

TIADEN®
Tablets (5 + 50)mg

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
(SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TIADEN (5+50)mg δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5mg υδροχλωρική αμιλοριδία και 50mg υδροχλωροθειαζιδία. Για έκδοχα, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία για χορήγηση από το στόμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

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

Αρχικά ½ δισκίου ημερησίως αυξανόμενο, αν απαιτείται, μέχρι 1 δισκίο ημερησίως.

Οίδημα καρδιακής αιτιολογίας

Αρχικά ½ δισκίου ημερησίως αυξανόμενο, αν απαιτείται, μέχρι το ανώτερο 2 δισκία ημερησίως.

Η κατάλληλη δοσολογία καθορίζεται από τη διουρητική ανταπόκριση και τα επίπεδα καλίου στον ορό. Μόλις πραγματοποιηθεί μια αρχική διούρηση, πρέπει να επιχειρηθεί μείωση της δοσολογίας για θεραπεία συντήρησης. Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να είναι διακεκομμένη.

Κίρρωση ήπατος με ασκίτη και οίδημα

Αρχικά 1 δισκίο ημερησίως, αυξανόμενο, αν απαιτείται, μέχρι το ανώτερο 2 δισκία ημερησίως. Πρέπει να επιχειρηθεί μείωση της δοσολογίας για θεραπεία συντήρησης.

4.3 Αντενδείξεις

Το **TIADEN** δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του φαρμάκου ή σε άλλα φάρμακα προερχόμενα από σουλφοναμίδες (βλ. επίσης Προφυλάξεις, Χορήγηση κατά την κύηση, Χορήγηση κατά την γαλουχία και Παιδιατρική χρήση).

- υπερκαλιαιμία (> 5,5mEq/l).
- άλλη ταυτόχρονη καλιοσυντηρητική θεραπεία ή συμπληρώματα καλίου (βλ. Προφυλάξεις).
- νεφρική ανεπάρκεια (ανουρία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, βαριά προοδευτικά επιδεινούμενη νεφρική νόσος και διαβητική νεφροπάθεια - βλ. επίσης Προφυλάξεις).
- ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Σε περίπτωση εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας με συμπτώματα τρόμο, σύγχυση και κώμα κατά τη θεραπεία με μόνη αμιλορίδη ή/και με υδροχλωροθειαζίδη, το φάρμακο πρέπει να διακοπεί.

Διαταραχές ηλεκτρολυτών

Αν και η πιθανότητα διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών είναι μικρότερη με το φάρμακο αυτό, πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά σημεία διαταραχής της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών. Ειδικότερα υπονατριαιμία, υποχλωραιμική αλκάλωση, υποκαλιαιμία και υπομαγνησισαιμία. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να προσδιορίζεται η εικόνα των ηλεκτρολυτών του ορού και των ούρων όταν ο ασθενής έχει ακατάσχετους εμέτους 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, επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, μυϊκή κόπωση, υπόταση, ολιγουρία, ταχυκαρδία και γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία και έμετος.

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.

Ένας 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.

Καλιοσυντηρητική 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 καρδιοαναπνευστική νόσο και σε ασθενείς με ασταθή διαβήτη. Αλλαγές στην οξεοβασική ισορροπία αλλοιώνουν την ισορροπία του εξωκυττάριου/ενδοκυττάριου καλίου και η ανάπτυξη οξέωσης μπορεί να συνοδευτεί από ραγδαία αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

Υπερκαλιαιμία

Υπερκαλιαιμία (κάλιο ορού μεγαλύτερο από 5,5mEq/l) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έπαιρναν υδροχλωρική αμιλοριδίη 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 δίαιτας 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.

Αν 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 μειωθεί 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 καλιοσυντηρητικού παράγοντα και μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ταχεία ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας.

Ηπατική νόσος

Βλ. κεφ. 4.5.

Αντιδράσεις ευαισθησίας

Η πιθανότητα επιδείνωσης ή ενεργοποίησης του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου έχει αναφερθεί με τη χρήση θειαζιδών.

