

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Uldiulan 12,5 mg tablety

Uldiulan 25 mg tablety

Uldiulan 50 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Uldiulan 12,5 mg: Každá tableta obsahuje 12,5 mg chlórthalidónu.
Pomocná látka so známym účinkom: 39,09 mg monohydrátu laktózy.

Uldiulan 25 mg: Každá tableta obsahuje 25 mg chlórthalidónu.
Pomocná látka so známym účinkom: 78,18 mg monohydrátu laktózy.

Uldiulan 50 mg: Každá tableta obsahuje 50 mg chlórthalidónu.
Pomocná látka so známym účinkom: 156,36 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

12,5 mg tablety: biele, kruhové a konvexné tablety (5,0 mm ± 0,2 mm) bez deliacej ryhy.

25 mg tablety: svetloružové až červenkasté, kruhové a konvexné tablety (7,0 mm ± 0,2 mm) bez deliacej ryhy.

50 mg tablety: žlté, kruhové a konvexné tablety (9,0 mm ± 0,2 mm) bez deliacej ryhy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba kardiálneho, hepatálneho a nefrogénneho edému.

Hypertenzia.

Manifestné zlyhávanie srdca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tak ako u všetkých diuretík, aj dávka chlórthalidónu sa má začať s najnižšou účinnou dávkou. Táto dávka sa má titrovať podľa individuálnej odpovede pacienta, aby sa získal maximálny terapeutický prínos, minimalizujúci vedľajšie účinky. Obzvlášť opatrné dávkovanie sa odporúča u pacientov s koronárnou chorobou srdca alebo mozgovou sklerózou, ako aj v stave po infarkte myokardu alebo apoplexie.

Uplatňujú sa nasledujúce odporúčania pre dávkovanie:

Dospelí

Kardiálny, hepatálny a nefrogénny edém, zlyhávanie srdca

Odporúčaná začiatková dávka je 25 až 50 mg/deň, v závažných prípadoch sa môže zvýšiť až na 100 až 200 mg/deň. Dávka pre nefrogénny edém nesmie prekročiť 50 mg za deň.

Zvyčajná udržiavacia dávka je najnižšou účinnou dávkou, napr. 25 až 50 mg/deň denne.

Hypertenzia

Začiatková dávka:

12,5 -50 mg chlortalidónu denne.

Udržiavacia dávka:

12,5 – 25 mg chlortalidónu denne.

Začiatková dávka sa má znížiť individuálne.

Pri danej dávke sa úplný účinok dosiahne po 3 až 4 týždňoch. Ak sa zníženie krvného tlaku ukáže ako nedostatočné s 25 alebo 50 mg/deň, odporúča sa kombinovaná liečba s antihypertenzívnym liekom, ako sú beta-blokátory, rezerpín a inhibítory ACE (pozri časť 4.4):

Starší pacienti (vo veku >65 rokov) a pacienti s poruchou funkcie obličiek

U starších pacientov a/alebo pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/min a/alebo sérového kreatinínu 1,1-1,8 mg/ 100 ml) sa musí dávka prispôbiť terapeutickým požiadavkám a znášanlivosti pacienta (pozri časť 4.4).

Tiazidové diuretiká a tiazidové analógy vrátane chlortalidónu strácajú svoj diuretický účinok v prípadoch ťažkej poruchy funkcie obličiek, čo znamená klírens kreatinínu <30 ml/min a/alebo sérový kreatinín > 1,8 mg/100 ml (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s dysfunkciou pečene sa Uldiulan má podávať s opatrnosťou. Uldiulan sa nesmie podávať v prípade závažnej dysfunkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie srdca

U ťažko srdcových dekompenzovaných pacientov sa môže stať, že chlortalidón sa už takmer neabsorbuje.

Pediatrická populácia

Keďže nie sú k dispozícii žiadne primerané terapeutické údaje u detí, chlortalidón sa nemá deťom podávať.

