

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**  
**MODURETIC<sup>R</sup>**  
**(Hydrochlorothiazide & Amiloride HCl, MSD)**

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

MODURETIC<sup>R</sup>

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**

Κάθε δισκίο MODURETIC περιέχει υδροχλωρική αμιλορίδη 5mg και υδροχλωροθειαζίδη 50mg.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία για χορήγηση από το στόμα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το MODURETIC ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με υπέρταση, σε ασθενείς με οίδημα καρδιακής αιτιολογίας, και σε ασθενείς που έχουν κίρρωση ήπατος με ασκίτη και οίδημα.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

**Υπέρταση:**

Η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο MODURETIC χορηγούμενο μια φορά την ημέρα ή σε διαιρεμένες δόσεις.

**Οίδημα Καρδιακής Αιτιολογίας:**

Το MODURETIC μπορεί να αρχίσει με μία δοσολογία από 1δισκίο την ημέρα. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί, αν είναι ανάγκη, αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 δισκία την ημέρα. Η κατάλληλη δοσολογία καθορίζεται από τη διουρητική ανταπόκριση και τα επίπεδα καλίου στον ορό. Μόλις πραγματοποιηθεί μία αρχική διούρηση, πρέπει να επιχειρηθεί μείωση της δοσολογίας για θεραπεία συντηρήσεως. Η θεραπεία συντηρήσεως μπορεί να είναι διακεκομμένη.

**Κίρρωση ήπατος με ασκίτη και οίδημα**

Η θεραπεία με το MODURETIC μπορεί να αρχίσει με μία μικρή δόση ( 1 δισκίο την ημέρα ). Αν είναι αναγκαίο η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά μέχρι να πραγματοποιηθεί αποτελεσματική διούρηση. Η δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 δισκία την ημέρα.

**4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερκαλιαιμία (μεγαλύτερη από >5.5mEq/l).
- Άλλη ταυτόχρονη αντικαλιουρητική θεραπεία ή συμπληρώματα καλίου (βλέπε ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ).

- Νεφρική ανεπάρκεια (ανουρία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, βαριά προοδευτικά επιδεινούμενη νεφρική νόσο και διαβητική νεφροπάθεια) (βλέπε επίσης ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ).

Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του φαρμάκου ή σε άλλα φάρμακα προερχόμενα από σουλφοναμίδες (Βλέπε επίσης στις Προφυλάξεις, Χορήγηση κατά την κύηση, Χορήγηση κατά την γαλουχία και Παιδιατρική χρήση.).

#### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### **Διαταραχές ηλεκτρολυτών**

Αν και η πιθανότητα διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών είναι μικρότερη με το MODURETIC, πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά σημεία διαταραχής της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών. Ειδικότερα υπονατρίαζα, υποχλωραιμική αλκάλωση, υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να προσδιορίζεται η εικόνα των ηλεκτρολυτών του ορού και των ούρων όταν ο ασθενής έχει ακατάσχετους εμετούς ή όταν λαμβάνει παρεντερικώς υγρά. Προειδοποιητικά σημεία και συμπτώματα διαταραχής του ισοζυγίου των υγρών και των ηλεκτρολυτών περιλαμβάνουν : ξηρότητα στόματος, δίψα, αδυναμία, λήθαργο, ζάλη, ανησυχία, παροξυσμό, σύγχυση μυϊκούς πόνους ή κράμπες, μυϊκή κόπωση, υπόταση, ολιγουρία, ταχυκαρδία και γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία και έμετο.

Υποκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί με την υδροχλωροθειαζίδη όπως και με κάθε ισχυρό διουρητικό, ειδικά με εκσεσημασμένη διούρηση, μετά από παρατεταμένη θεραπεία ή όταν υπάρχει βαριά κίρρωση.

##### **Σακχαρώδης διαβήτης**

Σε διαβητικούς ασθενείς έχει εμφανισθεί συχνά υπερκαλιαιμία κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροχλωρική αμιλορίδη, ιδίως όταν υπάρχει χρόνια νεφρική νόσος ή προνεφρική αζωθαιμία. Γι' αυτό, πριν αρχίσετε τη θεραπεία σε διαβητικούς ασθενείς ή σε ασθενείς που υποπτεύεσθε ότι είναι διαβητικοί, πρέπει να καθορίζεται η κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Η ανάγκη των διαβητικών σε ινσουλίνη μπορεί να αυξηθεί, να μειωθεί ή να μην αλλάξει λόγω της υδροχλωροθειαζίδης. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της χορήγησης θειαζιδών.

