

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tialorid mite 2,5 mg + 25 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 2,5 mg amiloridu chlorowodoru (*Amiloridi hydrochloridum*) i 25 mg hydrochlorotiazidu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletkę zawiera od 200 mg do 209 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Tabletkę okrągłą, barwy żółtawej z odcieniem seledynowym, obustronnie wypukłą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tialorid mite jest wskazany w leczeniu:

- nadciśnienia tętniczego krwi lekkiego lub umiarkowanego (w monoterapii lub z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi);
- zastoinowej niewydolności krążenia;
- marskości wątroby z wodobrzuszem i obrzękami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę produktu należy ustalać indywidualnie, w zależności od ciężkości choroby i reakcji pacjenta na produkt.

Zwykle stosuje się następujące dawkowanie:

Dorośli

W nadciśnieniu tętniczym krwi

Początkowo 1 tabletkę raz na dobę. W razie konieczności, dawkę można zwiększyć do 2 tabletek na dobę, podawanych jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych.

W zastoinowej niewydolności krążenia

Początkowo 1 tabletkę na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać. Nie należy przekraczać dawki 4 tabletek na dobę.

W marskości wątroby

Leczenie rozpoczyna się małymi dawkami, które zwiększa się stopniowo aż do uzyskania odpowiedniego działania moczopędnego. Nie należy przekraczać dawki 4 tabletek na dobę. Po ustąpieniu obrzęków należy zmniejszyć dawkę produktu. Dawka podtrzymująca może być

mniejsza od dawki początkowej.

Dzieci i młodzież

Tialorid mite nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania w tej grupie pacjentów nie zostały określone (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

U tych pacjentów dawkę należy ustalać w zależności od stanu czynności nerek i klinicznej reakcji na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkaliemia (stężenie potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l).
- Zwiększone stężenie wapnia w surowicy.
- Leczenie litem.
- Leczenie innymi lekami oszczędzającymi potas (np. triamteren, spironolakton, eplerenon).
- Stosowanie leków uzupełniających potas lub dieta bogata w potas (w ciężkich i opornych przypadkach hipokaliemii można stosować Tialorid mite pod kontrolą).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Stan przedśpiączkowy w marskości wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Bezmocz.
- Nefropatia cukrzycowa.
- Cukrzyca.
- Stężenie mocznika we krwi powyżej 10 mmol/l, lub stężenie kreatyniny powyżej 130 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów, u których nie można dostatecznie często i starannie monitorować stężenia elektrolitów i mocznika (patrz punkt 4.4).
- Choroba Addisona.
- Laktacja.
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat, gdyż bezpieczeństwo i skuteczność stosowania w tej grupie pacjentów nie zostały określone.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt może wywołać hiperkaliemię, która może być przyczyną groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Hiperkaliemia występuje częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, u chorych na cukrzycę oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Wskazana jest kontrola stężenia potasu w surowicy krwi u wszystkich pacjentów leczonych produktem Tialorid mite, szczególnie na początku leczenia i po ustaleniu odpowiedniej dawki produktu. W przypadku wystąpienia hiperkaliemii, należy odstawić Tialorid mite i w razie konieczności podjąć działanie zmniejszające stężenie potasu.

Chociaż po zastosowaniu produktu Tialorid mite istnieje mniejsze niebezpieczeństwo wystąpienia zaburzeń elektrolitowych (hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipokaliemia, hipomagnezemia), wskazana jest kontrola równowagi wodno-elektrolitowej. Taką kontrolę zaleca się szczególnie wtedy, kiedy u pacjenta wystąpią wymioty i (lub) jeśli otrzymuje on parenteralnie płyny. Następujące objawy wskazują na zaburzenia równowagi elektrolitowej: suchość w jamie ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, drgawki, dezorientacja, bóle i skurcze mięśni, nużliwość mięśni, niedociśnienie, oliguria, tachykardia, nudności, wymioty.

Hipokaliemia może wystąpić w wyniku szybkiej diurezy, długotrwałej terapii i ciężkiej marskości wątroby. Hipokaliemia może zwiększyć wrażliwość serca na toksyczne działanie glikozydów naparstnicy.

