

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

UNIDONE® 25 mg/tab, Δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg χλωροθαλιδόνης.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

Το UNIDONE αποτελείται από λευκά, επίπεδα, διχοτομούμενα, στρογγυλά δισκία, διαμέτρου 7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το UNIDONE ενδείκνυται για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, ιδιοπαθούς ή νεφρογενούς ή μεμονωμένης συστολικής.

Επίσης, για τη θεραπεία της χρόνιας σταθερής καρδιακής ανεπάρκειας ήπιου έως μέτριου βαθμού (κατηγορία II ή III σύμφωνα με την κατάταξη της NYHA).

Οίδημα συγκεκριμένης προέλευσης

- Ασκίτης που οφείλεται σε κίρρωση του ήπατος σε σταθεροποιημένους ασθενείς υπό στενή παρακολούθηση.
- Οίδημα λόγω νεφρωσικού συνδρόμου.

Άποιος διαβήτης.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δοσολογία του UNIDONE πρέπει να τιτλοποιείται για τον κάθε ασθενή προκειμένου να δοθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ηλικιωμένους. Το UNIDONE πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, κατά προτίμηση ως μία ημερήσια δόση κατά τη διάρκεια του πρωινού. Το κάθε δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες δόσεις.

Ενήλικες

Υπέρταση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 25 mg /ημέρα. Αυτή η δόση είναι αρκετή για να παραχθεί το μέγιστο υποτασικό αποτέλεσμα στους περισσότερους ασθενείς. Εάν με τη δόση των 25mg

/ημέρα η μείωση της αρτηριακής πίεσης αποδειχθεί ανεπαρκής, τότε η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 50 mg /ημέρα. Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης, συνιστάται η συνδυαστική χρήση και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων στο ήδη υπάρχον δοσολογικό σχήμα.

Σταθερή, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA: λειτουργική κατηγορία II / III)

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 25 έως 50 mg /ημέρα, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να αυξηθεί έως και 100 με 200 mg /ημέρα. Η συνήθης δόση συντήρησης είναι η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, π.χ. 25 έως 50 mg είτε ημερησίως είτε κάθε δεύτερη ημέρα. Εάν η ανταπόκριση στη θεραπεία αποδειχθεί ανεπαρκής, μπορεί να απαιτηθεί η συνδυαστική χρήση δακτυλιδίου ή ενός αναστολέα α-ΜΕΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης) ή και τα δύο. (Βλ. Παράγραφο 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση").

Οίδημα συγκεκριμένης προέλευσης (βλέπε παράγραφο 4.1 "Θεραπευτικές ενδείξεις")

Η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση πρέπει να προσδιορίζεται με τιτλοποίηση και να χορηγείται μόνο για περιορισμένο χρονικό διάστημα. Συνιστάται οι δόσεις να μην υπερβαίνουν τα 50 mg /ημέρα.

Άποιος διαβήτης

Αρχικά χορηγούνται 100 mg δύο φορές ημερησίως, ενώ όποτε κρίνεται εφικτό προτιμάται μείωση της ημερήσιας δόσης συντήρησης σε 50 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στα παιδιά θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Για παράδειγμα μία αρχική δόση 0.5 - 1 mg/kg/48ωρο και μία μέγιστη δόση 1.7 mg/kg/48ωρο έχουν χρησιμοποιηθεί.

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του UNIDONE συνιστάται επίσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2 "Φαρμακοκινητικές ιδιότητες").

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η αποβολή της χλωροθαλιδόνης είναι βραδύτερη από ότι σε υγιείς νέους ενήλικες, αν και η απορρόφηση είναι η ίδια. Συνεπώς, μπορεί να χρειαστεί μείωση της συνιστώμενης δόσης των ενηλίκων. Κατά τη θεραπεία ασθενών προχωρημένης ηλικίας με χλωροθαλιδόνη, ενδείκνυται προσεκτική ιατρική παρακολούθηση.

