

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rhefluin 5 mg/50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Rhefluin obsahuje amiloridi hydrochloridum 5,0 mg (ve formě amiloridi hydrochloridum dihydricum 5,68 mg) a hydrochlorothiazidum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 78,83 mg monohydrátu laktosy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: kulaté, ploché, nažloutlé až bílé tablety, bez zápachu, se zkosenou hranou a půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

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

Otoky kardiálního původu

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

Cirhóza jater s ascitem a otoky

Přípravek Rhefluin 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

Dávkování

Hypertenze

Obvyklá dávka je 1 tableta denně. Přípravek Rhefluin lze užívat samostatně nebo jako přídatný přípravek k jiným antihypertenzivům, jako jsou centrálně působící přípravky a beta-blokátory. Pokud se přípravek Rhefluin 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 Rhefluin (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.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přecitlivělost na léky na bázi sulfonamidů.
- Hyperkalemie (definována jako $> 5,5$ mmol/l).
- Jiná antikaliuretická terapie.
- Suplementace draslíku (viz bod 4.4).
- Renální nedostatečnost (anurie, akutní selhání ledvin, těžké progredující onemocnění ledvin a diabetická nefropatie) (viz bod 4.4).

(Viz též body 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperkalemie

Koncentrace draslíku v séru $> 5,5$ mmol/l byla pozorována u pacientů užívajících amilorid HCl buď samotný, nebo současně s jinými diuretiky. Hyperkalemie byla zjištěna obzvláště u starších jedinců a u hospitalizovaných pacientů s cirhózou jater nebo s otoky srdce při známém poškození 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 hyperkalemie. U této skupiny pacientů bylo hlášeno několik případů úmrtí.

Kromě těžkých a/nebo refrakterních případů hypokalemie se nesmí při podávání přípravku Rhefluin 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 přípravek Rhefluin objevila hyperkalemie, je nutno lék okamžitě vysadit a případně přijmout opatření ke snížení hladin draslíku v plazmě.

Porucha funkce ledvin

Při poklesu clearance kreatininu pod hodnotu 30 ml/min jsou thiazidová diuretika neúčinná. Pacienti se zvýšenou hodnotou dusíku močoviny 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 močoviny v krvi nad 60 mg/100 ml, popřípadě pacienti s diabetes mellitus nesmí užívat přípravek Rhefluin 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 hyperkalemie.

Nerovnováha elektrolytů

I když se pravděpodobnost dysbalance elektrolytů při užívání přípravku Rhefluin snižuje, je nutno pozorně kontrolovat případné známky dysbalance tekutin a elektrolytů, tedy hyponatremii, hypochloremickou alkalózu, hypokalemii 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.

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

Diuretika indukovaná hyponatremie je obvykle mírná a asymptomatická. U malého počtu pacientů se může hyponatremie 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 příštítných tělísek je nutno thiazidy vysadit.

Azotemie

Azotemii 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 azotemie 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.

Metabolická onemocnění

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

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

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

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.

Chlorodiální efuze, akutní glaukom s uzavřeným úhlem a/nebo akutní myopie

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsi vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné

karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Rhefluin vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Reakce přecitlivělosti

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

Pediatrická populace

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

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání může docházet k interakci následujících léků:

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

Nesteroidní protizánětlivé léky, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2 inhibitory) mohou snižovat účinky antihypertenziv, včetně diuretických, natriuretických a antihypertenzních účinků diuretik.

U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (např. starší pacienti nebo pacienti s deplecí objemu, včetně pacientů léčených diuretiky) léčených nesteroidními protizánětlivými léky, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, může vést podávání antagonistů receptoru angiotensinu II nebo ACE inhibitorů k dalšímu zhoršení renálních funkcí, včetně možného selhání ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Proto je nutno tuto kombinaci pacientům s oslabenou funkcí ledvin podávat s opatrností.

Současné podávání nesteroidních protizánětlivých léků a kalium šetřících diuretik, včetně hydrochloridu amiloridu, může navodit hypokalemii, zejména u starších pacientů. Proto pokud se

amilorid- hydrochloridu používá spolu s nesteroidními protizánětlivými léky, je nutno pečlivě sledovat hladiny draslíku v séru.

Amilorid

Kromě těžkých a/nebo refrakterních případů hypokalemie se nesmí při podávání přípravku Rhefluin používat suplementace draslíku ve formě léku nebo stravy s vysokým obsahem draslíku, případně náhrad obsahujících soli draslíku.