Χρήση στα παιδιά

Η ασφάλεια της χρήσης της υδροχλωρικής αμιλοριδίης στα παιδιά δεν έχει αποδειχθεί, γι' αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται σε άτομα της παιδικής ηλικίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Υδροχλωρική αμιλοριδίη

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

Γι' αυτό, αν 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:

Φάρμακα που προκαλούν Torsades de pointes

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φαρμάκων που προκαλούν Torsades de pointes, δοθέντος ότι η υποκαλιαιμία είναι ένας παράγοντας που το ενισχύει.

Οινοπνευματώδη, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά

Μπορεί να εμφανισθεί επιδείνωση ορθοστατικής υπότασης.

Άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα

Ενισχύεται η αντιϋπερτασική δράση σε συγχορήγηση με άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα. Η δόση των φαρμάκων αυτών μπορεί να χρειασθεί προσαρμογή. 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.

Αντιδιαβητικά από του στόματος χορηγούμενα και ινσουλίνη

Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας τους.

Κορτικοστεροειδή, ACTH

Εκσεσημασμένη αποβολή ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα υποκαλιαιμία.

Χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης ελαττώνεται παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων. Η χορήγηση εγάπαξ 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, όχι όμως αρκετή για να εμποδίσει τη χρήση τους.

Μυοχαλαρωτικά, μη πολωτικά (π.χ. τουμτοκουραρίνη)

Πιθανή αύξηση της ανταπόκρισης.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Σε μερικούς ασθενείς η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου μπορεί να μειώσει το διουρητικό, νατριουρητικό και αντιϋπερτασικό 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 συγχωρηγείται η υδροχλωρική αμιλορίδη με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό.

Λίθιο

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

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 (βλ. Προφυλάξεις). Η υποκαλιαιμία μπορεί να ευαισθητοποιήσει ή να επιδεινώσει την ανταπόκριση της καρδιάς στις τοξικές επιδράσεις της δακτυλίτιδας (π.χ. αυξημένη ευερεθιστότητα του μυοκαρδίου).

Η υπονατριαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά είναι συνήθως ήπια και ασυμπτωματική. Σε μερικούς ασθενείς η υπονατριαιμία 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 ελαφριά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν τον έλεγχο της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς αδένου.

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 υπερούριχαιμία 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.

Καλιοσυντηρητική 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 συνοδευτεί από ταχεία άνοδο των επιπέδων του καλίου στον ορό.

4.6 Κύηση και γαλουχία

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 τοξιναιμίας στην εγκυμοσύνη και δεν υπάρχει ικανοποιητική ένδειξη ότι είναι χρήσιμα στη θεραπεία της τοξιναιμίας.

Οι θειαζίδες διαπερνούν τον πλακούντα και εμφανίζονται στον ομφάλιο λώρο. Γι' αυτό, για τη χρήση του φαρμάκου 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 εμφανισθεί και σε ενήλικες.

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 φάρμακο είναι συνήθως καλά ανεκτό. 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 φάρμακο είναι περίπου 1-2% σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια ή σακχαρώδη διαβήτη (βλ. Προειδοποιήσεις). 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, κοιλιακός πόνος, μετεωρισμός και ήπιο δερματικό εξάνθημα έχουν ανακοινωθεί και πιθανώς σχετίζονται με την αμιλορίδη.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν ανακοινωθεί με το φάρμακο 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 αμιλορίδης και υδροχλωροθειαζίδης αυξάνει την πιθανότητα ανεπιθυμητών ενεργειών πέρα από εκείνες που εμφανίζονται με τα συστατικά όταν χορηγούνται μόνα τους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου 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 το φάρμακο). 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 φαρμάκου και αυτών των ανεπιθυμητών ενεργειών, μερικές από τις οποίες έχουν ανακοινωθεί μόνο σπάνια.

