

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**MODURETIC®**  
tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku MODURETIC obsahuje 5,68 mg amiloridi hydrochloridum dihydricum, což odpovídá 5,0 mg amiloridum a 50 mg hydrochlorothiazidum.

Pomocné látky: monohydrát laktosy, hlinitý lak oranžové žluti.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: broskvově zbarvená tableta ve tvaru kosočtverce s označením „MSD 917“ na jedné straně a hladká na straně druhé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Hypertenze

I když MODURETIC snižuje krevní tlak, zabraňuje nadměrné ztrátě draslíku u pacientů, užívajících lék delší dobu.

#### Otoky kardiálního původu

Pozitivní účinek přípravku MODURETIC na draslíkovou bilanci může být obzvláště důležitý u pacientů se srdečním onemocněním, užívajících digitalis.

#### Cirhóza jater s ascitem a otoky

MODURETIC obvykle zajišťuje dostatečnou diurézu se sníženým úbytkem draslíku a se sníženým rizikem metabolické alkalózy při vyváženější struktuře elektrolytů v séru.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Hypertenze

Obvyklá dávka je 1 tableta denně. MODURETIC lze užívat samostatně nebo jako přídatný přípravek k jiným antihypertenzivům, jako jsou centrálně působící přípravky a beta-blokátory. Pokud se MODURETIC užívá současně s dalšími antihypertenzivy, dávka antihypertenziv se sníží. Poté se obě dávky upraví.

#### Otoky kardiálního původu

Zahajovací dávka: 1 tableta denně. Dávku lze v případě potřeby zvýšit, nesmí však být vyšší než 2 tablety denně. Jakmile se dosáhne počáteční diurézy, je nutno pokusit se o snížení dávky k udržovací léčbě. Udržovací terapii lze provádět přerušovaně.

### Cirhóza jater s ascitem a otoky

Léčba se zahajuje malou dávkou přípravku MODURETIC (1 tableta jednou denně). V případě potřeby lze dávku postupně zvyšovat až do účinné diurézy. Dávka nesmí být vyšší než dvě tablety denně.

Udržovací dávky mohou být nižší než dávky potřebné k zahájení diurézy; proto je nutno poté, co se pacientova tělesná hmotnost stabilizovala, pokusit se o snížení denní dávky. Postupné snižování tělesné hmotnosti pacientů s cirhózou je obzvláště důležité pro omezení vzniku nežádoucích reakcí v souvislosti s terapií diuretiky.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hyperkalémie (definována jako  $> 5,5$  mmol/l)
- Jiná antikaliuretická terapie
- Suplementace draslíku (viz Zvláštní upozornění)
- Renální nedostatečnost (anúrie, akutní selhání ledvin, těžké progredující onemocnění ledvin a diabetická nefropatie) (viz také Zvláštní upozornění)
- Přecitlivělost vůči jakékoli složce tohoto přípravku nebo jiných léků na bázi sulfonamidů

(Viz též body 4.6 Těhotenství a kojení, těhotenství, kojící matky a 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Použití u dětí)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hyperkalémie

(koncentrace draslíku v séru  $> 5,5$  mmol/l) byla pozorována u pacientů užívajících amilorid HCl buď samotný nebo současně s jinými diuretiky. Hyperkalémie byla zjišťována obzvláště u starších jedinců a u hospitalizovaných pacientů s cirhózou jater nebo s otoky srdce při známém postižení ledvin, kteří jsou těžce nemocní, nebo absolvují intenzivní terapii diuretiky. Tyto pacienty je nutno pozorně sledovat z hlediska možných klinických, laboratorních a elektrokardiografických (EKG) důkazů hyperkalémie. U této skupiny pacientů bylo hlášeno několik případů úmrtí.

Kromě těžkých a/nebo refrakterních případů hypokalémie se nesmí při podávání přípravku MODURETIC používat suplementace draslíku ve formě léku nebo stravy s vysokým obsahem draslíku. V případě suplementace draslíku se doporučuje pozorné sledování koncentrací draslíku v séru.