Το UNIDONE και τα θειαζιδικά διουρητικά χάνουν την διουρητική τους επίδραση, όταν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι <30 mL/λεπτό.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στις θειαζίδες και σε άλλα παράγωγα των σουλφοναμιδών ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ανουρία, σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/λεπτό), .

Ανθεκτική υποκαλιαιμία ή καταστάσεις που έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένη αποβολή καλίου, υπονατριαιμία και υπερασβεστιαίμια, συμπτωματική υπερουριχαιμία (ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας ή λίθων ουρικού οξέος), υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, νόσος του Addison που δεν έχει αντιμετωπισθεί και συγχορηγούμενη θεραπεία λιθίου.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις:

Το UNIDONE πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή προοδευτική ηπατική βλάβη, επειδή μικρές μεταβολές στο ισοζύγιο των υγρών και των ηλεκτρολυτών, λόγω των θειαζιδικών διουρητικών, μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κώμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (βλ. παράγραφο “4.3 Αντενδείξεις”).

Το UNIDONE πρέπει να χρησιμοποιείται επίσης με προσοχή σε ασθενείς με βαριά νεφροπάθεια. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να προκαλέσουν αζωθαιμία σε αυτούς τους ασθενείς και οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης χορήγησης τους μπορεί να είναι αθροιστικές.

Προφυλάξεις:

Ηλεκτρολύτες:

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά έχει συσχετισθεί με διαταραχή των ηλεκτρολυτών όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, υπεργλυκαιμία και υπονατρίαίμια. Δεδομένου ότι αυξάνεται η απέκκριση των ηλεκτρολυτών, θα πρέπει να αποφεύγεται μια πολύ αυστηρή δίαιτα χαμηλού νατρίου.

Η υποκαλιαιμία μπορεί να επηρεάσει την καρδιά ή να αυξήσει την ανταπόκρισή της στις τοξικές επιδράσεις της δακτυλίτιδας.

Όπως και με όλα τα θειαζιδικά διουρητικά, η προκαλούμενη από το UNIDONE καλιούρηση, είναι δοσοεξαρτώμενη και ο βαθμός της ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Με 25 – 50 mg/ημέρα, η μείωση στις συγκεντρώσεις του καλίου στον ορό είναι κατά μέσο όρο 0.5 mmol/L. Πρέπει να ελέγχονται τακτικά οι συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών στον ορό, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δακτυλίτιδα. Για χρόνια θεραπεία, οι συγκεντρώσεις καλίου στον ορό πρέπει να ελέγχονται στην αρχή της θεραπείας και στη συνέχεια μετά από 3-4 εβδομάδες. Μετά από αυτό - εάν δε διαταραχθεί το ισοζύγιο του καλίου από πρόσθετους παράγοντες (π.χ. έμετος, διάρροια, μεταβολή στη νεφρική λειτουργία κλπ.) - πρέπει να γίνονται έλεγχοι κάθε 4-6 μήνες.

Εάν είναι απαραίτητο, το UNIDONE μπορεί να συνδυασθεί με από του στόματος χορηγούμενα συμπληρώματα καλίου ή ένα καλιοπροστατευτικό διουρητικό (π.χ. τριαμετένη). Εάν η υποκαλιαιμία συνοδεύεται από κλινικά σημεία (π.χ. μυϊκή αδυναμία, πάρεση και μεταβολή του ΗΚΓ), το UNIDONE πρέπει να διακόπτεται. Η συνδυασμένη θεραπεία αποτελούμενη από το UNIDONE και ένα άλας καλίου ή ένα καλιοπροστατευτικό διουρητικό πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς του MEA ή αναστολείς της αγγειοτασίνης.

Ο έλεγχος των ηλεκτρολυτών του ορού ενδείκνυται ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με ασκίτη που οφείλεται σε κίρρωση του ήπατος και σε ασθενείς με οίδημα που οφείλεται σε νεφρωσικό σύνδρομο. Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές υπονατρίαίμιας με νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, αδυναμία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό και απάθεια) μετά από αγωγή με θειαζιδικό διουρητικό.