Ποσοτό > 1%

Γενικές

Κεφαλαλγία*
Αδυναμία*
Κόπωση/κάματος

Καρδιαγγειακές

Αρρυθμία

υπόταση

Γαστρεντερικές

Ναυτία/ανορεξία*
Διάρροια
Γαστρεντερικός πόνος
γαστρεντερικό
Κοιλιακός πόνος
όρεξη

Μεταβολικές

Αύξηση των επιπέδων
καλίου στον ορό (> 5,5mEq/l)
Συμπτωματική υπονατριαιμία
ηλεκτρολυτών

Καλυπτηρίου συστήματος

Εξάνθημα*
Κνησμός

Μυοσκελετικές

Πόνος στα πόδια

Νευρικού συστήματος

Ζάλη*
Παραισθησία/αιμωδίες

Ψυχιατρικές

Καμία

Ποσοτό ≤ 1%

Κακουχία
Πόνος στο θώρακα
Πόνος στην πλάτη
Απώλεια συνείδησης

Ταχυκαρδία
Τοξικότητα από δακτυλίτιδα
Ορθοστατική

Στηθάγχη

Δυσκοιλιότητα
Αιμορραγία από το γαστρεντερικό
Διαταραχές στο

Μεταβολές στην

Αίσθημα πληρότητας
Λόξυγγας
Δίψα
Ανορεξία
Μετεωρισμός

Ουρική αρθρίτιδα
Αφυδάτωση
Διαταραχές των

Υπονατριαιμία

Έξαψη
Εφίδρωση

Μυϊκές κράμπες/σπασμοί
Αρθραλγίες

Λήθαργος
Ίλιγγος

Αϋπνία

Νευρικότητα
Κατάθλιψη
Υπνηλία
Πνευματική σύγχυση

Αναπνευστικές
Δύσπνοια

Καμία

Ειδικές αισθήσεις
Καμία

Άσχημη γεύση
Οπτικές διαταραχές
Ρινική συμφόρηση

Ουρογεννητικές
Καμία

Ανικανότητα
Νυκτουρία
Δυσουρία
Ακράτεια
Νεφρική
δυσλειτουργία
συμπεριλαμβανομένης της
νεφρικής ανεπάρκειας

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών με το φάρμακο.

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

Αμιλορίδη

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 της libido, υπνηλία.

Αναπνευστικές

Βήχας.

Ειδικές αισθήσεις

Εμβοές, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση.

Ουρογεννητικές

Πολυουρία, συχνουρία, σπασμός κύστης.

Υδροχλωροθειαζίδη

Γενικές

Αναφυλακτική αντίδραση, πυρετός.

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.

Καρδιαγγειακές

Νεκρωτική αγγειίτις (αγγειίτις, δερματική αγγειίτις).

Ψυχιατρικές

Ανησυχία.

Νεφρικές

Διάμεσος νεφρίτις.

Αναπνευστικές

Αναπνευστική δυσφορία περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος.

Ειδικές αισθήσεις

Παροδικό θάμβος όρασης, ξανθοψία.

Καλυπτηρίου συστήματος

Φωτοευαισθησία, φλεγμονή σιελογόνων αδένων, κνίδωση, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά την υπερδοσολογία σε ανθρώπους. Η από του στόματος LD₅₀ του συνδυασμού των φαρμάκων είναι αντίστοιχα 139 και 422mg/kg για τα θηλυκά ποντίκια και τους αρουραίους αντίστοιχα. Ειδικές πληροφορίες καθώς και ειδικό αντίδοτο για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το φάρμακο δεν είναι διαθέσιμα. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η θεραπεία με το φάρμακο 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 σε ανθρώπους. Η από του στόματος LD₅₀ (υπολογίζεται σαν βάση) είναι 56mg/kg σε ποντίκια και 36 ως 85mg/kg σε τους αρουραίους ανάλογα με το είδος. Τα πιο κοντινά ευρήματα και συμπτώματα που πρέπει να αναμένονται με την υπερδοσολογία είναι αφυδάτωση και διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών. Αν εμφανισθεί υπερκαλιαιμία πρέπει να ληφθούν δραστικά μέτρα για τη μείωση των επιπέδων καλίου στον ορό.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η από του στόματος LD₅₀ είναι μεγαλύτερη από 10g/kg τόσο στα ποντίκια όσο και στους αρουραίους. Τα πιο κοντινά ευρήματα και συμπτώματα που παρατηρήθηκαν είναι αυτά που προκαλούνται από την απώλεια ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωρραιμία, υπονατρίαίμια) και αφυδάτωση σαν αποτέλεσμα της εκσεσημασμένης διούρησης. Αν έχει δοθεί δακτυλίτιδα, η υποκαλιαιμία μπορεί να επιδεινώσει τις καρδιακές αρρυθμίες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Κωδικός ATC: C03EA01

Πρόκειται για ένα διουρητικό/αντιυπερτασικό φάρμακο που συνδυάζει την ισχυρή νατριουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης με την καλιοσυντηρητική ιδιότητα της υδροχλωρικής αμιλορίδης.