Pokud by se u pacientů užívajících MODURETIC objevila hyperkalémie, je nutno lék okamžitě vysadit a případně přijmout opatření ke snížení hladin draslíku v plazmě.

#### Porucha renální funkce

Při poklesu clearance kreatininu pod hodnotu 30 ml/min jsou thiazidová diuretika neúčinná. Pacienti se zvýšenou hodnotou dusíku močovininy v krvi (blood urea nitrogen, BUN) nad 30 mg/100 ml, s koncentracemi kreatininu v séru nad 1,5 mg/100 ml, nebo s celkovými hodnotami močovininy v krvi nad 60 mg/100 ml, popřípadě pacienti s diabetem mellitus nesmí užívat MODURETIC bez pečlivého, častého sledování sérových elektrolytů a hodnoty BUN. Zadržování draslíku při poruše renální funkce se dále zintenzivňuje přidáním antikaliuretika a může vést k rychlému rozvoji hyperkalémie.

#### Nerovnováha elektrolytů

I když se pravděpodobnost dysbalance elektrolytů při užívání přípravku MODURETIC snižuje, je nutno pozorně kontrolovat případné známky dysbalance tekutin a elektrolytů, tedy hyponatrémii, hypochloremickou alkalózu, hypokalémii a hypomagnezémii. Stanovování hodnot elektrolytů v séru a moči je obzvláště důležité, pokud pacient nadměrně zvrací nebo dostává tekutiny parenterálně. Mezi varovné známky nebo symptomy nerovnováhy tekutin a elektrolytů patří: sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, zmatenost, bolesti svalů nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie, a poruchy trávení jako je nevolnost a zvracení.

Hypokalémie se může objevit při podávání hydrochlorothiazidu stejně jako jakéhokoli jiného silného diuretika, zvláště při rychlé diuréze, po delší terapii, nebo při těžké cirhóze. Hypokalémie může senzibilizovat nebo dále zhoršovat odpověď srdce na toxické účinky digitalisu (např. zvýšená dráždivost komor).

Diuretika indukovaná hyponatrémie je obvykle mírná a asymptomatická. U malého počtu pacientů se může hyponatrémie stát těžkou a symptomatickou. Tito pacienti potřebují okamžité ošetření a příslušnou léčbu.

Thiazidy mohou snižovat vylučování vápníku močí. Thiazidy mohou způsobovat intermitentní a mírné zvyšování kalcia v séru bez známých poruch metabolismu kalcia. Před vyšetřením funkce příštinných tělísek je nutno thiazidy vysadit.

#### Azotémie

Azotémii lze urychlit nebo zvýšit podáním chlorothiazidu. U pacientů s poruchou renální funkce se mohou rozvinout kumulativní účinky léku. Pokud se při léčbě onemocnění ledvin začne zvyšovat azotémie a oligurie, je nutno diuretikum vysadit.

#### Onemocnění jater

U pacientů s poruchou hepatální funkce nebo s progredujícím onemocněním jater je nutno thiazidy užívat opatrně, protože menší změny bilance tekutin a elektrolytů mohou urychlit nástup jaterního komatu.

#### Metabolické

U některých pacientů léčených thiazidy může dojít k rozvoji hyperurikémie nebo se může urychlit rozvoj dny.

Terapie thiazidy může narušit glukózovou toleranci. Může vzniknout potřeba úpravy dávek antidiabetik, včetně inzulínu. Zvýšení koncentrací cholesterolu a triglyceridů může souviset s terapií thiazidovými diuretiky.

K omezení rizika hyperkalémie u diabetiků nebo pacientů s podezřením na přítomnost diabetu je nutno před zahájením léčby přípravkem MODURETIC zjistit stav renálních funkcí. Minimálně tři dny před vyšetřením glukózové tolerance je třeba vysadit terapii přípravkem MODURETIC.