Hiponatremia spowodowana lekiem przebiega najczęściej łagodnie i bezobjawowo i na jej

wystąpienie narażone są szczególnie osoby w podeszłym wieku.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem. Mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Przed przeprowadzaniem badań czynności przytarczyc, należy zaprzestać stosowania leków tiazydowych.

Tialorid mite należy ostrożnie stosować w następujących grupach pacjentów:

- u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie mocznika we krwi powyżej 10 mmol/l, lub stężenie kreatyniny powyżej 130 μ mol/l), ponieważ istnieje u tych pacjentów niebezpieczeństwo rozwoju hiperkaliemii. Mogą również wystąpić lub nasilić się objawy moczniczy wskutek kumulacji produktu.
- u pacjentów z marskością wątroby, z współistniejącym wodobrzuszem, alkalozą metaboliczną i obrzękami, ze względu na większe ryzyko wzrostu stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi podczas forsowanej diurezy.
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby może wystąpić encefalopatia lub śpiączka wątrobowa.
- u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową występującymi aktualnie lub w wywiadzie, ponieważ mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na lek.
- u pacjentów z chorobą serca i płuc lub niekontrolowaną cukrzycą, ponieważ istnieje ryzyko rozwoju kwasicy oddechowej i metabolicznej; konieczna jest częsta kontrola równowagi kwasowo-zasadowej.
- produktu Tialorid mite nie należy podawać pacjentom z cukrzycą z uwagi na ryzyko rozwoju hiperkaliemii. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania produktu, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stan wydolności nerek, w celu zminimalizowania tego ryzyka. Może być konieczna odpowiednia zmiana dawek leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny.
- hydrochlorotiazyd zmniejsza tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą utajoną może się ujawnić postać jawna tej choroby. Hydrochlorotiazyd może podwyższać stężenie cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi.
- u pacjentów chorych na dnę moczanową, gdyż produkt może podwyższać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i wywołać napad dny.
- u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym, hydrochlorotiazyd może zaostrzać objawy choroby.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych uwzględnionych w duńskim krajowym rejestrze nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)] w przypadku narażenia na zwiększającą się łączną dawkę hydrochlorotiazydu (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMSC mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany oraz szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek nietypowych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta.

Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj pojawiają się w ciągu kilku godzin do tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku.

Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu produktu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć natychmiastowe podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Tialorid mite i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Tialorid mite zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorpropamid wykazuje działanie synergiczne z produktem Tialorid mite, co zwiększa ryzyko hiponatremii.

Może być konieczna zmiana dawkowania insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Tialorid mite nasila działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. Podczas jednoczesnego stosowania z guanetydyną, metylodopą lub produktami blokującymi receptory adrenergiczne może wystąpić ciężka hipotonia ortostatyczna. Należy zmniejszyć dawki tych leków.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Tialorid mite z inhibitorami ACE lub z antagonistami receptora angiotensyny II zwiększa się ryzyko hiperkaliemii. Należy wówczas kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Leczenie diuretykami należy zakończyć na 2 lub 3 dni przed rozpoczęciem terapii inhibitorami ACE, aby zapobiec hipotonii występującej często po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Tialorid mite i amin presyjnych (np. adrenalina) zmniejsza się odpowiedź naczyniowa na aminy.

Tialorid mite stosowany jednocześnie z solami litu zwiększa ich toksyczność (zmniejsza się klirens litu i zwiększa się jego stężenie w surowicy krwi). W zasadzie należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Podczas stosowania hydrochlorotiazydu z barbituranami, opioidami lub alkoholem może nasilać się niedociśnienie ortostatyczne.

Podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zwiększa się ryzyko wystąpienia niewydolności nerek; NLPZ poprzez hamowanie działania prostaglandyn zmniejszają przepływ nerkowy i mogą zmniejszać diuretyczne, natriuretyczne i hipotensyjne działanie hydrochlorotiazydu.