Ενας ασθενής με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη, που παρουσίασε βαριά υπερκαλιαιμία ενώ ευρίσκετο σε θεραπεία με υδροχλωρική αμιλορίδη, πέθανε μετά από δύο επαναληπτικές ενδοφλέβιες δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης. Γι' αυτό η θεραπεία με το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή ύποπτο για διαβήτη που πρόκειται να υποστεί δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, τουλάχιστον 3 ημέρες πριν τη δοκιμασία.

Αντικαλιουρητική θεραπεία πρέπει να χορηγείται μόνο με μεγάλη προσοχή σε βαριά πάσχοντες ασθενείς, στους οποίους μπορεί να αναπτυχθεί αναπνευστική ή μεταβολική οξέωση, όπως σε ασθενείς με καρδιοπνευμονική νόσο και σε ασθενείς με ασταθή διαβήτη. Αλλαγές στην οξεοβασική ισορροπία αλλοιώνουν την ισορροπία του εξωκυττάριου/ενδοκυττάριου καλίου και η ανάπτυξη οξέωσης μπορεί να συνοδευθεί από ραγδαία αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

## **Υπερκαλιαιμία**

Υπερκαλιαιμία (κάλιο ορού μεγαλύτερο από 5.5mEq/λίτρο) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έπαιρναν υδροχλωρική αμιλορίδη μόνη ή μαζί με άλλα διουρητικά φάρμακα. Αυτό σημειώθηκε ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε νοσοκομειακούς ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ή καρδιακό οίδημα που έχουν γνωστή νεφρική επιβάρυνση, είναι βαριά ασθενείς ή υπόκεινται σε έντονη διουρητική αγωγή. Σ'αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται προσεκτικός κλινικός, εργαστηριακός και ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος για την ανίχνευση υπερκαλιαιμίας. Μερικοί θάνατοι έχουν αναφερθεί σ'αυτή την ομάδα των ασθενών. Συμπληρώματα καλίου υπό μορφή φαρμάκου ή διαίτας πλούσιας σε κάλιο, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με το συνδυασμό, εκτός από σοβαρές και/ή επιμένουσες περιπτώσεις υποκαλιαιμίας. Αν χρησιμοποιούνται συμπληρώματα καλίου, τότε είναι απαραίτητος ο προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Εάν εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται αμέσως και αν είναι ανάγκη, να ληφθούν δραστικά μέτρα για να ελαττωθούν τα επίπεδα καλίου στο πλάσμα.

## **Νεφρική δυσλειτουργία**

Τα θειαδικά διουρητικά δεν είναι αποτελεσματικά όταν η κάθαρση κρεατινίνης πέσει κάτω των 30ml/min.

Ασθενείς με αύξηση αζώτου ουρίας αίματος (BUN) πάνω από 30mg/100ml, με επίπεδα κρεατινίνης του ορού πάνω από 1.5mg/100ml ή με ολική ουρία αίματος πάνω από 60mg/100ml ή με σακχαρώδη διαβήτη δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο χωρίς προσεκτικό, συχνό έλεγχο των ηλεκτρολυτών του ορού και των επιπέδων BUN. Η κατακράτηση καλίου παρουσία νεφρικής βλάβης επιτείνεται με την προσθήκη ενός αντικαλιουρητικού παράγοντα και μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ταχεία ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας.

## **Χρήση στα παιδιά**

Η ασφάλεια της χρήσης της υδροχλωρικής αμιλορίδης στα παιδιά δεν έχει αποδειχθεί γιατί το MODURETIC δεν συνιστάται σε άτομα της παιδικής ηλικίας

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### **Υδροχλωρική αμιλορίδη**

Όταν η υδροχλωρική αμιλορίδη χορηγείται ταυτόχρονα με ένα αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας.

Γιαυτό, εάν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

### **Υδροχλωροθειαζίδη**

Όταν τα παρακάτω αναφερόμενα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά.:

Οινοπνευματώδη, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά: Μπορεί να εμφανισθεί επιδείνωση ορθοστατικής υπότασης.

Αντιδιαβητικά φάρμακα (από του στόματος λαμβανόμενα φάρμακα και ινσουλίνη): Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα-πρόσθετη δόση: Η διουρητική θεραπεία πρέπει να διακοπεί για 2-3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με ένα αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπότασης της πρώτης δόσης.

Κορτικοστεροειδή, ACTH: εκσεσημασμένη αποβολή ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα υποκαλιαιμία.