Přípravek Rhefluin se nesmí podávat současně s dalšími draslík šetřícími diuretiky. Riziko hyperkalemie se může zvýšit při současném podávání amiloridu HCl s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonistou receptorů pro angiotenzin II, cyklosporinem nebo takrolimem. Pokud je tedy kvůli prokázané hypokalemii indikováno současné podávání těchto léků, je třeba je používat opatrně a často sledovat koncentrace draslíku v séru.

Vzhledem k účinku amiloridu na clearance digoxinu existuje možnost změněné odpovědi na digoxin.

Hydrochlorothiazid

Alkohol, barbituráty nebo látky tlumící činnost CNS

Může dojít k potenciaci ortostatické hypotenze.

Antidiabetika (perorální léky a inzulin)

Může být nutná úprava dávky antidiabetika.

Další antihypertenziva

Přídavný účinek. Aby se snížila pravděpodobnost hypotenze po první dávce, je nutno 2 až 3 dny před zahájením terapie inhibitory ACE vysadit terapii diuretiky.

Kortikosteroidy, ACTH

Výraznější deplece elektrolytů, zvláště hypokalemie.

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 antagonistovat 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 bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Rutinní užívání diuretik u jinak zdravých těhotných žen s mírnými otoky nebo bez nich je kontraindikováno, vystavuje matku a plod zbytečnému nebezpečí. Diuretika nemohou zabránit

rozvoji toxemie při těhotenství a k dispozici nejsou žádné uspokojivé důkazy o tom, že by mohly být při léčbě toxemie užitečné.

Thiazidy prostupují placentální bariérou a objevují se v pupečnickové krvi. Proto použití přípravku Rhefluin během těhotenství nebo při předpokládaném těhotenství vyžaduje, aby se zvážil 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.

Kojení

Thiazidy se objevují v lidském 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, rychle reagovat a tudíž může ovlivnit i schopnost řídit motorová vozidla nebo ovládat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky přípravku Rhefluin rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	není známo	anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	časté	anorexie
	není známo	dehydratace, elektrolytová nerovnováha, dna, hyponatremie, symptomatická hyponatremie (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy	časté	nespavost, nervozita
	vzácné	duševní zmatenost
	není známo	deprese
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy, závratě, parestzie, strnulost, ospalost
	méně časté	změněná chuť, zvláštní chuť
	vzácné	synkopa
Poruchy oka	vzácné	poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	časté	vertigo
Srdeční poruchy	časté	arytmie
	není známo	tachykardie, angina pectoris
Cévní poruchy	méně časté	návaly horka, ortostatická hypotenze
	časté	dyspnoe
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo	nazální kongesce
	časté	nauzea, průjem, bolest břicha
	méně časté	zvracení, zácpa, flatulence, pocit plnosti v břiše, škytavka, sucho v ústech
Gastrointestinální poruchy	není známo	krvácení do gastrointestinálního traktu
	časté	vyrážka, pruritus
	není známo	diaforéza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	časté	bolest dolních končetin
	vzácné	svalové křeče
	není známo	bolest zad, bolest kloubů
Poruchy ledvin a močových cest	vzácné	dysfunkce ledvin včetně renálního selhání
	není známo	dysurie, nokturie, inkontinence
Poruchy reprodukčního systému a prsu	vzácné	impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	slabost, únava, malátnost
	méně časté	žízeň
	není známo	bolesti na hrudi
Vyšetření	není známo	zvýšené koncentrace draslíku v séru (>5,5mmol/l)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	není známo	zvýšení toxicity digitalisu

Další nežádoucí účinky v souvislosti s užíváním jednotlivých složek přípravku Rhefluin:

Amilorid

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	aplastická anemie, neutropenie
Psychiatrické poruchy	velmi vzácné	libido snižené (izolované případy)
Poruchy nervového systému	vzácné	třes
	velmi vzácné	encefalopatie, somnolence (izolované případy)
Poruchy ucha a labyrintu	není známo	tinnitus
Srdeční poruchy	vzácné	palpitace
	velmi vzácné	u jednoho pacienta s částečnou bloádou došlo k rozvoji úplné srdeční bloády
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	vzácné	kašel
Gastrointestinální poruchy	velmi vzácné	dyspepsie, sucho v ústech
	není známo	aktivace již přítomného peptického vředu
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	žloutenka (izolované případy)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vzácné	alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	není známo	bolest šíje/krku/ramen, bolesti končetin
Poruchy ledvin a močových cest	vzácné	časté močení
	velmi vzácné	polyurie, křeče močového měchýře (izolované případy)
Vyšetření	není známo	abnormální jaterní funkce, nitrooční tlak zvýšený

