

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

MODURETIC^{®†} 2.5/25 mg
(amiloride HCL/hydrochlorothiazide, MSD)

[†] Запазена марка на Merck & Co., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА МЕДИКАМЕНТА
MODURETIC^{®†} 2.5/25 mg

2. КАЧЕСТВЕНА И КОЛИЧЕСТВЕНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Всяка таблетка MODURETIC 2.5/25 mg съдържа 2.5 mg amiloride HCL и 25 mg hydrochlorothiazide като активна съставка.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

MODURETIC 2.5/25 mg се предлага като таблетки в концентрация 2,5/25 mg.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтични показания

MODURETIC може да бъде използван самостоятелно или като допълнение към други антихипертензивни медикаменти при състояния като:

- Хипертония.
- Едем от сърдечен произход.
- Чернодробна цироза с асцит и едем.

MODURETIC е показан при пациенти, при които може да се подозира или очаква калиева загуба.

4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Хипертония

Обичайната дозировка е две таблетки MODURETIC 2,5/25 mg дневно, давани еднократно или в два приема. Някои пациенти могат да изискват само една таблетка еднократно дневно.

Едем от сърдечен произход

Може да се започне с дозировка от две таблетки MODURETIC 2,5/25 mg дневно. Ако е необходимо дозата може да се повиши, но не трябва да превишава 4 таблетки дневно. Оптималната доза се определя от диуретичния отговор и нивото на калия в серума. Достигайки веднъж начална диуреза, трябва да се опита намаляване на дозата за поддържаща терапия. Поддържащата терапия може да е на интермитентна основа.

Чернодробна цироза с асцит (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)

Лечението трябва да бъде започнато с малка доза MODURETIC 2,5/25 MG (2 таблетки) веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може постепенно да бъде повишавана, до постигане на ефективна диуреза. Дозата не трябва да превишава четири таблетки дневно.

† Запазена марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО		
Приложение към разрешение за употреба № (1-3382/02.05.04)		
60%	30.01.01	<i>[Signature]</i>



Поддържащите дози може да бъдат по-ниски от тези, необходими за отключване на диурезата; поради това трябва да бъде опитано намаляване на дневната доза, когато теглото на пациента се стабилизира. Постепенното намаление на теглото на циротичните пациенти е особено желано за редуциране на вероятността от нежелани реакции, свързани с диуретичната терапия.

4.3 Противопоказания

- Хиперкалиемия (определена като >5.5 mEq/l)
- Друга едновременна антикалиуретична терапия или допълнителен прием на калий (виж Предупреждения)
- Бъбречна недостатъчност (анурия, остра бъбречна недостатъчност, тежко прогресиращо бъбречно заболяване и диабетна нефропатия) (виж също така **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**)
- Свръхчувствителност към която и да е от съставките на този продукт или към други сулфонамидни производни.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

Хиперкалиемия (серумен калий >5.5 mEq/l) била открита при пациенти, които получавали amiloride HCL или самостоятелно, или едновременно с други диуретични медикаменти. Хиперкалиемията е установена особено при възрастни пациенти и при хоспитализирани пациенти с чернодробна цироза или кардиачен едем, които имат известно бъбречно усложнение, са сериозно болни или са подложени на масивна диуретична терапия. Такива пациенти трябва да бъдат мониторирани внимателно за клинични, лабораторни и електрокардиографски (ЕКГ) данни за хиперкалиемия. Докладвани са няколко смъртни случаи в тази група пациенти.

Допълнителен прием на калий под формата на медикаменти или богата на калий диета не трябва да се прилага с MODURETIC, освен при тежки и/или рефрактерни случаи на хипокалиемия. Ако се прилага допълнително калий, се препоръчва внимателно мониториране на нивото на серумния калий.

Лечение на хиперкалиемията

Ако при пациенти, получаващи MODURETIC, възникне хиперкалиемия, медикаментът трябва да бъде спрян незабавно и ако се налага да се вземат активни мерки за намаляване на нивото на калия в плазмата.

Увредена бъбречна функция

При креатининов клирънс под 30 ml/min тиазидните диуретици са неефективни.