#### **Χολεστυραμίνη , κολεστιπόλη**

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης ελαττώνεται παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων. Η χορήγηση εφ' άπαξ δόσης της χολεστυραμίνης ή της κολεστιπόλης δεσμεύει την υδροχλωροθειαζίδη και μειώνει την απορρόφηση της από το γαστρεντερικό σύστημα ως και 85% και 43% αντιστοίχως.

Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. νορεπινεφρίνη): Πιθανή μειωμένη ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όχι όμως αρκετή για να εμποδίσει τη χρήση τους.

Μυοχαλαρωτικά, μη πολωτικά (π.χ. τουμποκουραρίνη): πιθανή αύξηση της ανταπόκρισης στα μυοχαλαρωτικά.

Λίθιο: Γενικά δεν πρέπει να δίνεται με διουρητικά. Τα διουρητικά μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου και αυξάνουν τον κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο. Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσεως των παρασκευασμάτων λιθίου πριν από τη χρήση τους.

**Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα**: Σε μερικούς ασθενείς η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου μπορεί να μειώσει το διουρητικό, νατριουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των διουρητικών.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και καλιοσυντηρητικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης και της υδροχλωρικής αμιλορίδης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία και νεφρική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Γι' αυτό όταν συγχρηγείται η υδροχλωροαμιλορίδη με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό.

Αντιδράσεις του φαρμάκου στις εργαστηριακές δοκιμασίες: Λόγω της επίδρασής τους στο μεταβολισμό του ασβεστίου, οι θειαζίδες μπορεί να επηρεάσουν τις δοκιμασίες ελέγχου της παραθυρεοειδικής λειτουργίας (βλέπε ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ). Η υποκαλιαιμία μπορεί να ευαισθητοποιήσει ή να επιδεινώσει την ανταπόκριση της καρδιάς στις τοξικές επιδράσεις της δακτυλίτιδας (π.χ. αυξημένη ευερεθιστότητα του μυοκαρδίου).

Η υπονατρίαμία που προκαλείται από τα διουρητικά είναι συνήθως ήπια και ασυμπτωματική. Σε μερικούς ασθενείς η υπονατρίαμία μπορεί να γίνει βαριά και

συμπτωματική. Αυτοί οι ασθενείς απαιτούν άμεση προσοχή και κατάλληλη αγωγή. Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την αποβολή του ασβεστίου στα ούρα. Οι θειαζίδες μπορεί να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν τον έλεγχο της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

### **Αζωθαιμία**

Αζωθαιμία μπορεί να εμφανισθεί ή να επιδεινωθεί από την υδροχλωροθειαζίδη. Αθροιστικές επιδράσεις του φαρμάκου μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς με βεβαρυμένη νεφρική λειτουργία. Αν εμφανισθεί αυξανόμενη αζωθαιμία και ολιγουρία κατά τη διάρκεια της θεραπείας βαριάς προοδευτικά επιδεινούμενης νεφρικής νόσου, το διουρητικό πρέπει να διακόπτεται.

### **Ηπατική νόσος**

Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με βεβαρυμένη ηπατική λειτουργία ή προοδευτική ηπατική νόσο, καθώς μικρές μεταβολές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και των υγρών μπορεί να προδιαθέσουν σε ηπατικό κώμα.

### **Μεταβολικές**

Μπορεί να εμφανισθεί υπερουριχαιμία ή να εμφανισθεί ουρική αρθρίτιδα σε ορισμένους ασθενείς που παίρνουν θειαζιδική θεραπεία. Η θειαζιδική θεραπεία μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή στη δοσολογία αντιδιαβητικών φαρμάκων περιλαμβανομένης της ινσουλίνης. Η διουρητική θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να έχει σχέση με τις αυξήσεις επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας σε διαβητικούς ή σε ύποπτους για διαβήτη ασθενείς πρέπει να είναι γνωστή η κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη θεραπείας. Η θεραπεία με το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται 3 τουλάχιστον ημέρες πριν τον έλεγχο ανοχής της γλυκόζης.

Αντικαλιουρητική θεραπεία πρέπει να χορηγείται μόνο με προσοχή σε σοβαρά άρρωστους ασθενείς στους οποίους μπορεί να εμφανισθεί αναπνευστική ή μεταβολική οξέωση όπως ασθενείς με καρδιοπνευμονική νόσο και ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη. Αλλαγές στην οξεοβασική ισορροπία επηρεάζουν το ισοζύγιο του εξωκυττάριου/ενδοκυττάριου καλίου και η εμφάνιση οξέωσης μπορεί να συνοδευθεί από ταχεία άνοδο των επιπέδων του καλίου στον ορό.