Στο νεφρωσικό σύνδρομο, το UNIDONE πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον κάτω από στενή επίβλεψη σε νορμοκαλιαμικούς ασθενείς, που δεν εκδηλώνουν συμπτώματα υποογκαϊμίας.

Μεταβολικές επιδράσεις:

Το UNIDONE μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό, αλλά κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας δεν παρατηρούνται συχνά κατά τη χρόνια θεραπεία.

Όπως και με τη χρήση άλλων θειαζιδικών διουρητικών, μπορεί να εμφανιστεί δυσανεξία στη γλυκόζη. Αυτό εκδηλώνεται ως υπεργλυκαιμία και γλυκοζουρία.

Το UNIDONE μπορεί πολύ σπάνια να επιδεινώσει ή να προκαλέσει σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό είναι συνήθως αναστρέψιμο με τη διακοπή της θεραπείας.

Μικρές και μερικά αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερίνης, των τριγλυκεριδίων ή της LDL στο πλάσμα αναφέρθηκαν σε ασθενείς κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με θειαζίδες και διουρητικά, που μοιάζουν με τις θειαζίδες. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως.

Το UNIDONE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως φάρμακο πρώτης εκλογής για μακροχρόνια θεραπεία σε ασθενείς με έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη ή σε άτομα, που κάνουν θεραπεία για υπερχοληστερολαιμία (δίαιτα ή συνδυασμός δίαιτας με φάρμακα).

Όπως με όλους τους αντιυπερτασικούς παράγοντες, ο προσεκτικός καθορισμός του δοσολογικού σχήματος ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία ή εγκεφαλική αρτηριοσκλήρωση.

Άλλες επιδράσεις:

Η αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του MEA και των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης ενισχύεται από παράγοντες, που αυξάνουν τη δράση της ρενίνης του πλάσματος (διουρητικά). Συνιστάται η μείωση της δοσολογίας του διουρητικού ή η διακοπή του για 2 - 3 ημέρες και/ή να γίνει η έναρξη της θεραπείας με μία χαμηλή αρχική δόση του αναστολέα του MEA ή των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης.

Αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία εμφάνιση μυωπίας και δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας:

Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας ή πόνο του οφθαλμού και συνήθως συμβαίνουν μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη λήψης του φαρμάκου. Χωρίς θεραπευτική αγωγή, το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η πρωταρχική θεραπεία είναι η όσο το δυνατόν ταχύτερη διακοπή του φαρμάκου. Μπορεί να χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει εκτός ελέγχου. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στη σουλφοναμίδη ή στην πενικιλίνη.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα διουρητικά ενισχύουν τη δράση των παραγώγων του κουραρίου και των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων (π.χ. γουανεθιδίνη, μεθυλντόπα β-αναστολείς, αγγειοδιασταλτικά, ανταγωνιστές του ασβεστίου, αναστολείς του MEA και ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης).

Αντιδιαβητικά: Μπορεί να καταστεί αναγκαία η αναπροσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης και των από το στόματος χορηγούμενων αντιδιαβητικών παραγόντων, λόγω του κινδύνου μείωσης της υπογλυκαιμικής δράσης που προκαλείται από την πιθανή μείωση της ινσουλίνης που απελευθερώνεται από το πάγκρεας λόγω της υπογλυκαιμικής δράσης.

Δακτυλίτιδα: Η προκαλούμενη από τις θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από τη δακτυλίτιδα. Η υποκαλιαιμία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικού δακτυλιδισμού και ανταγωνίζεται τη δράση της λιδοκαΐνης, μεξιλετίνης και τοκαϊνίδης (βλ. παράγραφο “4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

Αλλοπουρινόλη: Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αμανταδίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, που προκαλούνται από την αμανταδίνη.

Διαζοξίδη: Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει την υπεργλυκαιμική δράση της διαζοξίδης.

Κυτταροτοξικοί παράγοντες: Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να μειώσει τη νεφρική απέκκριση των κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσει τη μυελοκατασταλτική δράση τους.