Пациенти с повишение на уреята в кръвта (BUN) над 30 mg на 100 ml, със стойности на серумния креатинин над 1.5 mg на 100 ml или с общи стойности на серумната урея над 60 mg на 100 ml, или със захарен диабет не трябва да получават MODURETIC без внимателно, често мониториране на серумните електролити и нивата на BUN. Калиевата задръжка при наличието на бъбречно увреждане се увеличава от добавянето на антикалиуретричен агент и може да доведе до бързо развитие на хиперкалиемия.

Електролитен дисбаланс

Въпреки, че възможността за поява на електролитен дисбаланс с MODURETIC е намалена, трябва внимателно да се следи за белези на водно-електролитен дисбаланс: именно, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипокалиемия и хипомагнезиемия. От особена важност е определянето на електролитите в серума и урината, когато пациентът повръща ексцесивно или е на парентерални инфузии. Предупреждаващи белези и симптоми на



водно-електролитния дисбаланс включват: сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, уморямост, припадъци, объркване, болки в мускулите или мускулни крампи, мускулна слабост, хипотензия, олигоурия, тахикардия и гастроинтестинални смущения, като гадене и повръщане.

Както при всички други мощни диуретици, хипокалиемия може да се развие и при hydrochlorothiazide, особено при форсирана диуреза, след продължително лечение или при наличието на тежка цироза. Хипокалиемията може да сенсibiliзира сърцето към токсичните ефекти на дигиталисови препарати (т.нар. повишена камерна възбудимост).

Хипонатриемията, провокирана от диуретици, обикновено е лека и безсимптомна. При някои пациенти хипонатриемията може да стане тежка и изявена. Такива пациенти изискват незабавно внимание и подходящо лечение.

Тиазидите може да намалят екскрецията на калций в урината. Тиазидите могат да причинят интермитентно и леко повишение на серумния калций при липсата на познати нарушения в калциевия метаболизъм. Тиазидите трябва да бъдат спрени, преди да се извършат изследвания на функцията на паращитовидната жлеза.

Азотемия

Hydrochlorothiazide може да предизвика или да увеличи азотемията. При пациенти с увредена бъбречна функция може да се развият ефекти на кумулиране. Ако по време на лечение на бъбречно заболяване азотемията се увеличи и се появи олигурия, диуретикът трябва да бъде спрян.

Заболявания на черния дроб

Тиазидите трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като минимални промени във водно-електролитния баланс може да предизвикат чернодробна кома.

Метаболизъм

При определени пациенти, получаващи тиазидна терапия, може да се появи хиперурикемия или да се предизвика подагра.

Тиазидната терапия може да влоши глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетичните средства, включително инсулин.

Повишения на нивата на холестерола и триглицеридите, могат да бъдат свързани с терапията с тиазидни диуретици.

За да се сведе до минимум риска от хиперкалемия при диабетици или при пациенти, суспектни за диабет, преди да се започне лечение с MODURETIC, трябва да е известно състоянието на бъбречната функция. Лечението с MODURETIC трябва да се прекъсне най-малко три дена преди да се изследва глюкозния толеранс.

Антикалиуретично лечение трябва да се включи предпазливо само при сериозно болни пациенти, при които може да се развие респираторна или метаболитна ацидоза, като пациенти с кардиопулмонално заболяване и пациенти с неадекватно контролиран диабет. Изменения в алкално-киселинния баланс променят баланса на извънклетъчния/вътреклетъчния калий и развитието на ацидоза може да бъде свързано с бързо повишение на нивата на серумния калий.

Реакции на чувствителност

При употреба на тиазиди се съобщава за възможност от обостряне или активиране на системния lupus erythematosus.

4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие



Литий- обикновено не трябва да се дава едновременно с диуретици. Диуретичните средства намаляват бъбречния клирънс на лития и добавят повишен риск от литиева интоксикация. Преди да се използват такива препарати, трябва да се консултирате с лекарствената информация за лития.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) - При някои пациенти, приема на НСПВС може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на диуретците. Едновременната употреба на НСПВС и калий-съхраняващи средства, включващи *amiloride HCL*, може да причини хиперкалиемия и бъбречна недостатъчност, особено при възрастни пациенти. Следователно, когато се дава *amiloride HCL* едновременно с НСПВС, трябва внимателно да се мониторира бъбречната функция и серумните нива на калия.