Antikaliuretickou terapii je nutno zahajovat velmi opatrně u těžce nemocných pacientů, u nichž může dojít k rozvoji respirační nebo metabolické acidózy, jako jsou pacienti s kardiopulmonálním onemocněním a pacienti s nedostatečně kompenzovaným diabetem. Posuny v acidobázické rovnováze mění rovnováhu extracelulárního/intracelulárního draslíku, a rozvoj acidózy může souviset s rychlým vzestupem koncentrací draslíku v séru.

#### Reakce přecitlivělosti

Při použití thiazidů byla popsána možnost exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

#### Použití u dětí

Použití amiloridu HCl u dětí nebylo hodnoceno; proto se nedoporučuje pacientům této věkové skupiny MODURETIC podávat.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, nedostatkem Lapp laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při současném podávání může docházet k interakci následujících léků s:

### Amiloridem HCl a hydrochlorothiazidem

- Lithium – obecně se nesmí spolu s diuretiky podávat. Diuretika snižují renální clearance lithia s přídatným vysokým rizikem toxicity lithia. Před použitím přípravků obsahujících lithium si přečtěte příbalovou informaci daného léku.
- Nesteroidní protizánětlivé léky – u některých pacientů může podávání nesteroidních protizánětlivých léků omezit diuretické, natriuretické a antihypertenzivní účinky diuretik. Současné podávání nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) a draslík šetřících léků, včetně amiloridu HCl, může způsobovat hyperkalémii a selhání ledvin, zvláště u starších pacientů. Proto je nutno při současném podávání amiloridu HCl a NSAID pozorně sledovat renální funkce a koncentrace draslíku v séru.

### Amiloridem HCl

- Kromě těžkých a/nebo refrakterních případů hypokalémie se nesmí při podávání přípravku MODURETIC používat suplementace draslíku ve formě léku nebo stravy s vysokým obsahem draslíku, případně náhrad obsahujících soli draslíku.
- MODURETIC se nesmí podávat současně s dalšími draslík šetřícími diuretiky. Riziko hyperkalémie se může zvýšit při současném podávání amiloridu HCl s inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonistou receptorů pro angiotenzin II, cyklosporinem nebo takrolimem. Pokud je tedy kvůli prokázané hypokalémii indikováno současné podávání těchto léků, je třeba jich používat opatrně a často sledovat koncentrace draslíku v séru.
- Vzhledem k účinku amiloridu na clearance digoxinu existuje možnost změněné odpovědi na digoxin.

### Hydrochlorothiazidem

- Alkohol, barbituráty nebo narkotika – může dojít k potenciaci ortostatické hypotenze.
- Antidiabetika (perorální léky a inzulin) – může být nutná úprava dávky antidiabetika.
- Další antihypertenziva – přídatný účinek. Aby se snížila pravděpodobnost hypotenze po první dávce, je nutno 2 až 3 dny před zahájením terapie inhibítorem ACE vysadit terapii diuretiky.
- Kortikosteroidy, ACTH – zintenzívněná deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie.
- Presorické aminy (např. adrenalin) – možnost snížené odpovědi na presorické aminy, ne však natolik, aby zabránila jejich použití.
- Myorelaxancia, nedepolarizující (např. tubokurarin) – možnost zvýšené reaktivity na svalová relaxancia.
- Digitalisové glykosidy – thiazidová diuretika mohou zvýšit toxicitu digitalisových glykosidů snižováním koncentrací draslíku v séru.
- Perorální antikoagulancia – byla vyslovena domněnka, že thiazidy mohou antagonizovat účinek perorálních antikoagulancií
- Pryskyřice cholestyramin a kolestipol – absorpce hydrochlorothiazidu je v přítomnosti pryskyřic s výměnou aniontů narušena. Jednotlivé dávky pryskyřic cholestyraminu nebo kolestipolu se vážou na hydrochlorothiazid a snižují jejich absorpci z gastrointestinálního traktu o 85 % (cholestyramin) a 43 % (kolestipol).
- Lékové interakce, interakce s laboratorními testy – vzhledem k jejich účinkům na metabolismus vápníku mohou thiazidy interferovat s vyšetřením funkce příštítných tělísek (viz Zvláštní upozornění).