### **Αντιδράσεις ευαισθησίας**

Η πιθανότητα επιδείνωσης ή ενεργοποίησης του συστηματικού ερυθματώδους λύκου έχει ανακοινωθεί με τη χρήση θειαζιδών.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### **Χρήση κατά την κύηση**

Συνήθης χορήγηση διουρητικών σε κατά τα άλλα υγιείς εγκυμονούσες γυναίκες με ή χωρίς ήπιο οίδημα δεν συνιστάται και εκθέτει τη μητέρα και το έμβρυο σε αδικαιολόγητο κίνδυνο. Τα διουρητικά δεν προλαμβάνουν την ανάπτυξη τοξαιμίας στην εγκυμοσύνη και δεν υπάρχει ικανοποιητική ένδειξη ότι είναι χρήσιμα στη θεραπεία της τοξαιμίας.

Οι θειαζίδες διαπερνούν τον πλακούντα και εμφανίζονται στον ομφάλιο λώρο. Γιαυτό, για τη χρήση του MODURETIC όταν υπάρχει εγκυμοσύνη ή υποψία εγκυμοσύνης, πρέπει να σταθμίζεται η ωφέλεια του φαρμάκου έναντι των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο. Αυτοί οι πιθανοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν εμβρυϊκό ή νεογνικό ίκτερο, θρομβοκυτοπενία και ίσως άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν εμφανιστεί και σε ενήλικες.

##### **Χρήση κατά τη γαλουχία**

Οι θειαζίδες εμφανίζονται στο μητρικό γάλα. Αν η χορήγηση του φαρμάκου κριθεί απόλυτα αναγκαία τότε η ασθενής θα πρέπει να διακόψει το θηλασμό.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς μπορούν, αλλά δεν πρέπει να ασκούν δραστηριότητες που απαιτούν ειδική προσοχή (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμό επικίνδυνων μηχανημάτων) ως ότου διαπιστωθεί κατά πόσον ανέχονται το φάρμακο.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το MODURETIC είναι συνήθως καλά ανεκτό. Ενώ έχουν αναφερθεί ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικά συχνά, σημαντικές κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σπάνια. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας (επίπεδα καλίου στον ορό μεγαλύτερα από 5.5mEq/l) με το MODURETIC είναι περίπου 1-2% σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια ή σακχαρώδη διαβήτη (βλέπε ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ). Ηπιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ανακοινωθεί σχετικά συχνά με την υδροχλωρική αμιλορίδη (περίπου 20%), αλλά η συσχέτιση πολλών από τις ανακοινώσεις αυτές με την υδροχλωρική αμιλορίδη είναι αβέβαιη και η ολική συχνότητα ήταν παρόμοια με την ομάδα των ασθενών που ήταν υπό θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη. Ναυτία/ανορεξία, κοιλιακό πόνο, μετεωρισμός και ήπιο δερματικό εξάνθημα έχουν ανακοινωθεί και πιθανώς σχετίζονται με την αμιλορίδη. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν ανακοινωθεί με το MODURETIC είναι γενικά εκείνες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη διούρηση, τη θεραπεία με θειαζίδες ή την υποκείμενη νόσο.

Οι κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός αμιλοριδής και υδροχλωροθειαζιδής αυξάνει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών πέρα από εκείνες που εμφανίζονται με τα συστατικά όταν χορηγούνται μόνα τους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του MODURETIC που αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα έχουν χωριστεί σε δύο ομάδες: (1) συχνότητα μεγαλύτερη από 1% και (2) συχνότητα 1% ή λιγότερο. Η συχνότητα στην ομάδα (1) προσδιορίστηκε από κλινικές μελέτες που έγιναν στις Η.Π.Α. (607 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με MODURETIC). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα (2) περιλαμβάνουν ανακοινώσεις από τις ίδιες κλινικές μελέτες και από μεμονωμένες ανακοινώσεις από τότε που κυκλοφόρησε το φάρμακο.

Υπάρχει η πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ του MODURETIC και αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, μερικές από τις οποίες έχουν ανακοινωθεί μόνο σπάνια.