Spôsob podávania

Tento liek sa má prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár vody).

Ak sa podáva jedna dávka, tableta sa má užiť ráno s raňajkami. Ak sa podávajú dve dávky denne, tablety sa majú užiť dodatočne s večerným jedlom.

Zvýšenie dávkovania sa nemá zvažovať po dobu 2-3 týždňov.

Váš lekár rozhodne o trvaní liečby.

Po dlhodobej liečbe sa podávanie Uldiulanu nesmie prerušiť náhle, ale má sa vysadiť postupne.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na chlórťalidón a iné tiazidové alebo sulfonamidové deriváty (krížové reakcie) alebo na niektorú z pomocných látok uvedených v časti 6.1; opatrnosť sa odporúča pacientom s bronchiálnou astmou.
- anúria (produkcia moču pod 100 mg/24 hodín)
- závažná porucha funkcie obličiek (so silne obmedzenou produkciou moču; klírens kreatinínu < 30 ml/min a/alebo sérový kreatinín > 1,8 mg/ 100 ml)
- glomerulonefritída
- závažná dysfunkcia pečene (Precoma a Coma Hepaticum)
- hyperkalciémia
- refraktérna hypokaliémia alebo situácie zahŕňajúce zvýšenú stratu draslíka,
- závažná hyponatriémia
- symptomatická hyperurikémia
- hypertenzia počas tehotenstva

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

Uldiulan sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene, pretože aj malá zmena v tekutinách a elektrolytoch môže vyústiť do hepatálnej kómy, najmä u pacientov s cirhózou pečene (pozri časť 4.3).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom:

Sulfónamid alebo lieky sulfónamidových derivátov môžu vyvolať idiosynkratické reakcie, ktoré majú za následok vznik choroidálnej efúzie s poruchou zorného poľa, prechodnej myopie a akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesti oka so zvyčajným výskytom v priebehu niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základná liečba pozostáva z prerušenia podávania lieku, ihneď ako je to možné. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, má sa zvážiť naliehavé lekárske ošetrenie alebo chirurgický zákrok. Rizikový faktor pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže zahŕňať alergickú reakciu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze.

Zmeny v rovnováhe elektrolytov:

Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne stanovovať sérové elektrolyty (najmä draslík, sodík a vápnik).

Monitorovanie sérových elektrolytov je obzvlášť indikované u starších pacientov, u pacientov s ascitom v dôsledku cirhózy pečene a u pacientov s edémom obličiek. Za takýchto podmienok sa má chlórťalidón podávať len pod prísny dohľadom a len pacientom s normálnymi hladinami draslíka bez známok straty objemu.

Liečba tiazidovými diuretikami, vrátane chlórťalidónu, bola spojená so zmenami v rovnováhe tekutín a elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hyponatriémia a hypochloremická alkalóza. Varujúce príznaky zmien v rovnováhe tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Hypokaliémia môže zvýšiť citlivosť alebo zhoršiť reakciu srdca na toxické účinky srdcových glykozidov. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov so zvýšenou diurézou, u

pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou liečbou kortikosteroidmi, ACTH, srdcovými glykozidmi alebo laxatívami (pozri časť 4.5). Títo pacienti majú byť obzvlášť pozorne sledovaní.

Podobne ako u všetkých tiazidových diuretik je kaluréza vyvolaná chlórťalidónom závislá od dávky a jej stupeň sa individuálne mení. Pri dávke 25 mg/deň je zníženie sérových koncentrácií draslíka v priemere 0,5 mmol/l. Počas trvalej liečby sa majú hladiny draslíka v sére monitorovať na začiatku liečby a o 3-4 týždne neskôr. Po tomto období a ak rovnováhu draslíka nenarušia ďalšie faktory (napr. vracanie, hnačka, zmeny funkcie obličiek atď.), je možné pravidelne stanovovať hladinu draslíka v sére na 4-6 mesiacoch.