Βιταμίνη D ή άλατα του ασβεστίου: Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μαζί με βιταμίνη D ή με άλατα του ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου στον ορό λόγω αναστολής της ουρικής απέκκρισης. Η προκύπτουσα υπερασβεστιαίμια είναι συνήθως παροδική αλλά μπορεί να είναι επίμονη και συμπτωματική (αδυναμία, κόπωση, ανορεξία) σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό.

Η δράση της γλωροθαλιδόνης ενδέχεται να επηρεαστεί από τη χορήγηση των ακόλουθων φαρμάκων:

ΜΣΑΦ: Η ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (π.χ. ινδομεθακίνη) μπορεί να εξασθενήσει τη διουρητική και αντιυπερτασική δράση του UNIDONE. Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με προδιάθεση.

Η υποκαλιαιμική δράση των διουρητικών μπορεί να αυξηθεί από κορτικοστεροειδή, β_2 -αγωνιστές, αμφοτερικίνη και καρβονοξαλόνη με κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών και/ή μυϊκών διαταραχών.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες: Η βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου.

Ανιονικές ιοντοανταλλακτικές ρητίνες: Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών επηρεάζεται από την παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων, όπως η χολεστυραμίνη. Μια μείωση στο φαρμακολογικό αποτέλεσμα μπορεί να αναμένεται.

Κυκλοσπορίνη: Η ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Οι θειαζίδες και τα παρόμοιοι τύπου διουρητικά μπορούν να προκαλέσουν ταχεία αύξηση των επιπέδων λιθίου στον ορό (κίνδυνος τοξικότητας), καθώς η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από αυτές τις ουσίες.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα διουρητικά είναι καλύτερο να αποφεύγονται για τη διαχείριση του οιδήματος ή της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς η χρήση τους μπορεί να σχετίζεται με την υποογκαιμία, το αυξημένο ιξώδες του αίματος και τη μειωμένη αιμάτωση του πλακούντα. Έχουν υπάρξει αναφορές για καταστολή του μυελού των οστών του εμβρύου, θρομβοπενία και εμβρυϊκό και νεογνικό ίκτερο που σχετίζονται με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών.

Θηλασμός

Η χλωροθαλιδόνη περνά στο μητρικό γάλα. Οι μητέρες που λαμβάνουν το UNIDONE πρέπει να αποφεύγουν να θηλάζουν τα βρέφη τους.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τους πιθανούς κινδύνους από την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, εάν παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν αναφερθεί με τη χλωροθαλιδόνη από πολλαπλές πηγές, συμπεριλαμβανομένης της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία, παρατίθενται σύμφωνα με τις κατηγορίες/οργανικά συστήματα κατά MedDRA. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται βάσει συχνότητας, με τις συχνότερες αντιδράσεις πρώτες. Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Επιπλέον, οι αντίστοιχες κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$),

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$),

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$),

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$),

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική ή αιμολυτική αναιμία και ηωσινοφιλία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: υπερευαισθησία στη χλωροθαλιδόνη, σε άλλα παράγωγα των σουλφοναμιδών ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές: κυρίως σε υψηλότερες δόσεις, υποκαλιαιμία, υπερουριχαιμία και υπερλιπιδαιμία.

Συχνές: υπονατρία, υπομαγνησιαμία και υπεργλυκαιμία.

Όχι συχνές: ουρική αρθρίτιδα

Σπάνιες: υπερασβεστιαμία, γλυκοζουρία, ανεπαρκής ρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη,

Πολύ σπάνιες: υποχλωραιμική αλκάλωση.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνή: ίλιγγος.

Σπάνιες: παραισθησία, κεφαλαλγία.

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνια: οπτική δυσλειτουργία.

Μη γνωστές: αποκόλληση του χοριοειδούς.

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνια: αρρυθμίες.

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: ορθοστατική υπόταση, που μπορεί να επιδεινωθεί από οινόπνευμα, αναισθητικά ή κατασταλτικά.

Πολύ σπάνια: αγγείτιδα.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Πολύ σπάνια: μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: απώλεια όρεξης και ελαφρά κοιλιακή δυσφορία.