Amiloride HCL

Когато *amiloride HCL* се прилага едновременно с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, *cyclosporine* или *tacrolimus*, може да се повиши риска от хиперкалиемия. Поради това, ако едновременната употреба на тези средства е показана при налична хипокалиемия, те трябва да се прилагат предпазливо и с често мониториране на серумния калий.

Hydrochlorothiazide

Когато се прилагат едновременно, следните медикаменти могат да си взаимодействуват с тиазидните диуретици.

Алкохол, барбитурати или наркотици - може да се появи потенциране на ортостатичната хипотензия.

Антидиабетични медикаменти - (орални средства и инсулин) - може да се изисква коригиране на дозата на антидиабетичните медикаменти.

Други антихипертензивни медикаменти - адитивен ефект. Диуретичната терапия трябва да бъде прекъсната 2-3 дена преди започване на лечението с АКЕ - инхибитори, за да се намали вероятността за хипотензия при първата доза.

Холестирамин и холестиполови смоли - В присъствието на анион обменни смоли се повлиява абсорбцията на *hydrochlorothiazide*. Единични дози от холестирамин или холестиполови смоли свързват *hydrochlorothiazide* и намаляват абсорбцията му в стомашно-чревния тракт с 85% и 43%, съответно.

Кортикостероиди, АКТХ - интензифицира намаляването на електролитите, особено хипокалиемия.

Пресорни амини (напр. *poirenerphrine*) - възможен е намален отговор към пресорните амини, но недостатъчен за да изключи тяхната употреба.

Мускулни релаксанти, недеполяриращи (tubocurarine) - възможен е повишен отговор към мускулните релаксанти.

Взаимодействия медикамент/лабораторни тестове - Поради техните ефекти върху калциевия метаболизъм, тиазидите могат да повлияят тестовите на функцията на паращитовидната жлеза (виж **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**).



4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Рутинната употреба на диуретици при иначе здрави бременни жени с или без леки отоци не се препоръчва и излага майката и плода на ненужен риск. Диуретиците на предотвратяват развитието на токсикоза на бременността и няма задоволителни сведения, че те са полезни при лечението на токсикозата.

Тиазидите преминават плацентарната бариера и се откриват в кръвта в пъпната връв. Поради това, употребата на MODURETIC, когато е налице бременност или такава се подозира, изисква да се прецени ползата от медикамента срещу възможни рискове за плода. Тези рискове включват фетална или неонатална жълтеница, тромбоцитопения и вероятно други нежелани реакции, които се появяват в по-късна възраст.

Използване по време на кърмене

Тиазидите се появяват в майчиното мляко. Ако се смята, че не може без употребата на медикамента, пациентката трябва да спре да кърми.

4.7 Отражение върху възможността за шофиране и използване на машини

Няма информация, че MODURETIC 2,5/25 mg влияе върху способността на пациентите да шофират и да управляват машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обикновено MODURETIC 2,5/25 mg се понася добре. Въпреки че относително често са били съобщавани леки нежелани ефекти, рядко са били съобщавани значими нежелани ефекти.

Нежеланите ефекти, докладвани при MODURETIC, най-общо са такива, които могат да бъдат свързани с диурезата, тиазидното лечение или с лекуваното налично заболяване. Клинични изследвания не са показали, че комбинирането на amiloride и hydrochlorothiazide повишава риска от нежелани реакции над този при прилагането на отделните съставки.