### **Ποσοστό > 1%**

### **Ποσοστό ≤1%**

#### **Γενικές**

Πονοκέφαλος\*  
Αδυναμία\*

Κακουχία  
Πόνος στο θώρακα  
Πόνος στην πλάτη  
Απώλεια συνείδησης

Κόπωση/κάματος

#### **Καρδιαγγειακές**

Αρρυθμία

Ταχυκαρδία  
Τοξικότητα από δακτυλίτιδα  
Ορθοστατική υπόταση

Στηθάγχη

#### **Γαστρεντερικές**

Ναυτία/ανορεξία\*  
Διάρροια

Δυσκοιλιότητα  
Αιμορραγία από το γαστρεντερικό

Γαστρεντερικός πόνος

Διαταραχές στο γαστρεντερικό

Κοιλιακός πόνος

Μεταβολές στην όρεξη  
Αίσθημα πληρότητας  
Λόξυγγας  
Δίψα  
Εμετος  
Ανορεξία  
Μετεωρισμός

#### **Μεταβολικές**

Αύξηση των επιπέδων καλίου  
στον ορό (>5.5mEq/l)

Ουρική αρθρίτιδα  
Αφυδάτωση

Συμπτωματική υπονατρίαμια  
ηλεκτρολυτών

Διαταραχές  
των

Υπονατρίαμια(βλ.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ)

**Καλυπτηρίου συστήματος**

Εξάνθημα\*

Κνησμός

Εξαψη

Εφίδρωση

**Μυοσκελετικές**

Πόνοςσταπόδια

Μυϊκέςκράμπες/σπασμοί

Αρθραλγίες

**Νευρικού συστήματος**

Ζάλη\*

Παραισθησία/αιμωδίες

Λήθαργος

Ιλιγγος

**Ψυχιατρικές**

Καμία

Αϋπνία

Νευρικότητα

Κατάθλιψη

Υπνηλία

Πνευματική σύγχυση

**Αναπνευστικές**

Δύσπνοια

**Ειδικές αισθήσεις**

Καμία



Καμμία

Ασχημη γεύση  
Οπτικές- διαταραχές  
Ρινική συμφόρηση

### Ουρογεννητικές

Καμμία

Ανικανότητα  
Νυκτουρία  
Δυσουρία  
Ακράτεια  
Νεφρική-  
δυσλειτουργία-  
συμπεριλαμβανομένης  
της νεφρικής  
ανεπάρκειας

\*Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν πίο συχνά κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών με το MODURETIC.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τα συστατικά του φαρμάκου, ξεχωριστά, αναφέρονται πίο κάτω:

### **ΑΜΙΛΟΡΙΔΗ**

Γενικές: Πόνος στο λαιμό/ώμο, πόνος στα άκρα.

Γαστρεντερικές: Παθολογική λειτουργία του ήπατος, ενεργοποίηση πιθανού προϋπάρχοντος γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, δυσπεψία, ίκτερος.

Καλυπτηρίου συστήματος: Ξηροστομία, αλωπεκία.

Νευρικού συστήματος: Τρόμος, εγκεφαλοπάθεια.

Αιματολογικές: Απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία.

Καρδιαγγειακές: Ένας ασθενής με ατελή καρδιακό αποκλεισμό ανέπτυξε πλήρη καρδιακό αποκλεισμό, αίσθημα παλμών.

Ψυχιατρικές: Μείωση του libido, υπνηλία.

Αναπνευστικές: Βήχας.

Ειδικές αισθήσεις: Εμβοές, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση.

Ουρογεννητικές: Πολυουρία, συχουρία, σπασμός κύστης.

### **ΥΔΡΟΧΛΩΡΟΘΕΙΑΖΙΔΗ**

Γενικές: Αναφυλακτική αντίδραση, πυρετός.

Καρδιαγγειακές: Νεκρωτική αγγειίτις (αγγειίτις, δερματική αγγειίτις).

Γαστρεντερικές: Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος), παγκρεατίτις, επώδυνος γαστρικός ερεθισμός, σπασμοί.

Ενδοκρινολογικές/Μεταβολικές: Γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υποκαλιαιμία

Αιματολογικές: Ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, πορφύρα, θρομβοκυτοπενία.

Καλυπτηρίου συστήματος: Φωτοευαισθησία, φλεγμονή σιελογόνων αδένων, κνίδωση, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Ψυχιατρικές: Ανησυχία.

Νεφρικές: Διάμεσος νεφρίτις.

Αναπνευστικές: Αναπνευστική δυσφορία περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος.