Σπάνιες: ελαφρά ναυτία και έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα και διάρροια.

Πολύ σπάνια: παγκρεατίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος.

Σπάνια: αντίδραση από φωτοευαισθησία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Πολύ σπάνια: μυϊκές κράμπες.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ σπάνιες: διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνή: στυτική δυσλειτουργία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνή: αδυναμία

Παρακλινικές εξετάσεις

Πολύ σπάνια: αύξηση χοληστερόλης

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9. Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα: Σε δηλητηρίαση, που οφείλεται σε υπερδοσολογία, ενδέχεται να εμφανισθούν τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα: ζάλη, ναυτία, υπνηλία, υποογκαιμία,

υπόταση και διαταραχές ηλεκτρολυτών, που μπορεί να προκαλέσουν καρδιακές αρρυθμίες και μυϊκούς σπασμούς.

Θεραπεία: Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για το UNIDONE. Θα πρέπει να πραγματοποιείται πλύση στομάχου, πρόκληση εμέτου ή χορήγηση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης. Η αρτηριακή πίεση και η ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών πρέπει να παρακολουθούνται και να λαμβάνονται τα κατάλληλα διορθωτικά μέτρα. Μπορεί να είναι ενδεδειγμένη η ενδοφλέβια αντικατάσταση των υγρών και των ηλεκτρολυτών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διουρητικά τύπου θειαζίδης, κωδικός ATC: C03BA04.

Η χλωροθαλιδόνη είναι ένα βενζοθειαζιδικό διουρητικό (συγγενές με τη θειαζίδη) με μακράς διάρκειας δράση.

Μηχανισμός δράσης

Η θειαζίδη και τα παρόμοιου τύπου με τη θειαζίδη διουρητικά δρουν πρωταρχικά στο άπω νεφρικό σωληνάριο (αρχικό εσπειραμένο τμήμα), αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του NaCl (ανταγωνιζόμενα το συμμεταφορέα του Na⁺ - Cl⁻) και προάγοντας την επαναπορρόφηση του Ca⁺⁺ (με έναν άγνωστο μηχανισμό). Η ενισχυμένη απελευθέρωση Na⁺ και ύδατος στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού και/ή το αυξημένο κλάσμα ροής, οδηγούν σε αυξημένη έκκριση και απέκκριση K⁺ και H⁺.

Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η διούρηση προκαλείται μετά από χορήγηση 12,5 mg χλωροθαλιδόνης. Η προκύπτουσα αύξησή της δια μέσου των ούρων απέκκρισης νατρίου και χλωρίου και η μικρότερη απέκκριση δια μέσου των ούρων καλίου είναι δοσοεξαρτώμενες και εμφανίζονται τόσο σε φυσιολογικούς, όσο και σε ασθενείς με οίδημα. Η διουρητική δράση αρχίζει μετά από 2 - 3 ώρες, φθάνει τη μέγιστη τιμή της μετά από 4 - 24 ώρες και μπορεί να διατηρηθεί για 2 - 3 ημέρες.

Η προκαλούμενη από τις θειαζίδες διούρηση οδηγεί αρχικά σε μειώσεις του όγκου του πλάσματος, της καρδιακής παροχής και της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Ενδέχεται να ενεργοποιηθεί το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης.

Σε υπερτασικά άτομα, η χλωροθαλιδόνη μειώνει με ήπιο τρόπο την αρτηριακή πίεση. Σε συνεχή χορήγηση η υποτασική δράση διατηρείται, πιθανόν λόγω της μείωσης της περιφερικής αντίστασης. Η καρδιακή παροχή επανέρχεται στις προθεραπευτικές τιμές, ο όγκος του πλάσματος παραμένει κάπως μειωμένος και μπορεί να αυξηθεί η δράση της ρενίνης του πλάσματος.

Σε χρόνια χορήγηση η αντιυπερτασική δράση της χλωροθαλιδόνης είναι δοσοεξαρτώμενη μεταξύ 12,5 και 50 mg/ημέρα. Αυξάνοντας τη δόση πάνω από 50 mg αυξάνουν οι μεταβολικές επιπλοκές, και σπάνια υπάρχει θεραπευτικό όφελος.