## **4.6 Těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Rutinní užívání diuretik u jinak zdravých těhotných žen s mírnými otoky nebo bez nich je kontraindikováno a vystavuje matku a plod zbytečnému nebezpečí. Diuretika nemohou zabránit rozvoji toxémie při těhotenství a k dispozici nejsou žádné uspokojivé důkazy o tom, že by mohly být při léčbě toxémie užitečné.

Thiazidy prostupují placentální bariérou a objevují se v pupečnickové krvi. Proto použití přípravku MODURETIC během těhotenství nebo při předpokládaném těhotenství vyžaduje, aby se zvažil přínos léku vzhledem k možnému nebezpečí pro plod. Mezi tato nebezpečí patří žloutenka plodu nebo novorozence, trombocytopenie a případně další nežádoucí účinky, které se vyskytly u dospělých.

#### Kojící matky

Thiazidy se objevují v mateřském mléku. Není známo, zda se amilorid HCl vylučuje do lidského mléka, proto musí pacientka – pokud je užívání léku považováno za nezbytně nutné – přestat kojit.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Náhlé snížení krevního tlaku může ovlivnit schopnost pacienta soustředit se a rychle reagovat a tudíž i schopnost řídit motorová vozidla nebo ovládat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

MODURETIC je obvykle dobře snášen. I když méně závažné nežádoucí účinky byly popisovány poměrně často, významné nežádoucí účinky nebyly hlášeny často.

Mezi nežádoucí účinky, které byly popisovány v souvislosti s užíváním přípravku MODURETIC, obecně patří ty, o nichž je známo, že se vyskytují při diuréze, terapii thiazidy nebo při léčbě základního onemocnění. Klinické studie neprokázaly, že by kombinace amiloridu a hydrochlorothiazidu zvyšovala riziko nežádoucích účinků ve srovnání s podáváním uvedených léků samostatně.

Při podávání přípravku MODURETIC byly popsány následující nežádoucí účinky:

##### *Poruchy metabolismu a výživy:*

anorexie, změny chuti, dehydratace, elektrolytová nerovnováha, dna, hyponatrémie (viz Zvláštní upozornění), symptomatická hyponatrémie

##### *Psychiatrické poruchy:*

deprese, nespavost, duševní zmatenost, nervozita, ospalost

##### *Poruchy nervového systému:*

pachuť, závratě, bolesti hlavy, parestezie, ztrnulost, synkopa

##### *Poruchy funkce zraku:*

poruchy vidění

##### *Poruchy funkce sluchu a labyrintu:*

vertigo

##### *Poruchy funkce srdce:*

angina pectoris, arytmie, tachykardie

##### *Poruchy funkce cévního systému:*

návaly horka, ortostatická hypotenze

##### *Poruchy dechové funkce, funkce orgánů v oblasti hrudi a mediastina*

dyspnoe, nazální kongesce

##### *Poruchy funkce gastrointestinálního traktu:*

pocit plnosti v břiše, bolesti břicha, zácpa, průjem, flatulence, krvácení do GI traktu, škytavka, nauzea, zvracení

*Poruchy funkce kůže a podkožní tkáně:*

diaforeza, pruritus, vyrážka

*Poruchy funkce muskuloskeletální pojivové tkáně a kostí:*

bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti dolních končetin, svalové křeče

*Poruchy funkce ledvin a močových cest:*

dysurie, inkontinence, nokturie, dysfunkce ledvin včetně renálního selhání

*Poruchy funkce reprodukčního systému a prsů:*

impotence

*Celkové stavy a postižení v místě aplikace:*

bolesti na prsou, únava, malátnost, žízeň, slabost

*Testy:*

zvýšené koncentrace draslíku v séru (> 5,5 mmol/l)

*Poranění a otrava:*

digitalisová toxicita

Další nežádoucí účinky popsané v souvislosti s užíváním jednotlivých složek přípravku MODURETIC:

### Amilorid

*Poruchy funkce krve a lymfatického systému:*

aplastická anémie, neutropenie

*Psychiatrické poruchy:*

snížené libido

*Poruchy funkce nervového systému:*

encefalopatie, ospalost, třes

*Poruchy funkce sluchu a labyrintu:*

tinnitus

*Poruchy funkce srdce:*

u jednoho pacienta s částečnou srdeční bloádou došlo k rozvoji úplné srdeční bloády, palpitace

*Poruchy dechové funkce, orgánů v oblasti hrudi a mediastina:*

kašel

*Poruchy funkce gastrointestinálního traktu:*

aktivace pravděpodobně již přítomného peptického vředu, sucho v ústech, dyspepsie

*Poruchy hepatobiliární funkce:*

žloutenka

*Poruchy funkce kůže a podkožní tkáně:*

alopecie

*Poruchy funkce muskuloskeletální pojivové tkáně a kostí:*

bolesti šíje/krku/ramen, bolesti končetin

*Poruchy funkce ledvin a močových cest:*  
křeče močového měchýře, polyurie, častost močení

*Testy:*  
abnormální funkce jater, zvýšený nitrooční tlak

#### Hydrochlorothiazid

*Infekce a infestace:*  
sialoadenitida

*Poruchy funkce krve a lymfatického systému:*  
agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, leukopénii, purpura, trombocytopenie

*Poruchy metabolismu a výživy:*  
hyperglykémie, hyperurikémie, hypokalémie

*Psychiatrické poruchy:*  
neklid

*Poruchy funkce zraku:*  
přechodné rozostřené vidění, xanthopsie

*Poruchy funkce cévního systému:*  
nekrotizující angitida (vaskulitida, kutánní vaskulitida)

*Poruchy dechové funkce, funkce orgánů v oblasti hrudi a mediastina:*  
respirační tíseň včetně pneumonitidy a otoku plic

*Poruchy funkce gastrointestinálního traktu:*  
křeče, podráždění žaludku, pankreatitida

*Hepatobiliární poruchy:*  
intrahepatální cholestatická žloutenka

*Poruchy funkce kůže a podkožní tkáně:*  
fotosenzitivita, toxická epidermální nekrolýza, urtikárie

*Poruchy funkce ledvin a močových cest:*  
glykosurie, intersticiální nefritida

*Celkové stavy a postižení v místě aplikace:*  
anafylaktická reakce, horečka

#### **4.9 Předávkování**

Údaje o předávkování u lidí nejsou k dispozici.

Není známo, zda je lék dialyzovatelný.

Nejpravděpodobnějšími známkami a symptomy, které lze očekávat při předávkování, jsou dehydratace a nerovnováha elektrolytů. Mezi varovné známky nebo symptomy dysbalance tekutin a elektrolytů patří: sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, záchvaty, zmatenost, bolesti svalů nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a poruchy trávení jako je nevolnost a zvracení.

Dehydrataci a dysbalanci elektrolytů lze léčit zavedenými postupy. Terapii přípravkem MODURETIC je nutno vysadit a pacienta pozorně sledovat. Není k dispozici žádné konkrétní antidotum. Je nutno

vyvolat zvracení nebo provést výplach žaludku. Léčba je symptomatická a podpůrná. Pokud dojde k rozvoji hyperkalémie, je třeba podniknout aktivní opatření ke snížení koncentrace draslíku v séru.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:  
Hydrochlorothiazid a draslík-šetřící prostředky  
ATC kód: C03EA01

MODURETIC (hydrochlorothiazid a amilorid HCl, MSD) je diuretikum/antihypertenzivum spojující v sobě silný natriuretický účinek hydrochlorothiazidu s draslík šetřícími vlastnostmi amiloridu HCl.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid zasahuje do mechanismu reabsorpce elektrolytů v distálních renálních tubulech. Tato látka zvyšuje vylučování sodíku a chloridu v přibližně ekvivalentním množství. Natriuréza může být doprovázena jistým úbytkem draslíku a bikarbonátů. Může dojít ke snížení vylučování vápníku močí. Není známo, jak thiazidy hypertenzi regulují. Hydrochlorothiazid obvykle normální krevní tlak neovlivňuje.

