

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

DIURETIDIN® ДИУРЕТИДИН®

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ DIURETIDIN®

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствени вещества в една таблетка:

Triamterene 25.0 mg

Hydrochlorothiazide 12.5 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- За лечение на артериална хипертония – като част от комбинираната терапия;
- При лечение на отоци от сърдечен, бъбречен, чернодробен или друг произход, особено в случаите, когато е необходимо да се предотврати загубата на калий;
- Като придружаваща терапия към сърдечни гликозиди при лечение на застойна сърдечна недостатъчност, за предотвратяване загубата на калий;
- Като допълнителна терапия при лечение с калий-губещи диуретици за профилактика на хипокалиемия.

4.2. Дозировка и начин на употреба

По лекарско предписание. Приема се перорално.

Дозата и продължителността на лечението с Diuretidin® се определят от лекуващия лекар в зависимост от тежестта на заболяването и поносимостта на болния към продукта.

За лечение на артериална хипертония началната дозировка е по 1 таблетка през 12 часа. Поддържащо лечение: 1 таблетка дневно.

При отоци лечението започва с 1 – 2 таблетки през 12 часа. Поддържащо лечение: 1 – 2 таблетки дневно приети сутрин. При необходимост тази доза може да се увеличи на 2 пъти по 2 таблетки през 12 часа.

Като придружаваща терапия за лечение на сърдечна недостатъчност със сърдечни гликозиди: дозата се определя в зависимост от клиничното състояние. Обичайната доза е 2 таблетки дневно, която може да се повиши до максимум 4 таблетки дневно, разпределени в два приема.


Максимална дневна доза: 4 таблетки дневно.

При увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30-50 ml/min), дневната доза не трябва да превишава 1 таблетка дневно.

Таблетките се приемат след хранене, без да се дъвчат, с достатъчно количество вода.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към някое от активните или помощните вещества на продукта или към други сулфонамиди;
- Хиперкалиемия;
- Анурия;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	Подпис: 11-0422/08.08.07
3/24.07.07	



- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min);
- Тежка чернодробна недостатъчност (чернодробна прекома и кома);
- Рефрактерна на терапия хипокалиемия;
- Тежка хипонатриемия;
- Едновременно приложение с други калий съхраняващи диуретици и други калий съдържащи продукти (особено при парентерално приложение);
- Изразена хипотония;
- Бременност и кърмене.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

• *Хиперкалиемия, хипонатриемия, метаболитна ацидоза и друг електролитен и воден дисбаланс:* Необходим е периодичен контрол на серумните електролити. При планирано хронично приложение, калиевата концентрация трябва да се изследва преди началото и на 3-4-та седмица след това. Ако калиевият баланс не е нарушен, следващо проследяване трябва да се извършва на всеки 4 до 6 месеца. При данни за хиперкалиемия, приложението на продукта трябва да бъде преустановено.

Особено стриктен контрол на серумните електролити се изисква при следните групи пациенти: възрастни, на дигиталисова терапия, лечение с кортикостероиди и лаксативи или с парентерални вливания.

Тиазидните диуретици, могат да повишат уринната магнезиева екскреция и да провокират хипомагнезиемия.

Калциевата екскреция може да се понижи от тиазидните диуретици и да се предизвика преходно повишаване на серумния калций.

Триамтерен може да доведе до намаляване на алкалните резерви, което може да доведе до развитие на метаболитна ацидоза.

• *Бъбречна недостатъчност:* тиазидните диуретици, трябва да се използват внимателно при пациенти с умерено увредена бъбречна функция (те са неефективни при напреднала бъбречна недостатъчност - креатининов клирънс <30 ml/min), тъй като могат да влошат нарушената бъбречна функция или да провокират развитието на азотемия. Това налага периодичен контрол с определяне на серумните урея и креатинин.

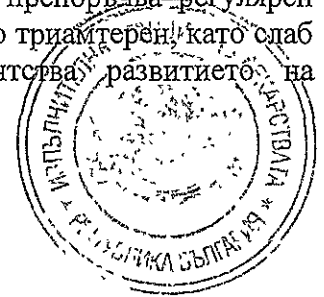
• *Чернодробна недостатъчност:* Diuretidin, както и другите тиазидни диуретици, трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко увредена чернодробна функция или с прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малка промяна във водния или електролитен баланс може да провокира развитие на чернодробна кома.

• *Хиперурикемия и подагра:* Серумната концентрация на пикочната киселина може да се повиши при пациенти лекувани с тиазидни диуретици и да се проявят клинични белези за подагра. Поради това е необходим периодичен контрол на серумното ниво на пикочна киселина по време на лечението.

• *Глюкозен толеранс:* При лечение с тиазидни диуретици може да се манифестира латентен диабет или да се повишат инсулиновите нужди при диабетици. Поради това е препоръчителен периодичен контрол на кръвната захар.