Όπως και με άλλα διουρητικά, όταν το UNIDONE χορηγείται ως μονοθεραπεία, επιτυγχάνεται έλεγχος της αρτηριακής πίεσης στους μισούς περίπου ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση. Έχει βρεθεί ότι γενικά οι ηλικιωμένοι και οι έγχρωμοι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά σε διουρητικά όταν χορηγούνται ως κύρια θεραπεία. Τυχασιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ηλικιωμένους έχουν δείξει ότι η θεραπεία της υπέρτασης ή της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης σε πιο ηλικιωμένα άτομα με χαμηλές δοσολογίες θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανόμενης της χλωροθαλιδόνης, μειώνει την

αγγειοεγκεφαλική (οξεία ΑΕΕ), καθώς και την στεφανιαία και ολική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η συνδυασμένη θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά ενισχύει τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Σε μεγάλη αναλογία ασθενών, που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη μονοθεραπεία, μπορεί να επιτευχθεί με αυτόν τον τρόπο μία περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Στο νεφρογενή άποιο διαβήτη, η χλωροθαλιδόνη μειώνει παραδόξως την πολυουρία. Ο μηχανισμός αυτός δράσης της δεν έχει αποσαφηνισθεί.

Επειδή τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένου της χλωροθαλιδόνης, μειώνουν την απέκκριση ιόντων Ca^{++} , έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη του ανασχηματισμού λίθων οξαλικού ασβεστίου στους νεφρούς.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση 50 mg χλωροθαλιδόνης είναι περίπου 64% και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα επιτυγχάνονται μετά από 8 - 12 ώρες. Για δόσεις 25 και 50 mg οι τιμές C_{max} κυμαίνονται κατά μέσο όρο στο 1,5 $\mu\text{g/mL}$ (4,4 $\mu\text{mol/L}$) και 3,2 $\mu\text{g/mL}$ (9,4 $\mu\text{mol/L}$) αντίστοιχα. Για δόσεις μέχρι 100 mg υπάρχει μία αναλογική αύξηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC). Σε επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις 50 mg επιτυγχάνονται μετά από 1 - 2 εβδομάδες μέσες συγκεντρώσεις στο αίμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση 7,2 $\mu\text{g/mL}$ (21,2 $\mu\text{mol/L}$), που μετρήθηκαν στο τέλος του 24ωρου δοσολογικού διαστήματος.

Κατανομή

Στο αίμα μόνο μικρό κλάσμα της χλωροθαλιδόνης είναι ελεύθερο, λόγω εκτενούς συσώρευσης στα ερυθροκύτταρα και δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Λόγω του μεγάλου βαθμού δέσμευσης και της υψηλής συγγένειας της χλωροθαλιδόνης με την ανθρακική ανυδράση των ερυθροκυττάρων, μόνο 1,4% περίπου του συνολικού ποσού χλωροθαλιδόνης στο ολικό αίμα βρέθηκε στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δόσεις 50 mg. In vitro, η δέσμευση της χλωροθαλιδόνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 76% περίπου και η κατ' εξοχήν δεσμευτική πρωτεΐνη είναι η λευκωματίνη.

Η χλωροθαλιδόνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και περνά στο μητρικό γάλα. Σε μητέρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με 50 mg χλωροθαλιδόνης την ημέρα πριν και μετά τον τοκετό, τα επίπεδα της χλωροθαλιδόνης στο ολικό αίμα του εμβρύου είναι το 15% περίπου αυτών, που βρίσκονται στο μητρικό αίμα. Οι συγκεντρώσεις χλωροθαλιδόνης στο αμνιοτικό υγρό και στο μητρικό γάλα είναι το 4% περίπου του αντίστοιχου επιπέδου στο μητρικό αίμα.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η ηπατική απέκκριση στη χολή αποτελούν ελάχιστο οδό αποβολής. Μέσα σε 120 ώρες, το 70% περίπου της δόσης απεκκρίνεται από τα ούρα και τα κόπρανα, κυρίως σε αναλλοίωτη μορφή.