U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci w podeszłym wieku lub pacjenci ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, w tym pacjenci przyjmujący leki moczopędne), którzy przyjmują niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2, jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów ACE może powodować dalsze

zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek. Działania te są zwykle odwracalne. Dlatego też takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i leków moczopędnych oszczędzających potas, w tym amilorydu, może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego też, podczas stosowania amilorydu jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

Stosowanie amilorydu jednocześnie z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II, trilostanem, cyklosporyną lub takrolimusem może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia hiperkaliemii. Dlatego też, jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Kolestyramina lub kolestypol wiążą hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie z przewodu pokarmowego, odpowiednio o 85% i 43%. W przypadku, gdy kolestyramina jest przyjmowana po 4 godzinach po podaniu hydrochlorotiazynu, wchłanianie hydrochlorotiazynu jest mniejsze o 30-35%.

Kortykosteroidy lub ACTH mogą nasilać wywołaną przez tiazidy utratę elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemię.

Tialorid mite nasila zwiotczające mięśnie działanie leków z grupy tubokuraryny.

Testy laboratoryjne

Hydrochlorotiazyd wpływa na metabolizm wapnia, dlatego produkt należy odstawić przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt może być stosowany w ciąży w przypadku zdecydowanej konieczności.

Tiazidy przechodzą przez barierę łożyska.

Leki moczopędne nie są wskazane u kobiet ciężarnych, nawet do leczenia umiarkowanych obrzęków, ponieważ nie zapobiegają rozwojowi zatrucia ciążowego, ale mogą spowodować hipowolemię, zwiększyć lepkość krwi i zmniejszyć ukrwienie łożyska.

Obserwowano żółtaczkę u płodów i noworodków oraz trombocytopenię u noworodków urodzonych przez matki, które stosowały tiazidy w czasie ciąży.

U kobiet, które stosowały tiazidy przed porodem zwiększało się stężenie kwasu moczowego i kreatyniny w płynie owodniowym.

Karmienie piersią

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego. Produktu nie należy stosować w okresie karmienia piersią z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tialorid mite może wywołać działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: osłabienie, znużenie, zawroty głowy, osłupienie. Należy poinformować pacjenta, że w razie wystąpienia tego typu objawów niepożądanych istnieje niebezpieczeństwo związane z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być

określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu produktu Tialorid mite są związane z jego działaniem moczopędnym, leczeniem tiazydami lub z zasadniczą chorobą i mogą być następujące (potwierdzone klinicznie):

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: leukopenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hiperkaliemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, dna, hiperglikemia.

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: bezsenność, nerwowość, zaburzenia pamięci, depresja, senność.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: zawroty głowy, ból głowy, parestezja, osłupienie, niepokój ruchowy.

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: przemijające zaburzenia widzenia, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: zaburzenia rytmu serca, tachykardia, zwiększenie toksyczności glikozydów naporstnicy, niedociśnienie, również ortostatyczne, choroba niedokrwienna serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: duszność, kaszel, niedrożność nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: brak łaknienia, zaburzenia smaku, nudności, wymioty, skurcze, biegunka, zaparcie, ból żołądka, krwawienia, uczucie pełności w jamie brzusznej, pragnienie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, czkawka, zapalenie trzustki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: świąd, wysypka, zaczerwienienie twarzy, obfite pocenie się, reakcje nadwrażliwości na światło, nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: ból kończyn, kurcze mięśni, ból stawów, ból w klatce piersiowej i ból pleców.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: impotencja, zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, nietrzymanie moczu, zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: uczucie zmęczenia, osłabienie, znużenie, złe samopoczucie, gorączka, omdlenia.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak swoistej odtrutki na Tialorid mite, a także danych dotyczących usuwania produktu z ustroju za pomocą dializy.

Objawy zatrucia

Najpoważniejsze z nich to utrata wody i elektrolitów, a także inne, jak: tachykardia, niedociśnienie, wstrząs, osłabienie, stany splątania, zawroty głowy, kurcze mięśni łydek, parestezja, zmęczenie, utrata świadomości, nudności, wymioty, pragnienie, poliuria, oliguria lub anuria, hipokaliemia, hiponatremia, alkalozja, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek.

Leczenie zatrucia

Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące czynności życiowe.

W razie zatrucia należy spowodować wymioty i zastosować węgiel aktywny.

Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i korygować je w razie potrzeby.