I když je tato látka převážně saluretikem, *in vitro* studie prokázaly, že má inhibiční účinek karbonanhydrázy, který se zdá být pro mechanismus renálních tubulů poměrně specifický. Nezdá se, že by se koncentrovala v erytrocytech nebo v mozku v takových množstvích, aby ovlivnila účinek karbonanhydrázy v těchto tkáních.

#### Amilorid

Amilorid HCl zasahuje do mechanismu účastnicího se výměny sodíku za draslík v distálních stočených tubulech a sběrných kanálcích nefronů. Zvýšené vylučování sodíku a pokles vylučování iontů draslíku a vodíku je indukováno i bez aldosteronu, což nasvědčuje přímému účinku léku v tubulech. Vylučování sodíku se zvyšuje se střední intenzitou, přičemž vylučování chloridu se s pokračující léčbou nemusí změnit nebo se zvyšuje pozvolna. Tento účinek může snížit riziko hypochloremické alkalózy, které je u některých saluretik. Účinek na elektrolyty se zvyšuje při jednorázových dávkách amilorid hydrochloridu až do výše přibližně 15 mg.

Bylo zjištěno, že amilorid podávaný spolu s hydrochlorothiazidem má za následek nižší vylučování hořčičku močí než při použití samotných thiazidových nebo kličkových diuretik.

#### Hydrochlorothiazid/amilorid

Mírný diuretický a antihypertenzivní účinek amiloridu HCl je aditivní k natriuretickému, diuretickému a antihypertenzivnímu účinku thiazidu při omezení úbytku draslíku a bikarbonátu na minimum a zmenšení pravděpodobnosti vzniku acidobazické nerovnováhy.

Při podávání perorálních saluretik může dojít k depleci draslíku nebo rozvoji metabolické alkalózy, případně k obojímu. Kombinace amiloridu HCl, látky, která účinně zasahuje do výměny sodíkových iontů za draslík, s hydrochlorothiazidem snižuje nadměrnou ztrátu draslíku nebo ji zabrání a odstraňuje potřebu perorální suplementace draslíku.

I když amilorid HCl, podávaný samostatně, zvyšuje vylučování sodíku při potlačovaném vylučování draslíku, může u některých pacientů kombinace amiloridu/hydrochlorothiazidu zvýšit vylučování sodíku nad hodnotu předpokládaného přídatného účinku. Vzhledem k protichůdným účinkům těchto dvou látek na vylučování iontů vodíku je vznik acidobazické nerovnováhy méně pravděpodobný.

Bylo zjištěno, že MODURETIC, protože obsahuje amilorid, má za následek nižší vylučování hořčičku močí než při použití samotných thiazidových nebo kličkových diuretik.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Hydrochlorothiazid

K nástupu diuretického účinku po perorálním podání hydrochlorothiazidu dochází během 2 hodin a maximální účinek se dostavuje přibližně po 4 hodinách. Diuretický účinek trvá přibližně 6 až 12 hodin. Plazmatický poločas hydrochlorothiazidu je 5,6 až 14,8 hodin, kdy lze plazmatické koncentrace sledovat po dobu minimálně 24 hodin.

Hydrochlorothiazid se nebiotransformuje, ale je rychle vylučován ledvinami. Nejméně 61 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné podobě do 24 hodin.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentální, ne však hematoencefalickou bariérou, a vylučuje se do mateřského mléka.

### Amilorid

Amilorid obvykle začíná působit do 2 hodin po perorálním podání dávky. Jeho účinek na vylučování elektrolytů dosahuje maxima mezi 6. a 10. hodinou a trvá přibližně 24 hodin. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy do 3–4 hodin a plazmatický poločas se pohybuje mezi 6 až 9 hodinami. Absorpce amiloridu je minimálně 50 %, mírně se snižuje při současném podání s jídlem, a není závislá na dávce.