V prípade potreby možno Uldiulan kombinovať s perorálnymi formami draslíka alebo s draslík šetriacim diuretikom (napr. triamterén). V prípade kombinovanej liečby sa majú monitorovať hladiny draslíka v sére. Ak je hypokaliémia sprevádzaná klinickými prejavmi (napr. svalová slabosť, paréza a zmena EKG), podávanie Uldiulanu sa má ukončiť.

U pacientov, ktorí sú súbežne liečení ACE inhibítormi, sa treba vyhnúť kombinovanej liečbe Uldiulanu a liekov s obsahom draslíka alebo diuretikom šetriacim draslík, pokiaľ to nie je celkom nevyhnutné.

Dilučná hyponatriémia sa v horúcom počasí môže vyskytnúť u edematózných pacientov. Nedostatok chloridov je vo všeobecnosti mierny a zvyčajne liečbu nevyžaduje. Tiazidy môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnosti zistených porúch v metabolizme vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Tiazidy je potrebné pred vykonaním testov paratyreoidálnych funkcií vysadiť.

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka močom. To môže viesť k hypomagneziémii.

Metabolické a endokrinné účinky:

Pacienti s diabetes mellitus alebo dnou majú byť obzvlášť pozorne sledovaní.

Terapia tiazidmi môže mať vplyv na glukózovú toleranciu. U pacientov so zrejším diabetes mellitus sa môže metabolická situácia zhoršiť a preto môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych liekov na zníženie hladiny cukru v krvi. Počas terapie tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Chlórťalidón môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére, ale záchvaty dny sú počas dlhodobej liečby menej časté.

U pacientov dlhodobo liečených tiazidmi a tiazidom podobnými diuretikami boli hlásené minimálne a čiastočne reverzibilné zvýšenia plazmatických koncentrácií celkového cholesterolu, cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteínov alebo triglyceridov.

Porucha funkcie obličiek:

Uldiulan sa má používať s opatnosťou u pacientov s ochorením obličiek.

U pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 30-60 ml/min a/alebo sérový kreatinín 1,1-1,8 mg/100 ml) sa má dávkovanie upraviť podľa terapeutických požiadaviek a znášanlivosti (pozri časť 4.2).

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu pod 30 ml/min a/alebo sérový kreatinín > 1,8 mg/100 ml) strácajú tiazidové diuretiká a tiazidové analógy vrátane chlórťalidónu svoj diuretický účinok (pozri časť 4.3).

U pacientov s ochorením obličiek môžu tiazidy spôsobiť azotémiu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môžu vyskytnúť kumulatívne účinky lieku. Ak zlyhanie obličiek progreduje, charakterizované zvýšením celkového obsahu dusíka v krvi bez proteínového dusíka, musí sa urobiť presné rozhodnutie, či pokračovať v liečbe. Má sa zvážiť ukončenie liečby diuretikami.

Chronické zneužívanie diuretík môže vyústiť do Pseudo-Bartterovho syndrómu s následkom edému. Edém je prejavom zvýšenia renínu s následkom sekundárneho hyperaldosteronizmu.

Antihypertenzívny účinok ACE inhibítorov alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II je zosilnený látkami, ktoré zvyšujú aktivitu plazmatického renínu (diuretiká). Odporúča sa prerušiť diuretickú liečbu 2 až 3 dni pred začatím liečby ACE inhibítorom, aby sa minimalizovala možnosť hypotenzie na začiatku liečby.

Zhoršená funkcia srdca

U ťažko kardiálne dekompenzovaných pacientov (výrazný edém) sa môže stať, že sa chlortalidón už takmer neabsorbuje.

Iné efekty

Reakcie z precitlivenosti sa môžu vyskytnúť u pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy.

Osobitné pokyny

Počas liečby Uldiulanom sa majú pravidelne kontrolovať sérové elektrolyty (najmä ióny draslíka, sodíka a vápnika), kreatinín a močovina, sérové lipidy (cholesterol a triglyceridy), kyselina močová a cukor v krvi.

