

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amicloton

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Dihydrát amilorídiu-chloridu 2,84 mg (čo zodpovedá 2,5 mg bezvodého amilorídiu-chloridu) a chlórťalidón 25 mg v 1 tablete.

Pomocná látka so známym účinkom: jedna tableta obsahuje 63,18 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

tableta

Slabo žltkavé okrúhle ploché tablety s deliacou ryhou a so skosenou hranou. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Terapia ľahších foriem hypertenzie v monoterapii alebo stredne ťažkých až ťažkých foriem hypertenzie v kombinácii s inými antihypertenzívami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí

Na začiatku terapie zvyčajne $\frac{1}{2}$ - 1 tabletu 1-krát denne. Udržiavacia dávka je zvyčajne $\frac{1}{2}$ tablety denne alebo 1 tableta každý druhý deň. Dávky vyššie ako 1 tableta denne už nemajú väčší antihypertenzný účinok. U starších pacientov by úvodná dávka mala byť najviac $\frac{1}{2}$ tablety 1-krát denne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť sa dosiaľ nepreukázala.

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú pred jedlom, počas jedla alebo i po jedle.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- precitlivosť na sulfónamidy,

- hyperkaliémia, hypokaliémia, hyponatriémia, hypochlorémia,
- ťažká insuficiencia pečene a obličiek,
- ťažká cerebrálna a koronárna skleróza,
- dnava artritída,
- poruchy krvotvorby,
- gravidita a laktácia,
- u detí (pre nedostatok skúseností).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dlhodobé užívanie lieku môže viesť k manifestácii latentného diabetu.

Opatrnosť je potrebná u hyponatriémie.

Vyšší výskyt nežiaducich účinkov je u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo obličiek alebo u seniorov, u ktorých je spomalená eliminácia amiloridu.

Počas terapie je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, sodíka a horčíka. Ďalej je potrebné sledovať plazmatické hladiny celkového dusíka a kreatinínu. Vhodné je sledovať i vylučovanie vápnika močom.

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

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi symptómy patrí akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť oka, ktoré sa zvyčajne vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušiť užívanie lieku tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť rýchlu lekársku alebo operačnú liečbu. Rizikové faktory rozvoja glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať anamnézu alergie na sulfónamidy alebo penicilíny.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Pre liekové interakcie kombinácie chlórthalidónu s amiloridom platí, že ich rozsah (množstvo) je výrazne menšie v porovnaní so samotným chlórthalidónom alebo amiloridom, pretože riziko hypokaliémie alebo naopak hyperkaliémie sa pri podávaní hore uvedenej kombinácie diuretík znižuje.

- Amilorid znižuje renálnu elimináciu draslíka. Súčasné podávanie amiloridu a solí draslíka je potenciálne nebezpečné vzhľadom na výrazné riziko hyperkaliémie.
- Súčasné podávanie ACE-inhibítorov a amiloridu zvyšuje riziko hyperkaliémie. Samotné podávanie ACE-inhibítorov vedie k aldosterónom sprostredkovanému zvýšeniu plazmatických hladín draslíka. Toto zvýšenie je stabilné a s dĺžkou podávania ACE-inhibítorov sa ďalej nemení.
- Súčasné podávanie amiloridu a triamterénu, heparínu, cyklosporínu alebo takrolimusu môže viesť k hyperkaliémii.
- Amilorid môže (na rozdiel od triamterénu alebo spironolaktónu) viesť k zníženiu renálneho klírensu lítia a zvýšeniu jeho plazmatických hladín a toxicity.
- Amilorid zvyšuje proarytmogénne účinky chinidínu. Pozorovalo sa predĺženie intervalu QRS a ďalšie zmeny na EKG a vznik komorovej tachykardie.
- Amilorid môže interferenciou pri eliminácii zvyšovať plazmatické hladiny, účinnosť a toxicitu (predovšetkým predĺženie QT intervalu) dofetilidu.