W hiperkaliemii prowadzić leczenie normalizujące stężenie potasu w surowicy tj. podać dożylnie sodu wodorowęglan lub glukozę z insuliną o szybkim działaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek moczopędny o umiarkowanym działaniu z lekiem moczopędnym oszczędzającym potas, hydrochlorotiazyd i leki moczopędne oszczędzające potas;
kod ATC: C03EA01

Tialorid mite jest lekiem złożonym z dwóch leków moczopędnych, tj. hydrochlorotiazylu i amilorydu. Hydrochlorotiazyl jest diuretykiem tiazydowym o średnio silnym działaniu.

Mechanizm jego działania polega na bezpośrednim wpływie na hamowanie zwrotnego transportu jonów sodowych w kanalikach dystalnych krętych, co w efekcie powoduje zwiększenie natriurezy i diurezy. Zwiększone wydalanie sodu pociąga za sobą wydalanie jonów potasu, wskutek zahamowania wymiany jonów sodu i potasu w kanalikach dystalnych, czemu zapobiega amiloryd znajdujący się w produkcie.

Po długotrwałej terapii tiazydami może wystąpić łagodna postać alkalozji metabolicznej z hipokaliemią i hipochloremią.

Hydrochlorotiazyl, podobnie jak inne tiazydy, zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia i zmniejsza jego wydalanie z moczem.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie jonów magnezowych, co może być przyczyną hipomagnezemii.

Hydrochlorotiazyd hamuje wydalanie kwasu moczowego, co może być przyczyną hiperurykemii. Wynikiem pozanerkowego działania hydrochlorotiazylu jest hiperglikemia występująca na czczo oraz nieprawidłowa krzywa glikemiczna po obciążeniu glukozą.

Hydrochlorotiazyd powoduje niewielki spadek przesączania kłębuszkowego, co ogranicza jego zastosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek.

Tiazydy obniżają ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z nadciśnieniem. Sugeruje się, że mechanizm tego działania polega nie tylko na zmniejszeniu objętości płynów pozakomórkowych, ale również na bezpośrednim działaniu na naczynia i zmniejszeniu oporu obwodowego. Zmniejszenie ilości sodu w ścianach naczyń krwionośnych zmniejsza ich oddziaływanie na endogenne aminy katecholowe. Ponadto nasila się aktywność reniny w osoczu na skutek zmiany objętości płynów krążących.

Amiloryd jest diuretykiem oszczędzającym potas i nasilającym natriuretyczne, diuretyczne i hipotensyjne działanie hydrochlorotiazylu. Utrudnia wnikanie jonów wodorowych do nabłonków kanalików w dystalnej części nefronu, a tym samym hamuje przepływ tych jonów do miejsca ich wymiany na jony potasowe. W wyniku tego działania zmniejsza się reabsorpcja sodu i sekrecja potasu oraz jonów wodorowych. Amiloryd nie hamuje całkowicie procesu wymiany jonów sodowych na potasowe, ale wydatnie ją zmniejsza.

Mechanizm działania oszczędzającego potas polega na wpływie na kanaliki dystalne.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Narażenie dużego stopnia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50 000$ mg) wiązało się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek między występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC) i narażeniem na HCTZ: w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji, tworzących grupę kontrolną, z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a reakcją ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które zwiększało się do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku narażenia dużego stopnia ($\sim 25 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100 000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Tiazydy wełniają się z przewodu pokarmowego w różnym stopniu. Początek działania po podaniu doustnym występuje po około 2 h, a maksymalny efekt po około 3-6 h.

Czas działania diuretycznego zależy od szybkości wydalania i może być różny u poszczególnych pacjentów. Po pojedynczej dawce leku wynosi 6-12 h. Początek działania hipotensyjnego występuje po 3-4 dniach. Po przerwaniu długotrwałego leczenia działanie hipotensyjne zanika podczas pierwszego tygodnia po odstawieniu leku.

Amiloryd wełniana się z przewodu pokarmowego w około 50%; pokarm zmniejsza jego wełnianie do 30%. Działanie moczopędne amilorydu zastosowanego w dawce 5-10 mg na dobę, występuje po około 2 h po zastosowaniu i trwa 10-12 h; po większych dawkach może się zwiększyć do 24 h i więcej.

U dorosłych, po zastosowaniu amilorydu w dawce 20 mg, stężenie maksymalne (około 38-48 ng/ml) występuje po 3-4 h po podaniu.