Počas liečby Uldiulanom majú pacienti zabezpečiť dostatočný príjem tekutín a kvôli zvýšeným stratám draslíka jesť potraviny bohaté na draslík (banány, zelenina, orechy).

Liečba vysokého krvného tlaku Uldiulanom si vyžaduje pravidelné lekárske sledovanie.

Liečba Uldiulanom sa má ukončiť pri

- narušenie rovnováhy elektrolytov rezistentných na liečbu
- reakcie z precitlivenosti
- závažné gastrointestinálne ťažkosti
- poruchy centrálného nervového systému
- pankreatitída
- zmeny krvotvorby (anémia, leukopénia, trombocytopénia)
- akútna cholecystitída
- výskyt vaskulitídy
- zhoršenie existujúcej krátkozrakosti
- hladina kreatinínu v sére > 1,8 mg/100 ml alebo klírens kreatinínu pod 30 ml/min

Účinky zneužitia na dopingové účely

Užitie Uldiulanu môže viesť k pozitívnym výsledkom dopingových testov. Zdravotné následky užívania Uldiulanu ako dopingového činidla nemožno predvídať, nedajú sa vylúčiť vážne zdravotné riziká.

Pomocné látky so známym účinkom

Uldiulan obsahuje laktózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Uldiulan obsahuje sodík.

Uldiulan obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Podávanie chlórťalidónu môže ovplyvniť účinok nasledujúcich liekov alebo liečiv:

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:

Lítium:

Súbežné podávanie chlórťalidónu s lítiom vedie k zníženému vylučovaniu lítia a zvýšeniu kardio- a neurotoxických účinkov lítia. Ak sa podávaniu diuretík nedá vyhnúť, je potrebné dôsledné monitorovanie hladiny lítia v krvi a úprava dávkovania. V prípadoch, keď lítium indukuje polyúriu, diuretiká môžu mať paradoxný antidiuretický účinok.

Kombinácie, ktoré sa majú používať opatrne:

Liečivá, ktoré môžu vyvolať "torsade de pointes":

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid)
- antiarytmiká triedy III (napr. amirodarón, sotalol)
- niektoré antipsychotiká: fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (napr. amisulpirid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol)
- iné: bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, moxifloxacín, vinkamín i.v.

Ak sa tieto lieky podávajú v rovnakom čase ako Uldiulan, existuje zvýšené riziko vzniku ventrikulárnych arytmií, najmä torsades de pointes, najmä pri hypokaliémii. Pred začatím liečby touto kombináciou sa má stanoviť hladina draslíka v sére a ak je to potrebné, upraviť. Monitorovanie plazmatických elektrolytov a EKG sa má vykonávať pravidelne. V prítomnosti hypokaliémie používajte prednostne látky, ktoré nespôsobujú torsades de pointes.

Iné diuretiká, iné antihypertenzíva (napr. blokátory beta receptorov, antagonisty vápnika, ACE inhibítory, vazodilatanciá, metyldopa, guanetidín), nitráty, barbituráty, fenotiazíny, tricyklické antidepresíva, alkohol

Antihypertenzný účinok Uldiulanu môže byť zosilnený týmito liekmi alebo požitím alkoholu. Na začiatku liečby hrozí masívny pokles krvného tlaku a zhoršenie funkcie obličiek. Diuretická liečba sa má preto prerušiť 2-3 dni pred začatím liečby ACE inhibítorom, aby sa znížila možnosť hypotenzie na začiatku liečby.

Nesteroidové antiflogistiká (napr. indometacín, kyselina acetylsalicylová) vrátane inhibítorov COX-2, salicylátu

Nesteroidové antiflogistiká (napr. indometacín, kyselina acetylsalicylová) vrátane inhibítorov COX-2, salicylátu môžu znižovať antihypertenzívne a diuretické účinky chlórťalidónu. Ak sa užívajú vysoké dávky salicylátov, toxické účinky salicylátov na centrálny nervový systém sa môžu zosilniť.