Amilorid HCl se nebiotransformuje v játrech, ale vylučuje se v nezměněné podobě ledvinami. Z 20mg dávky amiloridu HCl se přibližně 50 % vyloučí močí a 40 % stolicí do 72hodin. Protože se amilorid HCl nebiotransformuje v játrech, nepředpokládá se hromadění léku u pacientů s hepatální dysfunkcí, k jeho hromadění však může při případném rozvoji hepatorenálního syndromu dojít.

### Hydrochlorothiazid/amilorid

MODURETIC obvykle začíná působit do 2 hodin po podání. Jeho diuretické a natriuretické účinky dosahují maxima přibližně po 4 hodinách a aktivitu lze detekovat po dobu přibližně 24 hodin. Diuretický účinek léku však přetrvává přibližně po dobu pouhých 12 hodin.

Biologická dostupnost amiloridu a hydrochlorothiazidu z tablet MODURETICu představuje přibližně 85 % jejich biologické dostupnosti po současném podání tablet amiloridu HCl a hydrochlorothiazidu. Mezi samostatně podanými tabletami nebo kombinovanými tabletami 5 mg amiloridu HCl/50 mg hydrochlorothiazidu nebyly z hlediska saluretických nebo diuretických účinků pozorovány žádné statisticky významné rozdíly.

Poločas amiloridu HCl a hydrochlorothiazidu při podání kombinované tablety MODURETIC se významně neliší od poločasu amiloridu HCl ani hydrochlorothiazidu, užitých současně jako samostatné tablety.

Procento dávky vyloučené v nezměněné podobě močí během 72 hodin po dávkách přípravku MODURETIC, podaných za podmínek nalačno i po jídle dosáhlo v průměru 42 % u amiloridu a 52 % u hydrochlorothiazidu.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hodnota LD<sub>50</sub> perorálně podaného kombinovaného léku je 189 mg/kg u myších samic a 422 mg/kg u samic potkanů.

### Amilorid HCl

Hodnota LD<sub>50</sub> perorálně podaného amiloridu HCl (vypočítaného jako báze) je 56 mg/kg u myší a 36 až 85 mg/kg u potkanů v závislosti na kmenu.

Při podávání amiloridu HCl myším v dávkách až 10 mg/kg/den (což je 25násobek maximální denní dávky pro člověka) po dobu 92 týdnů nebyl zjištěn žádný důkaz tumorigenního účinku. Amilorid HCl

byl také podáván po dobu 104 týdnů potkaním samečkům I samičkám v dávkách 6 až 8mg/kg/den (což je 15 až 20násobek maximální denní dávky pro člověka) bez důkazů karcinogenity.

Amilorid HCl nevykazoval žádnou mutagenní aktivitu různých kmenů *Salmonella typhimurium* bez aktivačního systému savčích mikrosomů (Amesův test) I s tímto systémem.

#### Hydrochlorothiazid

Hodnota LD<sub>50</sub> perorálně podaného hydrochlorothiazidu je vyšší než 10,0 g/kg u myši I potkanů.

Dvouroční studie krmení myši a potkanů nezjistily žádné důkazy karcinogenního potenciálu hydrochlorothiazidu u myších samiček (v dávkách přibližně až 600 mg/kg/den) ani u potkaních samečků i samiček (v dávkách přibližně až 100 mg/kg/den). Tyto studie však přinesly jednoznačné důkazy o hepatokarcinogenitě u myších samečků.

Hydrochlorothiazid neměl žádné nežádoucí účinky na plodnost myši ani potkanů obou pohlaví ve studiích, jimž byly tyto živočišné kmeny vystaveny, prostřednictvím stravy, dávkám až 100 mg/kg (myši) a 4 mg/kg (potkani) před početím a po celou dobu gestace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydrogenfosforečnan vápenatý, monohydrát laktosy, předbobtnalý škrob, kukuřičný škrob, guar galaktomanan, hlinitý lak oranžové žluti, magnesium-stearát.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení:

20, 30 nebo 100 tablet

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nizozemsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

50/713/92-S/C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

25.11.1992 / 19.8.2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

08/2009