Следните нежелани ефекти са били докладвани с MODURETIC:

От страна на цялостния организъм

главоболие*

слабост*

уморяемост

неразположение

болка в гръдния кош

болка в гърба

синкоп

Сърдечно-съдови

аритмия

тахикардия

дигиталисова интоксикация

ортостатична хипотония

ангина пекторис

Храносмилателни

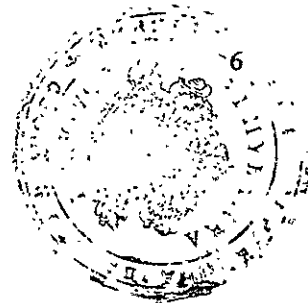
гадене/безапетитие*

повръщане

диария

запек

коремна болка



кървене от стомашно-чревния тракт

промени в апетита

тежест в корема

метеоризъм

жажда

хълцане

Метаболитни

повишени нива на серумния калий (>5.5 mEq за литър)

електролитен дисбаланс

хипонатриемия

подагра

дехидратация

симптоматична хипонатриемия

Кожни

обрив*

сърбеж

зачервяване

диафореза

Скелетно-мускулни

болка в краката

мускулни крампи

болки в ставите

Нервни

Замайване*

световъртеж

парестезии

ступор

Психиатрични

безсъние

нервност

объркване

депресия

сънливост

Дихателни

диспнея

Специални сетива

лош вкус

зрителни смущения

назална конгестия

Урогенитални

импотентност

дизурия

никтурия

инконтиненция

бъбречна дисфункция, включително бъбречна недостатъчност

*Нежелани ефекти, съобщавани по-често при контролирани клинични изследвания с MODURETIC.

ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ ЕФЕКТИ

Други нежелани ефекти, съобщавани при отделните съставки, са описани по-долу:



Amiloride

От страна на целия организъм

болка във врата/раменете

болка в крайниците

Храносмилателни

абнормна чернодробна функция

активиране на вероятно съществуваща от преди пептична язва

диспепсия

жълтеница

Кожни

сухота в устата

алопеция

Нервни

тремор

енцефалопатия

Кръвни

апластична анемия

неутропения

Сърдечно-съдови

един пациент с непълен сърдечен блок развил пълен сърдечен блок

палпитации

Психиатрични

понижено либидо

сънливост

Дихателни

кашлица

Специални сетива

шум в ушите

повишено вътреочно налягане

Урогенитални

полиурия

често уриниране

спазми на пикочния мехур

Hydrchlorothiazide

От страна на целия организъм

анафилактична реакция

температура

Сърдечно-съдови

некротизиращ ангиити (васкулити, кожни васкулити)

Храносмилателни

жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)

панкреатит

спазми

дразнене на стомаха

Ендокринно/метаболитни

глюкозурия

хиперглицемия

хиперурикемия

хипокалиемия

Кръвни

агранулоцитоза

апластична анемия



хемолитична анемия

левкопения

пурпура

тромбоцитопения

Кожни

чувствителност към светлината

сиаладенит

уртикария

токсична епидермална некроза

Психиатрични

неспокойствие

Бъбречни

интерстинален нефрит

Дихателни

дихателен дистрес, включително пулмонит и оток на белите дробове

Специални сетива

преходно замъгляване на зрението

ксантопсия

Предозиране

Няма данни относно предозирането при хора. Оралната LD 50 на комбинирания медикамент е 189 и 422 mg/kg за женски мишки и женски плъхове, съответно.

Не е известно дали медикаментът се диализира.

Няма специфична информация за лечението при предозирането на MODURETIC и няма специфичен антидот. Лечението е симптоматично и поддържащо. Трябва да бъде прекъсната терапията с MODURETIC и пациента да се наблюдава внимателно. Предложените мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка.

Amiloride HCL

Няма данни относно предозирането при хора.

Оралната LD 50 на amiloride hydrochloride (изчислявано като база) е 56 mg/kg при мишки и 36 до 85 mg/kg при плъхове, в зависимост от вида.

Най-обичайните белези и симптоми, които могат да бъдат очаквани при предозиране, са дехидратация и електролитен дисбаланс. Ако се появи хиперкалиемия, трябва да бъдат взети активни мерки за намаление на нивата на серумния калий.

Hydrochlorothiazide

Оралната LD 50 на hydrochlorothiazide е по-голяма от 10.0 g/kg и при мишки, и при плъхове.

Най-обичайните наблюдавани белези и симптоми са тези, причинени от електролитно намаление (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация поради ексцесивната диуреза. Ако е бил прилаган digitalis, хипокалиемията може да акцентуира сърдечните аритмии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

MODURETIC (hydrochlorothiazide и amiloride HCL, MSD) е диуретик/ антихипертензивно средство, комбиниращ мощното натриуретрично действие на hydrochlorothiazide с калий-съхраняващата способност на amiloride HCL.