U pacientov, u ktorých sa počas liečby Uldiulanom rozvinie hypovolémia, môže súbežné podávanie nesteroidových antiflogistik viest' k akútnemu zlyhaniu obličiek.

Diuretiká šetriace draslík (napr. furosemid), glukokortikoidy, ACTH, karbenoxolón, penicilín G, salicylát, stimulačné laxatíva, amfotericín B (parenterálne)

Súbežné užívanie Uldiulanu a týchto liekov môže viesť k poruchám rovnováhy elektrolytov, najmä k zvýšeným stratám draslíka. Toto je obzvlášť dôležité počas liečby srdcovými glykozidmi. Plazmatická hladina draslíka sa má dôkladne monitorovať a v prípade potreby upraviť.

Srdcové glykozidy (napr. digoxín)

V prípade súbežnej liečby srdcovými glykozidmi je potrebné poznamenať, že ak sa počas liečby chlortalidónom rozvinie hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia, zvýši sa citlivosť myokardu na srdcové glykozidy a primerane sa zvýšia účinky a vedľajšie účinky srdcových glykozidov. Hypokaliémia alebo hypomagneziémia navodená tiazidmi môže urýchliť nástup digoxínom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4).

Nasledujúce kombinácie môžu vyvolať interakcie

Inzulín, perorálne antidiabetiká, lieky na úpravu kyseliny močovej, sympatomimetiká (noradrenalín [norepinefrín], adrenalín [epinefrín])

Účinok týchto liekov môže byť zoslabený súbežným užívaním chlortalidónu.

Môže byť potrebné upraviť dávku inzulínu a perorálnych antidiabetík kvôli riziku zníženia hypoglykemického účinku spôsobeného možným znížením uvoľňovania inzulínu pankreasom v dôsledku hypokaliemického účinku.

Nedepolarizujúce svalové relaxanciá (deriváty kurare) (napr. tubokurarinchlorid)

Účinok derivátov kurare možno zosilniť alebo predĺžiť chlortalidónom. V prípade, že liečbu Uldiulanom nemožno prerušiť pred použitím myorelaxancií podobných kurare, anesteziológ má byť informovaný o liečbe Uldiulanom.

Alopurinol

Chlortalidón môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Amantadín

Chlortalidón môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Blokátory beta-receptorov, diazoxid

Pri súbežnom podávaní chlortalidónu a blokátorov beta-receptorov alebo diazoxidov existuje zvýšené riziko výskytu hyperglykémie.

Cytotoxické látky (napríklad cyklofosfamid, fluóruracil, metotrexát)

Chlortalidón môže znižovať renálne vylučovanie cytotoxických látok (napr. cyklofosfamid, fluóruracil, metotrexát). Súbežné podávanie cytotoxických látok môže zosilniť ich toxický účinok na kostnú dreň (najmä granulocytopeniu).

Soli vápnika a vitamín D

Súbežné podávanie chlortalidónu s vitamínom D alebo so soľami vápnika zosilňuje zvýšenie hladín vápnika v sére v dôsledku inhibície vylučovania močom.

Anticholinergné látky (napríklad atropín, biperidén)

Anticholinergné látky (napr. atropín, biperidén): môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdnenia žalúdka.

Aniónomeničové živice (napríklad kolestyramín, kolestipol)

Súbežné podávanie kolestyramínu alebo kolestipolu znižuje absorpciu chlortalidónu. Uldiulan sa má preto užiť aspoň 1 hodinu pred alebo 4-6 hodín po podaní týchto liekov.

Cyklosporín

Súbežná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Chlortalidón je kontraindikovaný pri liečbe hypertenzie počas tehotenstva.