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

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 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 φαρμάκου εμφανίζεται σε δύο ώρες και η δράση αυτή φαίνεται να είναι σταθερή για περίπου 24 ώρες.

Υδροχλωροθειαζίδη

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

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η έναρξη της δράσης της εμφανίζεται σε 2 ώρες και φτάνει 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 φτάνει 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 της στο πλάσμα ποικίλλει από 6-9 ώρες.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τοξικότητα σε ζώα

Αμιλορίδη υδροχλωρική

Η οξεία από του στόματος LD₅₀ 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 ως 640mg/kg. Σε χρόνια μελέτη 78 εβδομάδων σε αρουραίους, η μέγιστη ανεκτή δόση για περισσότερο από μερικές εβδομάδες ήταν 10mg/kg/ημέρα (υπολογιζόμενη ως υδροχλωρική αμιλορίδη). Στο επίπεδο αυτό, αλλά όχι στα 2,5 ή 5mg/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 διπτανθρακικά του ορού και μια 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 (υπολογιζόμενη ως βάση), ανέπτυξαν ανορεξία την πέμπτη εβδομάδα και πέθαναν. Ενδείξεις περιελάμβαναν υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, αζωθαιμία και αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Στην αυτοψία, βρέθηκαν σε δύο σκύλους γαστρεντερικά έλκη. Οι υπόλοιποι σκύλοι ήταν φυσιολογικοί. Έλκη δεν βρέθηκαν σε άλλα είδη ή σε άλλες μελέτες στα σκυλιά. Πίθηκοι rhesus παρουσίασαν ανοχή σε δόσεις ως 8mg/kg/ημέρα (ως βάση) για 49 εβδομάδες.

Καρκινογένεση, Μεταλλαξιογένεση

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

Η υδροχλωρική αμιλορίδη 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 υδροχλωρικής αμιλορίδης και υδροχλωροθειαζίδης σε κουνέλια και ποντικούς σε δόσεις ως και 25 φορές την αναμενόμενη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο και δεν έδειξαν καμία ένδειξη

βλάβης στο έμβρυο. Δεν φάνηκε καμία ένδειξη μειωμένης γονιμότητας στους αρουραίους σε δόσεις ως και 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 ως και 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 LD₅₀ σε 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 ως 600mg/kg/ημέρα) ή σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (περίπου σε δόσεις ως 100mg/kg/ημέρα). Ωστόσο, 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 δικοιμασία χρωμοσωμικής εκτροπής σε ωθήκη 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 (διαιρετικότητα) και σε δοκιμασία με κύτταρα λεμφώματος μυός (μεταλλαξιογένεση) όπου χρησιμοποιήθηκαν συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης από 43 ως 1300mg/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 ως 100 και 4mg/kg πριν το ζευγάρισμα και κατά τη διάρκεια της κυοφορίας αντιστοίχως.

Τερατογενετικές επιδράσεις

Μελέτες αναπαραγωγής στο κουνέλι, στον ποντικό και τον αρουραίο σε δόσεις ως 100mg/kg/ημέρα (50 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο), δεν έδωσαν 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), δεν μείωσε την γονιμότητα ή δεν προκάλεσε γενετικές ανωμαλίες των απογόνων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Lactose, starch, dibasic calcium phosphate, guar gum, E110 & magnesium stearate.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία.

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείται σε θερμοκρασία < 25°C, προφυλαγμένο από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister PVC/αλουμινόφυλλου.

Συσκευασία 30 δισκίων.

6.6 Οδηγίες για χρήση / χειρισμό

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

GAP A.E.

Αγησιλάου 46

Άγιος Δημήτριος, 173 41

Αθήνα

Τηλ. 2109310980-4

Fax 2109338759

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 41142/23-10-2009

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ
ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ:** 18-9-1984/23-10-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 12/2009