Hydrochlorthiazid

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	není známo	sialoadenitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	není známo	nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)
Poruchy krve a lymfatického systému	časté	trombocytopenie
	méně časté	leukopenie

	velmi vzácné	hemolytická anemie, aplastická anemie, agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	hypokalemie
	časté	hyperurikemie, hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	není známo	neklid
Poruchy oka	méně časté	přechodná porucha zrakové ostrosti, xantopsie
	není známo	akutní glaukom s uzavřeným úhlem, akutní myopie, choroidální efuze
Cévní poruchy	velmi vzácné	nekrotizující angitida (vasculární, kutánní vasculitida) – jednotlivé případy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	respirační tíseň včetně pneumonitidy
	velmi vzácné	edém plic, syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	časté	křeče, podráždění žaludku
	méně časté	pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	intrahepatální cholestatická žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	fotosenzitivita, kopřivka, purpura
	velmi vzácné	toxická epidermální nekrolýza
Poruchy ledvin a močových cest	velmi časté	glykosurie
	méně časté	intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	horečka

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 Rheflin 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 hyperkalemie, je třeba podniknout aktivní opatření ke snížení koncentrace draslíku v séru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diuretika s nižším účinkem a kalium šetřící diuretika, ATC kód: C03EA01.

Hydrochlorothiazid a amilorid HCl 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 na karbonanhydrázu, který se zdá být poměrně specifický pro mechanismus renálních tubulů. Nezdá se, že by se hydrochlorothiazid koncentroval v erytrocytech nebo v mozku v takových množstvích, aby ovlivnil účinek karbonanhydrázy v těchto tkáních.

Amilorid

Amilorid HCl zasahuje do mechanismu účastníciho se výměny sodíku za draslík v distálních stočených tubulech a sběrných kanálcích nefronů. Zvýšené vylučování sodíku, 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 existuje 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 hořčíku 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 hydrochlorothiazidu při omezení úbytku draslíku i 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 přípravek Rhefluin, protože obsahuje amilorid, má za následek nižší vylučování hořčíku močí než při použití samotných thiazidových nebo kličkových diuretik.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo

63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

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, plazmatické koncentrace lze sledovat po dobu minimálně 24 hodin.

Hydrochlorothiazid nepodléhá biotransformaci, 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 lidského 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 nepodléhá biotransformaci v játrech, ale vylučuje se v nezměněné podobě ledvinami.

Z 20mg dávky amiloridu HCl se přibližně 50 % vyloučí močí a 40 % stolicí do 72 hodin.

Nepředpokládá se hromadění léku u pacientů s hepatální dysfunkcí, k jeho hromadění však může dojít při případném rozvoji hepatorenálního syndromu.

Hydrochlorothiazid/amilorid

Přípravek Rhefluin obvykle začíná působit do 2 hodin po podání. Jeho diuretické a natriuretické účinky dosahují maxima přibližně po 4 hodinách, některé účinky lze pozorovat po dobu přibližně 24 hodin. Diuretický účinek léku však přetrvává přibližně po dobu pouhých 12 hodin.

Biologická dostupnost amiloridu a hydrochlorothiazidu z tablet přípravku Rhefluin 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 přípravku Rhefluin se významně neliší od poločasu amiloridu HCl ani hydrochlorothiazidu, užitých současně jako samostatné tablety.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hodnota LD₅₀ perorálně podaného kombinovaného léku je 189 mg/kg u samic myší a 422 mg/kg u samic potkanů.

Amilorid

Hodnota LD₅₀ 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 samcům i samicím potkanů v dávkách 6 až 8 mg/kg/den (což je 15 až 20násobek maximální denní dávky pro člověka) bez důkazů karcinogenity.

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

Hydrochlorothiazid

Hodnota LD₅₀ 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 samic myši (v dávkách přibližně až 600 mg/kg/den) ani u samců i samic potkanů (v dávkách přibližně až 100 mg/kg/den). Tyto studie však přinesly jednoznačné důkazy o hepatokarcinogenitě u samců myši.

Hydrochlorothiazid neměl žádné nežádoucí účinky na plodnost myši ani potkanů obou pohlaví ve studiích, jimž byly tyto živočišné kmeny vystaveny. Hydrochlorothiazid byl podáván prostřednictvím stravy v dávkách 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

monohydrát laktosy,
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého,
kukuřičný škrob,
povidon 25,
magnesium-stearát,
amylopektin,
mikrokrytalická celulóza (typ 102),
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),
koloidní bezvodý oxid křemičitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/1022/94-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 10. 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 5. 2022