Uldiulan, podobne ako iné diuretiká, môže spôsobiť hypoperfúziu placenty. Tiazidy a príbuzné diuretiká vstupujú do fetálneho obehu a môžu spôsobiť poruchy elektrolytov. Pri tiazidoch a príbuzných diuretikách bola hlásená neonatálna trombocytopénia.

Laktácia

Chlortalidón prechádza do materského mlieka. Z bezpečnostných dôvodov je potrebné vyhnúť sa chlortalidónu u dojčiacich matiek.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku chlortalidónu na ľudskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rôznorodé, individuálne reakcie môžu natoľko zmeniť reaktivitu, že môže byť znížená schopnosť aktívnej účasti v cestnej premávke, pri používaní strojov alebo pri práci. Platí to najmä na začiatku liečby, po zvýšení dávky, v kombinácii s inými antihypertenzívami, pri zmene liečby alebo v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$); a veľmi zriedkavé ($< 1/10,000$) a neznáme (nie je možné stanoviť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	veľmi časté ($\geq 1/10$)	časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	zriedkavé ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)	veľmi zriedkavé ($< 1/10,000$)	neznáme (nie je možné stanoviť z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, leukopénia, agranulocytóza, eozinofília		

Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia (hlavne pri vyšších dávkach), hyperurikémia, to môže viesť u predisponovaných pacientov k záchvatom dny, k zvýšeniu hladín cholesterolu a triglyceridov	Hyponatriémia, hypomagneziémia, hyperglykémia a glykozúria; u pacientov s manifestným diabetom mellitus to môže mať za následok zhoršenie metabolického stavu, prejavenie latentného diabetes mellitus, vzostup dusíkatých látok (močovina, kreatinín), najmä na začiatku liečby; strata chuti do jedla	Hyperkalcémia	Hypochloremická alkalóza	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závrat, slabosť	Parestézia		
Poruchy oka			Zrakové poruchy, znížené slzenie		Choroidálny výpotok
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Hypotenzia, poruchy ortostatickej regulácie, palpitácie	Srdcová arytmia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Idiosynkratický pľúcny edém (alergického pôvodu), dýchacie ťažkosti	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Sucho v ústach, anorexia, gastrointestinálne ťažkosti, nauzea, vracanie, bolesť v hornej časti brucha, kŕčovité ťažkosti v bruchu, zápcha, hnačka,		Pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Intrahepatálna cholestáza alebo žltáčka		

Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergická kožná reakcia, ako je exantém, žihľavka, pruritus (svrbenie)	Fotosenzitívna reakcia, vaskulitída alergického pôvodu		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Hypotenzia kostrového svalstva, svalové kŕče			
Poruchy obličiek a močových ciest				Alergická intersticiálna nefritída	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Erektálna dysfunkcia			

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania

Klinický obraz akútneho alebo chronického predávkovania závisí od rozsahu straty tekutín a elektrolytov.

Po predávkovaní sa môžu objaviť nasledujúce príznaky: závrat, slabosť, nauzea, bolesť svalov a svalové kŕče (napr. kŕče v nohách), bolesť hlavy, tachykardia, hypotenzia a poruchy ortostatickej regulácie, poruchy elektrolytov (hypokaliémia a/alebo hyponatriémia). Dehydratácia a hypovolémia môžu viesť k hemokoncentracii, kŕčom, ospalosti, letargii, zmätenosti, obehovému kolapsu a akútnemu zlyhaniu obličiek.

Hypokaliémia môže viesť k únave, svalovej slabosti, parestézii, paréze, apatii, meteorizmu a zápche alebo k srdcovým arytmiám. Závažné straty draslíka môžu viesť k paralytickému ileu alebo poruche vedomia až hypokaliemickej kóme.

Terapeutické opatrenia pri predávkovaní

Ak sa objavia príznaky predávkovania, liečba sa musí okamžite prerušiť. Okrem všeobecných opatrení sa majú monitorovať vitálne parametre a v prípade potreby korigovať za intenzívnych zdravotných podmienok.