MODURETIC притежава диуретична и антихипертензивна активност (дължаща се главно на съставката hydrochlorothiazide), докато действието на съставката amiloride е да предотвратява голямата загуба на калий, която може да възникне при пациенти, получаващи тиазиден диуретик. Благодарение на неговата съставка amiloride, уринарната екскреция на магнезий при MODURETIC е по-малка отколкото при самостоятелната употреба на тиазиден или бримков диуретик.

Меките диуретични и антихипертензивни действия на amiloride HCL допълват натриуретричната, диуретичната и антихипертензивна активност на тиазида, докато по същото време amiloride HCL свежда до минимум загубата на калий и бикарбонат и понижава вероятността за алкално-киселинен дисбаланс.

Amiloride HCL

Amiloride HCL е калий-съхраняващ (антикалиуретичен) медикамент, който притежава слаба (в сравнение с тиазидните диуретици) натриуретична, диуретична и антихипертензивна активност.

Тези ефекти са частично допълващи ефектите на тиазидните диуретици в някои клинични изследвания. Когато се приема с тиазидни и бримкови диуретици, amiloride HCL е показал, че намалява увеличеното отделяне на магнезий с урината, което настъпва при самостоятелна употреба на тиазидни или бримкови диуретици. Amiloride HCL има калий-съхраняваща активност при пациенти, получаващи калиуретично-диуретични средства.

Amiloride HCL повлиява механизма, извършващ замяната на натрий за калий в дисталния извит тубул и събирателното каналче на нефрона. Това намалява нетния негативен потенциал на тубулния лумен и редуцира както калиевата, така и водородната секреция и тяхната последваща екскреция. На този механизъм се дължи в голяма степен калий съхраняващото действие на amiloride.

Amiloride HCL не е антагонист на алдостерона и ефектите му се наблюдават даже в отсъствието на алдостерон, което предполага по този начин директно тубулно действие на медикамента. Умерено се повишава излъчването на натрий, докато хлорната екскреция може да остане непроменена или се повишава бавно при продължително лечение. Този ефект може да намали риска от хипохлоремична алкалоза, срещаща се при някои салуретици.

Калиевата ретенция до поява на хиперкалиемия може да бъде предотвратена чрез задържане на дозата на amiloride HCL под 20 mg дневно.

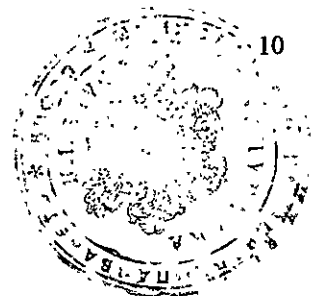
Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide е диуретично и антихипертензивно средство. То повлиява тубулния механизъм на бъбрека за електролитна реабсорбция.

Hydrochlorothiazide повишава екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднакви количества. Натриурезата може да се придружава от известна загуба на калий, магнезий и бикарбонат. Може да бъде намалена калциевата екскреция с урината.

Началото на диуретичното действие на hydrochlorothiazide се появява след 2 часа, а пика в действието му след около 4 часа. Диуретичната активност трае около 6 до 12 часа.

Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидите може да бъде свързан с екскрецията и преразпределението на натрия в тялото. Hydrochlorothiazide обикновено не причинява клинично значими промени в нормалното кръвно налягане.



5.2 Фармакокинетични свойства

MODURETIC 2,5/25 MG

Действието на MODURETIC 2,5/25 MG обикновено започва в рамките на два часа след приложението му. Диуретичните и натриуретичните ефекти са максимални около четвъртия час и е налице откриваема активност за приблизително 24 часа. Ефективното диуретично действие на медикамента, обаче персистира само за около 12 часа. Калий-задържащото действие на amiloride HCL се появява в рамките на първите 2 часа след приложението и достига пиковата си активност на около шестия до десетия час след оралното приложение. Ефективността на действие на медикамента продължава за най-малко 12 часа, докато откриваема антикалиуретична активност е налице за 24 часа.

Amiloride HCL

Действието на amiloride HCL започва обикновено в рамките на 2 часа след оралната доза. Ефектът върху електролитната екскреция достига пик между 6 и 10 час и трае около 24 часа. Пикови плазмени нива са постигнати след 3 до 4 часа и плазменото време на полу-елиминиране варира от 6 до 9 часа. Ефектите върху електролитите се повишават с единични дози amiloride HCL до приблизително 15 mg.

Amiloride HCL не се метаболизира в черния дроб, а се излъчва непроменен през бъбреците. Около 50 процента от единичната 20 mg доза на amiloride HCL се излъчва в урината и 40 процента в изпражненията, в рамките на 72 часа. Amiloride HCL има слаб ефект върху скоростта на гломерулната филтрация или бъбречния кръвоток. Тъй като amiloride HCL не се метаболизира в черния дроб, не се очаква кумулиране на медикамента при пациенти с чернодробна дисфункция, но кумулиране може да възникне, ако се развие хепаторенален синдром.

Hydrochlorothiazide

Времето на полу-елиминиране на hydrochlorothiazide е 5.6-14.8 часа, когато плазмените нива могат да бъдат проследени за най-малко 24 часа. Hydrochlorothiazide не се метаболизира, но се отделя бързо чрез бъбреците. Най-малко 61% от оралната доза се отделя непроменена в рамките на 24 часа. Hydrochlorothiazide преминава плацентарната бариера, но не и кръвно-мозъчната бариера, и се екскретира в майчиното мляко.

Характеристики на пациентите

Употреба при деца

Употребата на amiloride HCL при деца не е доказана, поради това, MODURETIC 2,5/25 MG не се препоръчва в детската възрастова група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Amiloride HCl

Острата орална LD 50 на amiloride (изчислен като база) е 56 mg/kg за мишки и 36 до 85 mg/kg при плъхове, в зависимост от линията. Смъртните случаи са настъпили 18 до 72 часа след приложението на медикамента. Няма смъртни случаи при кучета от породата бигъл (beagle) след единични орални дози от 20 до 640 mg/kg. При едно 78 - седмично хронично проучване на плъхове, максималната доза, толерирана за повече от няколко седмици била 10 mg/kg/дневно (пресметната като amiloride HCl). На това ниво, но не при 2.5 или 5.0 mg/kg, имало редуция в увеличението на теллото и в серумния натрий и повишение на серумния калий.

Кучета, получаващи 2, 4 или 8 mg/kg/дневно (изчислен като база) за 58 седмици, показват леко намаление на телесното тегло и серумния бикарбонат, и леко покачване на серумния



калий, но тези промени се върнали до нормата след четвъртата седмица. Периодични изследвания на електролитния баланс показват появата на доза - зависима диуреза, натриуреза и хлоруреза, и леко намаление на калия в урината. Микроскопско изследване показало доза - зависима хиперплазия на зона гломерулоза при плъхове и кучета. Счита се, че това е физиологичен и обратим отговор.

Две от четири кучета, получаващи 10 mg/kg amiloride HCl дневно (изчислен като база), развили анорексия на петата седмица и умрели. Симптомите включвали хипонатриемия, хиперкалиемия, азотемия и промени в електрокардиограмата. На аутопсията били намерени при две кучета стомашно-чревни язви; останалите кучета били нормални. Не са били намерени язви при други видове или при други изследвания при кучета. Резултатите толерирани дози от до 8 mg/kg/дневно (като база) за 49 седмици.

Карциногенност, Мутагенност

Не е имало сведения за туморогенен ефект, когато amiloride HCl бил прилаган на мишки за 92 седмици в дози до 10 mg/kg/дневно (25 пъти максималната дневна доза за хора). Amiloride HCl също така бил приложен на мъжки и женски плъхове за 104 седмици в дози до 6 и 8 mg/kg/дневно (15 и 20 пъти максималната дневна доза за хора, съответно) и не е показал данни за карциногенност.

Amiloride HCl бил лишен от мутагенна активност при различни видове на *Salmonella typhimurium* с или без чернодробна микрозомална активираща система при бозайници (Ames test).

Проведени са изследвания на тератогенността с комбинации от amiloride HCl и hydrochlorothiazide при зайци и мишки в дози до 25 пъти предполагащата максимална дневна доза за хора и не са разкрити данни за поражение върху фетуса. Няма сведения за появата на увредена фертилност при плъхове при дозови нива до 25 пъти предполагащата максимална дневна доза за хора. Едно пренатално и постнатално проучване при плъхове показало намаление на майчиното наддаване на телесно тегло по време и след гестацията при дневна доза, 25 пъти предполагащата максимална дневна доза за хора. При тези дозови нива били намалени също така телесните тегла на малките при раждането им и след спирането на кърменето.

Hydrochlorothiazide

При изследвания на острата и хроничната токсичност било открито, че hydrochlorothiazide притежава относително ниска токсичност. Острата LD₅₀ при мишки била по-голяма от 10 000 mg/kg. Кучетата толерирани най-малко 2000 mg/kg орално без белези на токсичност.

Карциногенеза, мутагенеза, увреждане на фертилността

Двегодишни проучвания при хранене на мишки и плъхове не разкриха доказателства за канцерогенния потенциал на hydrochlorothiazide при женски мишки (при дози до приблизително 600 mg/kg/дневно) или при мъжки и женски плъхове (в дози до приблизително 100 mg/kg/дневно).

Hydrochlorothiazide не е бил генотоксичен in vitro, в Ames теста за мутагенност на *Salmonella typhimurium* за щамове TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, и TA 1538 и тест за хромозомни аберации върху яйчници на китайски хамстер, или in vivo в тестовете, използващи хромозоми от полови клетки на мишка, хромозоми от костен мозък на китайски хамстер, и полово-свързан рецесивен летален ген на *Drosophila*. Позитивни резултати от тестовете са постигнати само при сестрински хроматиден обмен in vitro (кластогенност) и при Mouse Lymphoma Cell (мутагенност) теста, използвайки концентрации на hydrochlorothiazide от 43 до 1300 mcg/ml, и при *Aspergillus nidulans* non-disjunction теста с неуточнени концентрации.



Hydrochlorothiazide не е имал нежелани лекарствени ефекти върху фертилността на мишки и плъхове в двата пола при проучвания, в които тези видове са били изложени, чрез храненето на дози от 100 и 4 mg/kg, съответно, преди забременяването и по време на бременността.

Тератогенни ефекти

Репродуктивни изследвания при заек, мишка и плъх при дози от 100 mg/kg/дневно (50 пъти максималната доза за хора), не показали данни за външни аномалии на плода, дължащи се на hydrochlorothiazide. Hydrochlorothiazide, даван в едно проучване на две генерации плъхове в дози от 4 - 5.6 mg/kg/дневно (приблизително 2 -3 пъти максималната препоръчвана доза за хора), не са увредили фертилността или не са предизвикали вродени малформации в поколението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на неактивните съставки

Calcium Phosphate Dibasic Hydrated USP	35.26 mg/tab
Lactose Hydrated Ph.Eur./NF	35.73 mg/tab
Starch NF(Corn Starch)(intragranular)	4.52 mg/tab
Pregelatinized Starch NF	4.52 mg/tab
Starch NF(Corn Starch)(extragranular)	7.30 mg/tab
Guar Gum NF	5.00 mg/tab
Magnesium Stearate Ph.Eur./NF	0.80 mg/tab
Purified water Ph.Eur./USP	

6.2 Несъвместимост

Не е известна.

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални предпазни мерки за съхранение

Съхранява се при температура под 25° C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първична опаковка - PVC блистер със сребрист цвят и с пластично покритие за избутване на таблетите.

Вторична опаковка - Картонена кутия

Предлагат се опаковки, които съдържат 14 и 28 таблетки.

6.6 Инструкции за употреба/манипулиране

Няма

7. Номер на Разрешението за Регистрация

7.1 Производител:



Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem
P.O. Box 581, 2003PC Holland
тел: 31(0)23-153200
факс: 31(0)23-312328

7.2 Притежател на лиценза:

MSD IDEA INC.,
Глатбруг - Швейцария

8. Дата на последна ревизия на текста
Месец Август 2000г.