Ειδικές αισθήσεις: Παροδικό θάμβος της όρασης, ξανθοψία.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά την υπερδοσολογία σε ανθρώπους. Η από του στόματος  $LD_{50}$  του συνδυασμού των φαρμάκων είναι 139 και 422mg/kg για τα θηλυκά ποντίκια και τους θηλυκούς αρουραίους αντίστοιχα. Είναι άγνωστο αν το φάρμακο απομακρύνεται με την αιμοδιάλυση. Ειδικές πληροφορίες καθώς και ειδικό αντίδοτο για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με MODURETIC δεν είναι διαθέσιμα. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η θεραπεία με MODURETIC πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να τεθεί υπό στενή ιατρική παρακολούθηση. Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου.

#### **Υδροχλωρική αμιλορίδη**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Η από του στόματος  $LD_{50}$  της υδροχλωρικής αμιλορίδης (υπολογίζεται σαν βάση) είναι 56mg/kg σε ποντίκια και 36 έως 85mg/kg σε αρουραίους ανάλογα με το είδος. Τα πιο κοινά ευρήματα και συμπτώματα που πρέπει να αναμένονται με την υπερδοσολογία είναι αφυδάτωση και διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών.

Αν εμφανιστεί υπερκαλιαιμία πρέπει να ληφθούν δραστικά μέτρα για τη μείωση των επιπέδων καλίου στον ορό.

#### **Υδροχλωροθειαζίδη**

Η από του στόματος  $LD_{50}$  της υδροχλωροθειαζίδης είναι μεγαλύτερη από 10g/kg τόσο στα ποντίκια όσο και στους αρουραίους. Τα πιο κοινά ευρήματα και συμπτώματα που παρατηρήθηκαν είναι αυτά που προκαλούνται από την απώλεια ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση σαν

αποτέλεσμα της εκσεσημασμένης διούρησης. Εάν έχει δοθεί δακτυλίτιδα, η υποκαλιαιμία μπορεί να επιδεινώσει τις καρδιακές αρρυθμίες.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Το MODURETIC είναι ένα διουρητικό/αντιυπερτασικό φάρμακο που συνδυάζει την ισχυρή νατριουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης με την καλιοσυντηρητική ιδιότητα της υδροχλωρικής αμιλορίδης.

Το MODURETIC παρέχει διουρητική και αντιυπερτασική δράση (κυρίως λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης), ενώ δρα μέσω του συστατικού αμιλορίδη για να προφυλάξει από την υπερβολική απώλεια καλίου, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που παίρνουν ένα θειαζιδικό διουρητικό.

Το MODURETIC λόγω της αμιλορίδης που περιέχει, έχει σαν αποτέλεσμα λιγότερη απέκκριση μαγνησίου στα ούρα από αυτή που παρατηρείται με θειαζίδες ή διουρητικά της αγκύλης όταν χορηγούνται μόνα. Οι ήπιες διουρητικές και αντιυπερτασικές ιδιότητες της υδροχλωρικής αμιλορίδης είναι αθροιστικές στις νατριουρητικές, διουρητικές και αντιυπερτασικές ενέργειες της θειαζίδης ενώ ελαχιστοποιούν την απώλεια καλίου και διττανθρακικών και μειώνουν το ενδεχόμενο διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η έναρξη της διουρητικής δράσης του MODURETIC εμφανίζεται σε δύο ώρες και η δράση αυτή φαίνεται να είναι σταθερή για περίπου 24 ώρες.

#### **Υδροχλωροθειαζίδη:**

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι μία αποτελεσματική από του στόματος χορηγούμενη διουρητική και αντιυπερτασική ουσία.

Μετά την από του στόματος χορήγηση η έναρξη της δράσης της υδροχλωροθειαζίδης εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε 4 περίπου ώρες. Η διουρητική δράση παραμένει για περίπου 6-12 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν επιδρά στη φυσιολογική αρτηριακή πίεση.

#### **Υδροχλωρική αμιλορίδη:**

Η υδροχλωρική αμιλορίδη είναι ένα καλιοσυντηρητικό φάρμακο που έχει ήπια νατριουρητική, διουρητική και αντιυπερτασική ενέργεια. Η βασική της χρήση έγκειται στη διατήρηση του καλίου σε ασθενείς που παίρνουν διουρητικά στους οποίους υπάρχει ή αναμένεται υπερβολική απώλεια καλίου.