• *Липиден статус:* При продължително приложение, тиазидните диуретици могат да предизвикат леко и частично обратимо покачване на общия холестерол, триглицеридите и LDL-холестерола.

• *Фолиев дефицит:* При съмнение за дефицит на фолиева киселина (напр. при чернодробна цироза и хронична алкохолна консумация) се препоръчва ~~регулярен~~ контрол на кръвната картина, тъй като лекарственото вещество триамтерен, като слаб антагонист на фолиевата киселина може да благоприятства развитието на мегалобластна анемия.



- *Системен Lupus Erythematoses*: Тиазидите могат да обострят или активират системен лупус еритематодес, което трябва да се вземе под внимание при лечение с Diuretidin.

- *Помощни вещества*:

Поради наличието в състава му на wheat starch (пшенично нишесте), да не се прилага при хора с глутенова ентеропатия.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Други антихипертензивни продукти:

Може да допълни или потенцира действието на други антихипертензивни лекарствени продукти.

Едновременното приложение с други калий съхраняващи диуретици, като Амилорид и Спиринолактон или калий съдържащи продукти, може да доведе до развитие на тежка хиперкалиемия.

Едновременното приложение с ACE инхибитори може да повиши риска от развитие на хиперкалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни продукти. Едновременното им приложение (особено на индометацин) може да отслаби диуретичната и антихипертензивна активност на хидрохлоротиазид и дори да провокира развитието на остра бъбречна недостатъчност при предразположени или дехидратирани пациенти.

Cholestyramine: Абсорбцията на тиазидните диуретици се понижава, поради което може да се очаква по-слаб фармакологичен ефект.

Литиеви продукти: Диуретиците в това число и хидрохлоротиазид не бива да се прилагат едновременно с литий, защото те намаляват бъбречния му клирънс, което повишава риска от развитие на литиева интоксикация.

Дигиталисови продукти: Хипокалиемията и хипомагниезиemiaта предизвикана от тиазидите, предразполага към поява на токсични дигиталисови ефекти (ритъмни нарушения). Необходимо е проследяване на серумния калий и ЕКГ.

Инсулин и орални антидиабетични продукти: Може да се наложи корекция в дозата на инсулина или оралните антидиабетични продукти, поради промени в глюкозния толеранс.

Кортикостероиди и лаксативи: Комбинираното приемане с кортикостероиди или лаксативни продукти може да доведе до засилено отделяне на калий.

Хлорпропамид: Едновременната употреба с Хлорпропамид може да доведе до риск от тежка хипонатриемия.

Антиподагрозни продукти: Хидрохлоротиазид може да повиши проявите на свръхчувствителност към алопуринол. Намалява действието на урикозуричните средства.

Кураре деривати и ганглио блокиращи продукти: Тиазидите могат да засилят отговора към тези лекарства.

Антинеопластични продукти (напр. cyclophosphamide, methotrexate): едновременната им употреба с тиазиди може да намали бъбречната им екскреция и да засили миелосупресивните им ефекти.

Антихолинергични продукти (напр. atropine, biperidin): Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши, поради намаления мотилитет на гастроинтестиналния тракт и забавеното изпразване на стомаха.



Vitamin D: Едновременната му употреба с хидрохлоротиазид може да намали уринната калциева екскреция и да повиши стойностите на серумния калций.

Cyclosporin: повишен риск от развитие на хиперурикемия и подагрозни прояви.

Орални антикоагуланти: може да понижи ефекта на оралните антикоагуланти, което може да наложи корекция на дозата.

Следните продукти, дадени едновременно с Диуретидин могат да предизвикат развитието на хиперкалиемия: кръв от кръвна банка, мляко с ниско съдържание на сол, калий и калий съдържащи лекарства, калиева сол, като заместител на натриевата.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Тиазидните диуретици преминават плацентарната бариера и могат да предизвикат фетоплацентарна исхемия с риск за фетална хипотрофия и други токсични ефекти върху плода и новороденото, като фетална и неонатална жълтеница и тромбцитопения. Поради това този продукт не се прилага по време на бременност.

Кърмене:

Хидрохлоротиазид и триамтерен се екскретират в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от увреждане на кърмачето, трябва да се вземе решение или за спиране на кърменето или за прекратяване на терапията със Diuretidin®.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Diuretidin® не влияе върху бдителността, но понякога могат да настъпят различни реакции във връзка с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението или при включване на друг антихипертензивен продукт. В резултат на това може временно да се наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Повечето нежелани реакции при лечение с Diuretidin® са дозозависими. В по-голямата си част те са леки, преходни и преминават след намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Част от тях, като гадене, повръщане, разстройство могат да бъдат избегнати, като лекарствения продукт се приема след хранене.