Αποβολή

Η χλωροθαλιδόνη αποβάλλεται από το ολικό αίμα και το πλάσμα με ημιπερίοδο ζωής της αποβολής, που ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 50 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής είναι αμετάβλητη μετά από χρόνια χορήγηση. Το μέγιστο μέρος μίας απορροφούμενης δόσης χλωροθαλιδόνης απεκκρίνεται από τα νεφρά με μέση νεφρική κάθαρση 60 mL/min.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Η νεφρική ανεπάρκεια δε μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της χλωροθαλιδόνης και ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρεάζει το ρυθμό αποβολής του φαρμάκου από το αίμα ή το πλάσμα είναι πιθανότατα η συγγένεια του φαρμάκου προς την ανθρακική ανυδράση των ερυθροκυττάρων.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική λειτουργία (βλ παράγραφο 4.2 και 4.3).

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η αποβολή της χλωροθαλιδόνης είναι βραδύτερη απ' ό,τι σε υγιείς νέους ενήλικες, αν και η απορρόφηση της είναι η ίδια. Για αυτό το λόγο απαιτείται στενή ιατρική παρακολούθηση κατά τη θεραπεία ασθενών προχωρημένης ηλικίας με χλωροθαλιδόνη.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Μελέτες τερατογένεσης σε ποντίκια, αρουραίους, χάμστερ και κουνέλια δεν έδειξαν ενδεχόμενη τερατογόνο δράση σε πολλαπλάσια της κλινικής δόσης (μέχρι και 500 φορές την κλινική δόση). Σε 1 μελέτη σε ποντίκια, με δόση ίση με 50 φορές την κλινική δόση, παρατηρήθηκε αύξηση στον αριθμό των παλίνδρομων κυήσεων. Ωστόσο, αυτό δεν παρατηρήθηκε σε 3 άλλες μελέτες, σε ποντίκια, ίδιου επιπέδου δόσης. Παρατηρήθηκε αυξημένη εμβρυοτοξικότητα παρουσία μητρικής τοξικότητας σε μία μελέτη σε αρουραίους, με έναρξη δόσης που αντιστοιχούσε σε 19 φορές την κλινική δόση. Ωστόσο, δεν αναφέρθηκαν παρόμοια φαινόμενα σε άλλες μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια, ακόμα και σε υψηλότερα επίπεδα δόσεων.

Ογκογένεση

Οι έλεγχοι για την πρόκληση γονιδιακών μεταλλάξεων σε βακτήρια ή καλλιεργημένα κύτταρα θηλαστικών ήταν αρνητικοί. Σε υψηλές κυτταροτοξικές δόσεις προκλήθηκαν χρωμοσωμικές αλλοιώσεις σε καλλιεργημένα κύτταρα ωοθηκών (CHO) Κινεζικού χάμστερ. Όμως, οι έλεγχοι για την ικανότητα πρόκλησης DNA αναδιάταξης στα ηπατοκύτταρα των αρουραίων ή στους μικροπυρήνες του μυελού των οστών του ποντικού ή στο ήπαρ του αρουραίου δεν έδειξαν πρόκληση χρωμοσωμικής βλάβης. Έτσι τα αποτελέσματα από τη δοκιμασία κυττάρων CHO θεωρούνται ότι προέρχονται από κυτταροτοξικότητα μάλλον, παρά από γονιδιοτοξικότητα. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η χλωροθαλιδόνη δεν παρουσιάζει κίνδυνο μεταλλαξιογένεσης στον άνθρωπο.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν γίνει μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με χλωροθαλιδόνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Τύπου 102)
Στεατικό μαγνήσιο
Καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη νατρίου
Άμυλο αραβοσίτου.

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 20 δισκία συσκευασμένα ανά 10 σε 2 blisters από PVC/PVDC/Aluminum και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ Α.Β.Ε.Ε.

14° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας 1

145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 8072512

Fax: 210 8078907

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