Špecifické antidotum nie je známe.

Ak je pacient pri vedomí, má sa vykonať odstránenie jedu výplachom žalúdka a podaním aktívneho uhlia. Môžu byť indikované intravenózne tekutiny, opakované monitorovanie krvného tlaku, rovnováhy vody a elektrolytov a metabolických funkcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diuretiká. Diuretiká s nižším účinkom, s výnimkou tiazidov. Sulfónamidy samotné

ATC kód: C03BA04

Chlórťalidón, účinná látka lieku Uldiulan, je diuretikum príbuzné benzotiadiazínu (tiazidu) s dlhým trvaním účinku.

Chlórťalidón pôsobí primárne na masívne vylučovanie elektrolytov, sekundárne zvyšuje hladinu osmoticky viazanej vody v prúde moču.

Mechanizmus účinku

Chlórťalidón primárne inhibuje absorpciu sodíka v distálnom renálnom tubule, pričom maximálne približne 15 % glomerulárne filtrovaného sodíka sa môže vylúčiť. Rozsah vylučovania chloridov viac-menej zodpovedá vylučovaniu sodíka. Eliminácia draslíka sa zvyšuje v dôsledku chlórťalidónu, ktorý je primárne určený sekréciou draslíka v distálnych tubuloch a zbernej trubici obličiek (zvýšená výmena medzi iónmi sodíka a draslíka).

Vysoké dávky chlórťalidónu zvyšujú vylučovanie bikarbonátov v dôsledku inhibície karboanhydrázy, čím sa moč alkalizuje. Acidóza a alkalóza neovplyvňujú hlavne saluretický a diuretický účinok chlórťalidónu.

Znížené vylučovanie vápnika obličkami počas dlhodobej liečby chlórťalidónom môže viesť k hyperkalciémii.

Diuretický účinok nastupuje po 2-3 hodinách, maximum dosahuje po 4-24 hodinách a môže pretrvávajúť 2-3 dni.

Farmakodynamické účinky

Tiazidmi indukovaná diuréza spočiatku vedie k zníženiu objemu plazmy, srdcového výdaja a systémového krvného tlaku. Systém renín-angiotenzín-aldosterón sa môže aktivovať. U hypotenzných jedincov chlórťalidón jemne znižuje krvný tlak. Antihypertenzný účinok chlórťalidónu sa na začiatku liečby dosahuje redukciami extracelulárneho objemu s následkom zníženia periférnej rezistencie. Pri pokračujúcom podávaní sa extracelulárna kapacita normalizuje so zachovaním hypotenzného účinku, pravdepodobne v dôsledku poklesu periférnej rezistencie; srdcový výdaj sa vráti na hodnoty pred liečbou, objem plazmy zostáva trochu znížený a aktivita plazmatického renínu môže byť zvýšená. Účinok, ktorý môže byť spôsobený následne zníženou hladinou sodíka v cievnych stenách a vyplývajúci zo zníženej odozvy na noradrenalín.

Pri chronickom podávaní je antihypertenzný účinok chlórťalidónu závislý od dávky medzi 12,5 a 50 mg/deň. Zvýšenie dávky nad 50 mg zvyšuje metabolické komplikácie a len zriedka má terapeutický prínos.

Chlórťalidón má antidiuretický účinok u pacientov s obličkami a diabetes insipidus citlivý na ADH. Mechanizmus účinku nebol objasnený.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Tak ako pri iných diuretikách, keď sa chlórťalidón podáva ako monoterapia, kontrola krvného tlaku sa dosiahne u asi polovice pacientov s miernou až stredne závažnou hypertenziou. Vo všeobecnosti sa zistilo, že starší a čierni pacienti dobre reagujú na diuretiká podávané ako primárnu liečbu.

