliurezno delovanje je dokazljivo 24 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Amiloridijev klorid

Absorpcija:

Plazemska koncentracija je največja čez 3 do 4 ure po zaužitju. Amiloridijev klorid začne delovati 2 uri po zaužitju. Učinek na izločanje elektrolitov je največji čez šest do deset ur in traja 24 ur.

Presnova

Amiloridijev klorid se ne presnovi v jetrih;

Izločanje

Nespremenjen se izloči skozi ledvice. Razpolovna doba plazemske koncentracije je 6 do 9 ur.

Na glomerulno filtracijo ali ledvični krvni obtok vpliva le malo. Ker se ne presnovi v jetrih, se pri bolnikih z jetrno insuficienco ne kopiči, razen v primeru pojava hepatorenalnega sindroma.

Hidroklorotiazid

Porazdelitev

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi krvno-možgansko pregrado.

Izloča se v materino mleko.

Presnova

Hidroklorotiazid se ne presnavlja v ledvicah.

Izločanje

Razpolovna doba hidroklorotiazida v plazmi je 5,6 do 14,8 ur. Hidroklorotiazid se hitro izloča skozi ledvica. Najmanj 61 % peroralnega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki v 24 urah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amiloridijev klorid

V poskusih na živalih so dokazali, da amiloridijev klorid v odmerkih 0,1 mg/kg ali manj zveča izločanje natrija in v manjši meri klorida, na izločanje kalija pa ne vpliva.

Pri podganah, ki so malo ali zmerno učinkovit odmerek amiloridijevega klorida dobivale skupaj s klorotiazidom, hidroklorotiazidom ali acetazolamidom, je bilo izločanje natrija sinergijsko, zvečanje pa večje kot le seštevek učinkov posameznih učinkovin. Amiloridijev klorid sočasno blokira kaliurezno delovanje drugih diuretikov. Amiloridijev klorid v majhnih odmerkih (0,1 do 0,5 mg/kg) je pri psih, ki so peroralno dobivali etakrinsko kislino (1,0 mg/kg) ali hidroklorotiazid (0,5 mg/kg), zvečal izločanje natrija in zmanjšal kalijevo.

Pri psih, podganah in ljudeh se 20 do 50 % peroralnega odmerka amiloridijevega klorida s sečem izloči v 24 urah, majhna količina pa še pozneje.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid ima podobne lastnosti kot klorotiazid, čeprav je glede na utežne mere približno desetkrat močnejši.

Deluje na izločanje soli. Hidroklorotiazid se hitro izloči skozi ledvice. Hitrost izločanja je upočasnjena, kadar se ga uporablja sočasno s probenecidom; ob tem se diureza ne zmanjša.

Akuten toksični peroralni odmerek amilorida je 56 mg/kg pri miših in 36 do 85 mg/kg pri podganah.

Kancerogenost, mutagenost, teratogenost

Podatkov o kancerogenem delovanju amiloridijevega klorida pri miših in podganah ni.

V raziskavah o teratogenem delovanju kombinacije amiloridijevega klorida in hidroklorotiazida na kunce in miši, ki so dobivali odmerke, več kot 25-krat večje od največjega odmerka, so ugotovili, da ne vpliva na plod.

V raziskavah, ki so trajale dve leti, pri mišjih samicah (dobivale so približno do 600 mg/kg/dan) ter pri podganjih samcih in samicah – na dan so dobivali približno do 100 mg hidroklorotiazida na kilogram telesne mase, kancerogenega delovanja niso opazili. Toda pri mišjih samcih so ugotovili, da utegne hidroklorotiazid povzročiti raka na jetrih.

V raziskavah, v katerih so mišji in podganji samci in samice od oploditve in skotitve dobivali s hrano odmerke hidroklorotiazida, ki so presegli 100 oziroma 4 mg/kg, ni bilo vpliva na rodnost.

V raziskavah o vplivu hidroklorotiazida na reprodukcijske sposobnosti pri kuncih, miših in podganah, ki so dobivali dnevne odmerke, večje od 100 mg/kg (50-krat večje od največjega odmerka za ljudi) niso dokazali njegovega vpliva na nastanek zunanjih nepravilnosti pri plodu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

uprašeno, delno hidrolizirano seme cijamopsisa
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
koruzni škrob
oranžno rumeno S (E110)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
predgelirani škrob

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjuje v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

rjava steklenica (cevno steklo, skupina hidrolitske odpornosti notranje površine stekla D po ISO 4802).

Škatla s 40 tabletami v steklenici.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-454/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.3.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5.10.2012