Dystrybucja

Tiazydy przenikają do przestrzeni pozakomórkowych i przekraczają barierę łożyska.

Nie przenikają przez barierę krew-mózg. Przechodzą również do mleka kobiecego.

Amiloryd przekracza barierę łożyska i przenika do mleka zwierząt. Badań takich nie prowadzono u ludzi. Objętość dystrybucji amilorydu wynosi 350-380 l, co wskazuje na dużą pozanaczyniową dystrybucję tego leku.

Metabolizm

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Zarówno hydrochlorotiazyd, jak i amiloryd są wydalane z moczem, głównie w postaci niezmienionej. W ciągu 24 h wydalana się nie mniej niż 61% hydrochlorotiazynu. Około 50% amilorydu zastosowanego w dawce 20 mg wydalana się z moczem w postaci niezmienionej, w ciągu 72 h i około 40% z kałem, prawdopodobnie jako niewchłonięty lek.

Wydalanie hydrochlorotiazynu następuje w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnej sekrecji w kanalikule proksymalnym.

U pacjentów z niezaburzoną czynnością nerek okres półtrwania hydrochlorotiazynu wynosi 5,6-14,8 h, a amilorydu 6-9 h po podaniu pojedynczej dawki.

U pacjentów z niewydolnością nerek (np. z klirensiem kreatyniny 5-46 ml/min) czas półtrwania amilorydu może się wydłużyć do 21-144 h.

W niewyrównanej niewydolności serca lub zaburzeniach czynności nerek należy zmienić dawkowanie produktu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

LD₅₀ u szczurów po podaniu hydrochlorotiazynu p.o. >2750 mg/kg mc.

LD₅₀ po podaniu amilorydu p.o. wynosi 56 mg/kg mc. u myszy i 36-86 mg/kg mc. u szczurów.

W badaniach na myszach (samice) i szczurach (samice i samce), którym podawano hydrochlorotiazyn odpowiednio w dawce 600 mg/kg mc. na dobę i 100 mg/kg mc. na dobę przez 2 lata, nie obserwowano działania karcynogenne.

Mutagenność

W następujących badaniach *in vitro*:

- na szczepach *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 1535, 1537 i 1538 (test Ames),
- w teście aberracji chromosomalnej na jajniku chomika chińskiego oraz w badaniach *in vivo* z użyciem mysich zawiązków chromosomów komórkowych i chromosomów szpiku kostnego chomika chińskiego, pozytywne wyniki uzyskano jedynie w teście *in vitro* na jajniku chomika chińskiego, zmiany siostrzanej chromatydy i w komórkach chłoniaka mysiego, po zastosowaniu hydrochlorotiazynu w dawce 43-1300 µg/ml. Amiloryd nie wykazywał działania mutagenne w testach wykonanych na szczepach *Salmonella typhimurium*. Nie obserwowano również ewidentnego karcynogenne działania amilorydu u szczurów i myszy, które otrzymywały amiloryd doustnie w dawce 20-25 razy większej od maksymalnej dawki dobowej stosowanej u ludzi, przez okres odpowiednio 104 lub 92 tygodni.

Hydrochlorotiazyn podawany ciężarnym myszom i szczurom w różnych okresach ciąży, w dawce odpowiednio 3000 i 1000 mg/kg mc. na dobę, nie miał znaczącego wpływu na płód. Wpływu na reprodukcję stada u zwierząt nie można odnieść w pełni do ludzi, dlatego w czasie ciąży można stosować lek tylko wtedy, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Amiloryd podany królikom i myszom w dawce odpowiednio 20 i 25 razy większej od maksymalnej dawki stosowanej u ludzi, nie miał znaczącego wpływu na płodność.

Po podaniu amilorydu szczurom i królikom w dawce do 8 mg/kg mc. na dobę obserwowano zmniejszenie wzrostu płodów, zmniejszenie masy ciała samic królików oraz niepożądane działania na wzrost i przeżycie potomstwa szczurów.

Nie jest znany wpływ amilorydu na umieralność płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Powidon K 30 i powidon usieciowany CL

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy (HDPE) z wieczkiem wyposażonym w amortyzator z pierścieniem gwarancyjnym z polietylenu (LDPE), w tekturowym pudełku.

50 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3738

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.11.1995 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO