

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кратка характеристика на продукт
9600189
Разрешение № B6177MP-57924
21-02-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диуретидин 25 mg/12,5 mg таблетки
Diuretidin 25 mg/12,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25,0 mg триамтерен (*triamterene*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 63,50 mg лактоза монохидрат и 36,20 mg пшенично нишесте.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, плоски таблетки с диаметър 7 mm, с двустранна фасета и черта от едната страна, жълти на цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични 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 приложение

Дозировка

Дозата и продължителността на лечението с Диуретидин 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.



Начин на приложение

По лекарско предписание. Приема се перорално.

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други сулфонамиди;
- Хиперкалиемия;
- Анурия;
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $<30 \text{ ml/min}$);
- 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 предупреждения и предпазни мерки при употреба

Промяна в алкално-киселинния баланс на кръвта (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 се преустанови.

Особено стриктен контрол на серумните електролити се изисква при следните групи пациенти: пациенти в старческа възраст, пациенти 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 $<30 \text{ ml/min}$), 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

Диурегидин, 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 по време на лечението е необходим периодичен контрол на серумното ниво на пикочна киселина.

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 Диуретидин.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало на намаление на зрителната острота или болка в окото, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром. След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на няколко часа. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, алтерация на



белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Диуретидин и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Помощни вещества

Пшенично нишесте

Това лекарство съдържа съвсем малки количества глютен (от пшеничното нишесте). Счита се, че е „без глютен“ и е много малко вероятно да предизвика проблеми, ако пациентът има цьолиакия.

Една таблетка съдържа не повече от 3,62 микрограма глютен.

Ако пациентът има алергия към пшеница не трябва да приема този лекарствен продукт.

Лактоза монохидрат

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюко-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства

Диуретидин може да допълни или потенцира действието на други антихипертензивни лекарствени продукти.

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

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

Нестероидни противовъзпалителни средства

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

Холестирамин

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

Литиеви продукти

Диуретичите в това число и хидрохлоротиазид не трябва да се прилагат едновременно с литий, тъй като те намаляват бъбречния му клирънс, което повишава риска от развитие на литиева интоксикация.

Дигиталисови продукти

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

Инсулин и перорални антидиабетни продукти

Може да се наложи корекция в дозата на инсулина или пероралните антидиабетни продукти поради промени в глюкозния толеранс.

Кортикостероиди и лаксативи

Комбинираното приемане с кортикостероиди или лаксативни продукти може да доведе до засилено отделяне и загуби 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 производни и ганглиоблокери

Тиазидите могат да засилят отговора към тези лекарства.

Антинеопластични средства (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Едновременната им употреба с тиазиди може да намали бъбречната им екскреция и да засили миелосупресивните им ефекти.

Антихолинергични средства (напр. атропин, биперидин)

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши, поради намаления мотилитет на гастроинтестиналния тракт и забавеното изпразване на стомаха.

Витамин D

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

Циклоспорин

Повишен риск от развитие на хиперурикемия и подагрозни прояви.

Перорални антикоагуланти

Диуретидин може да понижи ефекта на пероралните антикоагуланти, вследствие на което може да наложи корекция на дозата.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Хидрохлоротиазид

Опитът с приложение на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър е ограничен. Изследванията върху животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Предвид фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, неговата употреба по време на 2-ри и 3-ти триместър на бременността може да причини фето-плацентарна исхемия и да предизвика фетални и неонатални ефекти, като иктер, нарушение в електролитния баланс и тромбозитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на плазменния обем и плацентарна хипоперфузия, без да има положителен ефект по отношение на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редките случаи, когато не може да се приложи друго лечение.



Кърмене

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в майчиното мляко в малки количества. Тиазидите във високи дози водят до интензивна диуреза и могат да потиснат лактацията. Употребата на триамтерен/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако по време на кърмене се налага лечение с триамтерен/хидрохлоротиазид трябва да се прилага възможно най-ниската доза.

Триамтерен

Триамтерен също се екскретира в кърмата. Поради потенциален риск от увреждане на кърмачето трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати лечението с триамтерен/хидрохлоротиазид.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Диуретидин 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

Резюме на профила на безопасност

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

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е класифицирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота: Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: Апластична анемия, тромбоцитопения, левкопения, мегалобластна анемия, агранулоцитоза и еозинофилия.

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: В изолирани случаи - анафилактични реакции, синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell (токсична некротична епидермолиза), обриви, уртикария, пруритус, пурпура, фотосензибилизация, васкулит, ексацербация на съществуващ лупус, еритема мултиформе.

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: Хиперкалиемия, хипергликемия, хиперурикемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипохлоремия, метаболитна ацидоза, дислипидемия (повишаване на холестерола и триглицеридите, особено на холестерола).



Психични нарушения

С неизвестна честота: Намалено либидо

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: Парестезии, замайване, световъртеж, отпадналост, умора, депресия, главоболие, мускулни спазми и крампи.

Нарушения на очите

С неизвестна честота: Ксантопсия, преходно замъглено зрение, хороидален излив.

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: Нарушения на сърдечния ритъм, ортостатична хипотония (която може да се потенцира от алкохол, барбитурати и наркотици).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: Панкреатит, сухота в устата, сиалоаденит, липса на апетит, стомашен дискомфорт, гадене, повръщане, коремна болка, констипация или диария, интрахепатална холестатична жълтеница.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: Остра бъбречна недостатъчност, често уриниране, полиурия, никтурия, повишаване на серумните урея и креатинин, промени в седимента на урината, единични случаи на интерстициален нефрит, глюкозурия. Наблюдавана е повишена честота на бъбречната калкулоза при употреба на високи дози триамтерен.

Изследвания

С неизвестна честота: Повишена урея в кръвта, повишаване на чернодробните ензими.

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Джана Гудева“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми



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

Лечение

Подходящи 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. Препоръчват се мониториране на водно-електролитния и метаболитния баланс и тяхното коригиране.

Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диуретици и калий-съхраняващи средства в комбинация, АТС код: С03ЕА01.

Диуретидин 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 хидрохлоротиазид 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).

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

Триамтерен принадлежи към групата на калий-съхраняващите салуретици, действащи на крайната част на дисталния тубул. Той потиска по независим от алдостерона път обмената на натриеви с водородни и калиеви йони, при което се стига до задръжка на калий. Ощедяването 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 гастроинтестиналния 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 дозозависимо, 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. Елиминационният му 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 неговият 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. Калий съхраняващото действие може да се задържи до 24 часа. Плазменият полуживот е 4-7 часа. При чернодробна цироза полуживотът може да нарасне до 4 пъти. Триамтерен 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 хидрохлоротиазид - триамтерен или на триамтерен самостоятелно.

Хидрохлоротиазид

Експериментални опити с женски мишки третирани с хидрохлоротиазид 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 хидрохлоротиазид - триамтерен или на триамтерен самостоятелно.

Хидрохлоротиазид

В повечето експериментални постановки за генотоксичност/Ames тест, CHO тест върху хамстери и др./, хидрохлоротиазид 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 хидрохлоротиазид в концентрации 43 и 1300 µg/mL и по теста с *Aspergillus nidulans*.

Увреждане на фертилитета

Не са провеждани изследвания за влиянието на комбинацията хидрохлоротиазид - триамтерен или на триамтерен самостоятелно върху репродуктивната функция при животни.



Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид 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:

Хидрохлоротиазид-триамтерен

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

Триамтерен

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

Хидрохлоротиазид

Проучвания върху бременни мишки и плъхове, третиран с хидрохлоротиазид 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

Лактоза монохидрат
Пшенично нишесте
Повидон
Натриев нишестен гликолат
Талк
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетки по 10 броя в блистери от PVC/Al фолио.
По 5 блистера в картонена кутия.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 9600184

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20.08.1996 г.

Дата на последно подновяване: 08.08.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