Randomizované klinické skúšania u starších osôb ukázali, že liečba hypertenzie alebo prevládajúcej systolickej hypertenzie u starších osôb nízkymi dávkami tiazidových diuretík vrátane chlórťalidónu znižuje cerebrovaskulárnu (mŕtvicu), koronárnu srdcovú a celkovú kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu.

Chlórťalidón je neúčinný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min a/alebo sérový kreatinín > 1,8 mg/100 ml).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia chlórťalidónu je skutočne pomalá (t₅₀ resorpcie po 2,6 h). Biologická dostupnosť perorálnej dávky 50 mg chlórťalidónu je približne 64 %, pričom maximálne koncentrácie v krvi sa dosiahnu po 8 až 12 hodinách. Pre dávky 25 a 50 mg sú priemerné hodnoty C_{max} 1,5 µg/ml (4,4 µmol/l) a 3,2 µg/ml (9,4 µmol/l). Pri dávkach do 100 mg dochádza k proporcionálnemu zvýšeniu AUC. Pri opakovaných denných dávkach 50 mg sa priemerné ustálené koncentrácie v krvi 7,2 µg/ml (21,2 µmol/l), merané na konci 24-hodinového dávkovacieho intervalu, dosiahnu po 1 až 2 týždňoch.

Distribúcia

Väzba chlórťalidónu na plazmatické bielkoviny je asi 75 %, distribučný objem je 41/kg. Kvôli rozsiahlej akumulácii v erythrocytoch a väzbe na plazmatické proteíny je voľná len malá časť chlórťalidónu. Chlórťalidón prechádza placentárnou bariérou a prechádza do materského mlieka.

Biotransformácia

V priebehu 120 hodín sa asi 70 % dávky vylúči močom a stolicou, hlavne v nezmenenej forme. Metabolizmus a hepatálna exkrécia do žlče tvoria vedľajšiu eliminačnú dráhu.

Eliminácia

Chlórťalidón sa eliminuje z plnej krvi a plazmy s polčasom eliminácie v priemere 50 hodín. Polčas eliminácie sa po chronickom podávaní nemení. Hlavná časť absorbovanej dávky chlórťalidónu sa vylučuje obličkami s priemerným klírensom 60 ml/min.

Starší pacienti

U starších pacientov je eliminácia chlórťalidónu pomalšia ako u zdravých mladých dospelých, hoci absorpcia je rovnaká. Preto je pri liečbe pacientov v pokročilom veku chlórťalidónom indikovaný starostlivý lekársky dohľad.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

Štúdie teratogenity u myší, potkanov, škrečkov a králikov neodhalili žiadny teratogénny potenciál.

Tumorogénny a mutagénny potenciál

Chlórťalidón indukuje *in vitro* chromozomálne aberácie v bunkách cicavcov. Experimenty *in vivo* na myšiach neodhalili taký dôkaz pre kostnú dreň a hepatocyty. Význam pozitívnych *in vitro* nálezov nie je dostatočne objasnený. Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie karcinogenity chlórťalidónu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

12,5 mg tablety:

Celulóza, mikrokryštalická
Laktóza, monohydrát
Povidón (K-30)
Karboxymetylškrob A, sodná soľ
Stearát horečnatý

25 mg tablety:

Celulóza, mikrokryštalická
Laktóza, monohydrát
Povidón (K-30)
Karboxymetylškrob A, sodná soľ
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Stearát horečnatý

50 mg tablety:

Celulóza, mikrokryštalická
Laktóza, monohydrát
Povidón (K-30)
Karboxymetylškrob A, sodná soľ
Žltý oxid železitý (E172)
Stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v blistroch PVC/PVdC a hliník.

Uldiulan je dodávaný v blistrových baleniach po 10, 20, 30, 50, 60 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Uldiulan 12,5 mg tablety: 50/0210/23-S
Uldiulan 25 mg tablety: 50/0211/23-S
Uldiulan 50 mg tablety: 50/0212/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023