Нежеланите лекарствени реакции са подредени в понижаваща честота на наблюдаване, като най-сериозните нежелани реакции са представени първи, независимо от честотата им. Сериозните нежелани реакции, свързани с приложението на Diuretidin® обикновено се наблюдават в по-малко от 0.1% от пациентите, лекувани с този продукт.

Могат да бъдат наблюдавани следните нежеланите лекарствени реакции:

- *Изследвания (електролитни и метаболитни промени):* хиперкалиемия, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипохлоремия, метаболитна ацидоза, дислипидемия (повишаване на холестерола и триглицеридите, особено на LDL холестерола), повишаване на чернодробните ензими.
- *Стомашно-чревни нарушения:* панкреатит, сухота в устата, сиалоаденит, липса на апетит, стомашен дискомфорт, гадене, повръщане, коремна болка, констипация или диария, интрахепатална холестатична жълтеница.
- *Нарушения на имунната система:* в изолирани случаи - анафилактични реакции, синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell (токсична некротична епидермолиза). Обриви, уртикария, пруритус, пурпура, фотосензибилизация, васкулит, екзацербация на съществуващ лупус, еритема мултиформе.
- *Нарушения на нервната система:* парестезии, замаяване, оцветяване, отпадналоост, умора, депресия, главоболие, мускулни спазми и крампи.



- *Нарушения на очите:* ксантопсия, преходно замъглено виждане.
- *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:* алергичен пневмонит, белодробен едем, респираторен дистрес.
- *Сърдечни нарушения:* нарушения на сърдечния ритъм, ортостатична хипотония (която може да се потенцира от алкохол, барбитурати и наркотици).
- *Нарушения на кръвта и лимфната система:* апластична анемия, тромбоцитопения, левкопения, мегалобластна анемия, агранулоцитоза и еозинофилия.
- *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:* остра бъбречна недостатъчност, често уриниране, полиурия, никтурия, повишаване на серумните урея и креатинин, промени в седимента на урината, намалено либидо, единични случаи на интерстициален нефрит. Наблюдавана е повишена честота на бъбречната калкулоза при употреба на високи дози триамтерен.

При новородени, чиито майки са приемали тиазид по време на бременността, са наблюдавани рядко тромбоцитопения и панкреатит

4.9. Предозиране

При предозиране може да се наблюдава: полиурия, гадене, повръщане, слабост, умора, обърканост, висока температура, зачервяване на лицето, повишена нервно-мускулна възбудимост, смущения в сърдечния ритъм, ЕКГ промени, спадане на кръвното налягане, гърчове до кома. Тези прояви са обусловени от хиперкалиемията, електролитния дисбаланс, дехидратацията и промените в алкално-киселинното равновесие.

Мерки в случай на предозиране: незабавно евакуиране на стомашното съдържимо, стомашна промивка, прилагане на активен въглен за намаляване на резорбцията. При хипотония – обемозаместителна терапия, приложение на вазопресорни медикаменти. Мониториране на водно-електролитния и метаболитния баланс и тяхното коригиране.

Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - СО3Е А 01

Диуретици с умерено действие и калий-съхраняващи продукти.

Diuretidin® е комбиниран, диуретичен, антихипертензивен продукт, който притежава натриуретичен и антикалиуретичен ефект. Всяка една от съставките допълва действието на другата.

Хидрохлоротиазид действа върху началната част на дисталния тубул, като потиска натриевата реабсорбция. Първоначално се достига до повишено отделяне на електролити, а в следствие до засилено отделяне на урина чрез осмотично отделяне на вода. Основният му ефект се постига чрез повишено отделяне на натрий, хлор и вода, което предизвиква засилено отделяне на калий и при дълготрайно приложение, понижено отделяне на калций. Намалява се отделянето на урея, нараства отделянето на магнезий. При високи дози, в резултат на потискане на карбоанхидразата, може да се засили отделянето на бикарбонати.

Антихипертензивният ефект на хидрохлоротиазида се обяснява с намаляване обема на циркулиращата кръв, намаленото натриево съдържание, промяната на бъбречното съдово съпротивление и понижаване чувствителността на съдовите стени към вазопресорните стимули (норадреналин, ангиотензин II).



Триамтерен принадлежи към групата на калийсъхраняващите салуретици, действащи на крайната част на дисталния тубул. Той потиска по независим от алдостерона път обмяната на натриеви с водородни и калиеви йони, при което се стига до задръжка на калий. Отделянето на натрий е слабо изразено, а отделянето на пикочна киселина не се повлиява.