Η υδροχλωρική αμιλορίδη συνήθως αρχίζει να δρα μέσα σε 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η ενέργειά της στην αποβολή ηλεκτρολυτών φθάνει στο μέγιστο σε 6-10 ώρες και διαρκεί περίπου 24 ώρες. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα εμφανίζονται σε 3-4 ώρες και η ημίσεια ζωή στο πλάσμα ποικίλλει από 6-9 ώρες.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

#### **Τοξικότητα σε ζώα**

### **Αμιλορίδη HCl**

Η οξεία από του στόματος LD<sub>50</sub> της αμιλορίδης (υπολογιζόμενη ως βάση) είναι 56mg/kg σε ποντίκια και 36 ως 85mg/kg σε αρουραίους, σε εξάρτηση από το είδος. Θάνατος επήλθε 18 με 72 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Δεν επήλθε θάνατος σε beagle μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 20 έως 640mg/kg. Σε χρόνια μελέτη 78 εβδομάδων σε αρουραίους, η μέγιστη ανεκτή δόση για περισσότερο από μερικές εβδομάδες ήταν 10mg/kg/ημέρα (υπολογιζόμενη ως αμιλορίδη HCl). Στο επίπεδο αυτό, αλλά όχι στα 2.5 ή 5.0mg/kg, υπήρχε μείωση στην ανάκτηση του βάρους και στο νάτριο του ορού και αύξηση στο κάλιο του ορού.

Σκύλοι που έλαβαν 2.4 ή 8mg/kg/ημέρα (υπολογιζόμενη ως βάση) για 58 εβδομάδες έδειξαν μικρή μείωση στο βάρος σώματος και στα διττανθρακικά του ορού και μία μικρή αύξηση στο κάλιο του ορού αλλά οι τιμές αυτές επέστρεψαν στις φυσιολογικές μετά την τέταρτη εβδομάδα. Περιοδικές μελέτες ισορροπίας των ηλεκτρολυτών έδειξαν δοσοεξαρτώμενη διούρηση, νατριούρηση και χλωριούρηση και μικρή μείωση στο κάλιο των ούρων. Μικροσκοπική εξέταση έδειξε δοσοεξαρτώμενη υπερπλασία και της zone glomerulosa των αρουραίων και σκύλων. Αυτό θεωρείται φυσιολογική και αντιστρεπτή απάντηση.

Δύο από τους τέσσερις σκύλους που έλαβαν 10mg/kg/ημέρα αμιλορίδης HCl (υπολογιζόμενη ως βάση) ανέπτυξαν ανορεξία την πέμπτη εβδομάδα και πέθαναν. Ενδείξεις περιελάμβαναν υπονατρίαemia, υπερκαλιαιμία, αζωθαιμία και αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Στην αυτοψία, βρέθηκαν σε δύο σκύλους γαστρεντερικά έλκη. Οι υπόλοιποι σκύλοι ήταν φυσιολογικοί. Έλκη δε βρέθηκαν σε άλλα είδη ή σε άλλες μελέτες στα σκυλιά. Πίθηκοι ghesus παρουσίασαν ανοχή σε δόσεις έως 8mg/kg/ημέρα (ως βάση) για 49 εβδομάδες).

### **Καρκινογένεση, Μεταλλαξιογένεση**

Δεν υπήρχε ένδειξη ογκογενετικής επίδρασης όταν η αμιλορίδη HCl χορηγήθηκε για 92 εβδομάδες σε ποντίκια και αρουραίους έως 10mg/kg/ημέρα (25 φορές η μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο). Η αμιλορίδη HCl χορηγήθηκε επίσης για 104 εβδομάδες σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις έως 6 και 8mg/kg/ημέρα (15 και 20 φορές η μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο, αντίστοιχα) και δεν έδειξαν καμία ένδειξη καρκινογένεσης.

Η αμιλορίδη HCl δεν έδειξε μεταλλαξιογενετική δραστηριότητα σε διάφορα είδη *Salmonella typhimurium* με ή χωρίς μικροσωμικό σύστημα ενεργοποίησης ήπατος των θηλαστικών (έλεγχος Ames).

Μελέτες τερατογένεσης έγιναν με συνδυασμούς αμιλορίδης HCl και υδροχλωροθειαζίδης σε κουνέλια και ποντικούς σε δόσεις έως 25 φορές την αναμενόμενη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο και δεν έδειξαν καμία ένδειξη βλαβής στο έμβryo. Δε φάνηκε καμία ένδειξη μειωμένης γονιμότητας στους αρουραίους σε δόσεις έως 25 φορές την αναμενόμενη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο. Προγενετική και μεταγενετική μελέτη σε αρουραίους έδειξε μείωση στην ανάκτηση του βάρους του μητρικού σώματος και μετά την κυοφορία σε ημερήσια δόση έως 25 φορές την αναμενόμενη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο. Τα σωματικά βάρη των επιζώντων νεογέννητων σκυλιών κατά τη γέννηση και κατά την περίοδο της γαλουχίας ήταν επίσης μειωμένα στο αυτό επίπεδο της δόσης.