Комбинацията на хидрохлоротиазид и триамтерен води до потенциране на диуретичното им действие при намалена дозировка и снижаване на предизвиканите от хидрохлоротиазид странични ефекти: хипокалиемия, хипоурикемия, хипергликемия, хиперлипидемия.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием хидрохлоротиазид се резорбира бързо в гастро-интестиналния тракт - в около 80%. Неговата бионаличност е около 70%. Свързва се в около 2/3 с плазмените протеини. До определено ниво, терапевтичното му действие е дозо зависимо, след което кривата доза/ефект става полегата, така че след по-нататъшно покачване на дозата не се постига съществено увеличение на лекарственото действие. Диуретичният ефект настъпва след около 1-2 часа, достига своя максимум след 4 часа и продължава в резултат на реабсорбцията от бъбречните тубули, в зависимост от дозата 10-12 часа.

Антихипертензивното действие е още по-продължително и може да продължи до 24 часа. Времето на елиминационен полуживот е 6-8 часа. Тиазидите не се метаболизират в черния дроб. Хидрохлоротиазид се излъчва напълно през бъбреците, непроменен чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. При пациенти с бъбречна недостатъчност намалява неговия бъбречен клирънс.

Триамтерен се резорбира бързо в стомашно-чревния тракт. Степента на резорбция достига 80%. Бионаличността обаче се намалява на около 50% в резултат на ефекта на първо преминаване през черния дроб. Триамтерен се свързва до около 60% с плазмените протеини. Диуретичният ефект настъпва в рамките на 1-2 часа с максимум след 4 часа. Калийсъхраняващото действие може да се задържи до 24 часа. Плазменният полуживот е 4-7 часа. При чернодробна цироза полуживотът може да нарастне до 4 пъти. Триамтеренът се метаболизира бързо в черния дроб. Основен метаболит е 4-хидрокситриамтерен, който е фармакологично активен и има елиминационен полуживот от 2-3 часа. Триамтерен се елиминира в малка част непроменен през бъбреците и жлъчката, а неговият основен метаболит се отделя в голямата си част през бъбреците, а в по-малка през жлъчката.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенност, мутагенност и увреждане на фертилитета.

Карциногенност:

Не са провеждани продължителни изследвания с приложение на комбинацията hydrochlorothiazide-triamterene или на triamterene самостоятелно.

Hydrochlorothiazide: Експериментални опити с женски мишки третирани с Hydrochlorothiazide в продължение на две години в доза 600 mg/kg т.т. и с мъжки и женски плъхове в доза 100 mg/kg т.т. не показват данни за карциногенност. Женските мишки, обаче развиват хепатокарциногенност.

Мутагенност: Не са провеждани изследвания за мутагенния потенциал при приложение на комбинацията hydrochlorothiazide-triamterene или на triamterene самостоятелно.



Hydrochlorothiazide: В повечето експериментални постановки за генотоксичност/ Ames тест, CHO тест в хамстери и др./, hydrochlorothiazide не е показал генотоксичност. Положителни резултати, обаче са получени при *in vitro* изследвания по теста CHO Sister Chromated Exchange /кластогенност/ и Mouse Lymphoma Cell /мутагенност/ с използване на hydrochlorothiazide в концентрации 43 и 1300 µg/mL и по теста Aspergillus nidulans.

Увреждане на фертилитета: Не са провеждани изследвания за влиянието на комбинацията hydrochlorothiazide-triamterene или на triamterene самостоятелно върху репродуктивната функция при животни.

Hydrochlorothiazide: Hydrochlorothiazide не повлиява фертилитета на мишки и плъхове и в двата пола, в дози респективно до 100 mg/kg/дневно (при мишки) и 4 mg/kg/дневно (при плъхове), преди оплождането и по време на гестационния период.

Тератогенни ефекти:

Hydrochlorothiazide-triamterene: Репродуктивни изследвания при животни за определяне на феталното увреждане на са извършвани. Все пак при изследване върху плъхове (One Generation Study) с прилагане на hydrochlorothiazide-triamterene в отношение 1:1 (30:30 mg/kg/дневно) не е установена тератогенност.

Triamterene: Репродуктивни изследвания са провеждани при плъхове в дози надвишаващи 20 пъти максимално препоръчаните човешки дози на база телесно тегло, без да установят данни за увреждане на плода.

Hydrochlorothiazide: Проучвания при бременни мишки и плъхове третирани с hydrochlorothiazide в съответните периоди на органогенеза в дози съответно до 3000 и 1000 mg/kg/дневно не показват увреждане на плода.

Нетератогенни ефекти:

Тиазидите и триамтерен преминават през плацентата и могат да предизвикат фетална или неонатална жълтеница, панкреатит, тромбоцитопения и други нежелани ефекти, които се наблюдават у възрастни. Тиазидите преминават в кърмата и могат да предизвикат нежелани реакции у новороденото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate
Wheat starch
Povidone
Sodium starch glycolate
Talc
Magnesium stearate

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 (пет) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца!



6.5. Данни за опаковката

Таблетки по 10 броя в блистери от PVC/AL фолио.

По 5 блистера в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД

бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2

София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

№ 9600184

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

20.08.19996 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Юли 2007 г.