## **Υδροχλωροθειαζίδη**

Σε οξείες και χρόνιες τοξικολογικές μελέτες η υδροχλωροθειαζίδη βρέθηκε να έχει αναφορικά χαμηλή τοξικότητα. Η οξεία LD<sub>50</sub> στους ποντικούς ήταν μεγαλύτερη από 10.000mg/kg. Τα σκυλιά έδειξαν ανοχή σε από του στόματος δόση τουλάχιστον 2.000mg/kg, χωρίς σημεία τοξικότητας.

### **Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση, μείωση γονιμότητας**

Μελέτες σχετιζόμενες με την τροφή διάρκειας δύο χρόνων σε ποντικούς και αρουραίους που διεξήχθησαν δεν έδειξαν κάποια δυνατότητα καρκινογόνου δράσης της υδροχλωροθειαζίδης σε θηλυκούς ποντικούς (περίπου σε δόσεις έως 600 mg/ kg/ ημέρα) ή σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (περίπου σε δόσεις έως 100 mg /kg/ημέρα).

Όστόσο οι μελέτες έδειξαν αμφίβολα στοιχεία για δημιουργία καρκίνου του ήπατος σε αρσενικούς ποντικούς.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν ήταν γονοτοξική σε in vitro δοκιμασία Ames μεταλλαξιογένεσης με τα στελέχη της Salmonella typhimurium, TA 98, TA 100, TA1535, TA 1537 και TA 1538 και σε δοκιμασία χρωμοσωμικής εκτροπής σε ωοθήκη κινέζικων Hamster (CHO) ή σε in vivo δοκιμασίες που χρησιμοποιούν βλαστικά χρωμοσωμικά κύτταρα μυός, χρωμοσώματα μυελού των οστών από κινέζικα hamster και φυλοσύνδετα υπολειπόμενα θνησιγόνα γονίδια Drosophila. Θετικά αποτελέσματα παρουσιάστηκαν μόνο στην in vitro δοκιμασία CHO ανταλλαγής αδελφών χρωματιδίων (διααιρετικότητα ) και σε δοκιμασία με κύτταρα λεμφώματος μυός (μεταλλαξιογένεση) όπου χρησιμοποιήθηκαν συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης από 43 έως 1300 μg/ml και σε δοκιμασία μη-διασύνδεσης στον Aspergillus nidulans με μη εξακριβωμένη συγκέντρωση.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν είχε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στη γονιμότητα των ποντικών και αρουραίων και των δύο φύλλων, σε μελέτες όπου τα είδη αυτά εκτέθηκαν μέσω της διαίτας τους σε δόσεις έως 100 και 4 mg /kg πριν το ζευγάρισμα και κατά την διάρκεια της κυοφορίας αντιστοίχως.

## **Τερατογενετικές επιδράσεις**

Μελέτες αναπαραγωγής στο κουνέλι, τον ποντικό και τον αρουραίο σε δόσεις έως 100mg/kg/ημέρα (50 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο) δεν έδειξαν ένδειξη εξωτερικών ανωμαλιών στο έμβρυο λόγω της υδροχλωροθειαζίδης. Υδροχλωροθειαζίδη που δόθηκε σε two litter μελέτη σε αρουραίους σε δόσεις 4-5.6mg/kg/ημέρα (περίπου 2-3 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο) δε μείωσε τη γονιμότητα ή δεν προκάλεσε γενετικές ανωμαλίες των απογόνων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος των εκδόχων**

Lactose monohydrate, starch maize, pregelatinized starch maize, calcium phosphate

dibasic, FL&C yellow No.6 aluminium lake, guar gum, starch maize, magnesium stearate.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Ουδεμία.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

60 μήνες

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το προϊόν διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (15-30°C) και πρέπει να προφυλάσσεται από το φως.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

PVC aluminium blisters

## **6.6 Οδηγίες χρήσεως/χειρισμού**

Ουδεμία

## **6.7 Υπεύθυνοι άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα**

BIANEE A.E  
18ο χιλ. Εθνικής οδού Αθηνών - Λαμίας  
146 71 Ν.Ερυθραία  
Τηλ: 8009.111

## **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

23619/23-6-95 (ανανέωση)

## **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

21-2-1974

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

5-11-2004