- Amilorid znižuje (dosiaľ nie úplne presne objasneným mechanizmom) biologickú dostupnosť perorálne podávaného amoxicilínu.
- Amilorid môže zvyšovať renálny klírens digoxínu a dosiaľ neznámym mechanizmom znižovať jeho pozitívne inotropný účinok. Plazmatické hladiny digoxínu sa štatisticky významne nemenia.
- Amilorid dosiaľ neznámym mechanizmom znižuje biologickú dostupnosť cimetidínu.
- Antihypertenznú účinnosť amiloridu, podobne ako iných diuretík, môžu znižovať nesteroidné protizápalové liečivá. Indometacín a ďalšie nesteroidné protizápalové liečivá redukujú nátriumuretický účinok amiloridu, vedú k retencii tekutín a sodíka a môžu vyvolať akútne renálne zlyhanie.
- Súčasné podávanie ACE-inhibítorov môže viesť k zvýšeniu rizika posturálnej hypotenzie po podaní prvej dávky chlórťalidónu. Z tohto dôvodu je potrebné u pacientov už liečených chlórťalidónom začať terapiu ACE-inhibítormi s použitím veľmi nízkej dávky.
- Súčasné podávanie bepridilu zvyšuje riziko vážnych porúch srdcového rytmu (*torsades de pointes*), ktoré môžu byť vyvolané hypokaliémiou navodenou chlórťalidónom. Kombinácia chlórťalidónu s amiloridom je z tohto hľadiska bezpečná.
- Súčasné podávanie kalcitriolu môže viesť k riziku hyperkalcémie.
- Súčasné podávanie solí vápnika a chlórťalidónu môže viesť k vzniku milk - alkali syndrómu (hyperkalcémia, metabolická alkalóza, zlyhanie obličiek).
- Chlórťalidón môže navodením hypokaliémie zvýšiť toxicitu digoxínu. Kombinácia chlórťalidónu s amiloridom je z tohto hľadiska bezpečná.
- Súčasné podávanie kortikosteroidov môže zvýšiť riziko hypokaliémie. Kombinácia chlórťalidónu s amiloridom je z tohto hľadiska bezpečná.
- Chlórťalidón môže viesť k zníženiu renálneho klírensu lítia a zvýšeniu jeho plazmatických hladín a toxicity.
- Antihypertenznú účinnosť chlórťalidónu, podobne ako iných diuretík, môžu znižovať nesteroidné protizápalové liečivá.
- Chlórťalidón znižuje účinok perorálnych antidiabetík a inzulínu ovplyvnením glykémie. V niektorých prípadoch je nutná úprava dávky antidiabetík.
- Absorpciu chlórťalidónu môže znížiť cholestyramín alebo kolestipol. Chlórťalidón je potrebné podávať 1 hodinu pred alebo 4 hodiny po podaní sekvestrantov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

V dávkach 20-krát vyšších, respektíve 25-krát vyšších v porovnaní s dávkami používanými v humánnej medicíne sa podával amilorid gravidným samiciam králikov respektíve myší. Nepozorovali sa žiadne negatívne zmeny u plodov. Pri dávkach približne 5-krát vyšších v porovnaní s dávkami v humánnej medicíne podávaných gravidným samiciam potkanov, sa pozorovalo zníženie rastu plodov a zhoršenie ich prežívania. Amilorid prechádza placentou v experimentoch na potkanoch. Štúdie u ľudí nie sú k dispozícii.

V experimentoch na zvieratách nevykazoval chlórťalidón príznaky teratogenity alebo iného poškodenia plodov. V štúdiu 20 gravidných žien exponovaných chlórťalidónom v prvom trimestri gravidity sa však zistili príznaky zvýšeného rizika vývojových porúch. V gravidite je jeho podávanie možné iba v nevyhnutných prípadoch.

Amilorid prechádza u samíc potkanov do materského mlieka v koncentráciách, ktoré približne odpovedajú koncentráciám plazmatickým. Prestup do materského mlieka u ľudí nie je známy.

Chlórťalidón prechádza do materského mlieka. Vzhľadom na dlhý biologický polčas a vzhľadom na retenciu chlórťalidónu v erythrocytoch je pozorovaný prechod chlórťalidónu do materského mlieka ešte dlho po ukončení terapie. Tri dni po ukončení podávania chlórťalidónu v dávke 50 mg denne boli koncentrácie v materskom mlieku 0,09-0,83 µg/ml.

Z týchto dôvodov sa neodporúča podávanie kombinácie amiloridu a chlortalidónu pri dojčení.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek môže, hlavne na začiatku liečby, ovplyvniť pozornosť pri vedení vozidiel a pri obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté nežiaduce účinky amiloridu a chlortalidónu rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie výskytu: Veľmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov):

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	neutropénia až agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	manifestácia alebo zhoršenie diabetes mellitus
Psychické poruchy	zriedkavé	depresia, insomnie, somnolencia
Poruchy oka	neznáme	choroidálna efúzia
Poruchy ciev	menej časté	posturálna hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	nauzea, vomitus, anorexia, pocit sucha v ústach, hnačka, obštipácia
Poruchy pečene a žlčových ciest	zriedkavé	reverzibilný vzostup pečeňových enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	fotosenzitivita, exantémy, pruritus
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	hyperkaliémia alebo hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia, hyperurikémia

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

Hlavné príznaky, ktoré možno očakávať pri akútnej intoxikácii kombinácie amiloridu s chlortalidónom, sú dehydratácia a rozvrat elektrolytovej rovnováhy.

Liečba

Pri predávkovaní alebo pri akútnej intoxikácii kombinácie amiloridu s chlortalidónom je nutné ukončiť jej podávanie, prípadne zabrániť ďalšiemu vstrebávaniu z tráviaceho ústrojenstva (vyvolať vracanie, výplach žalúdka).

Špecifické antidotum amiloridu ani chlortalidónu neexistuje.

Nie je známe, či sa amilorid eliminuje hemodialýzou. Chlórtafidón sa neeliminuje hemodialýzou. Terapia akútnej intoxikácie je symptomatická a podporná.

Predovšetkým je potrebné sledovať plazmatické hladiny sodíka, draslíka a chloridov a ich výkyvy náležite korigovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinácia chlórtafidónu a kálium šetriaceho diuretika,
ATC kód: C03EA06

Mechanizmus účinku:

Mechanizmus účinku amiloridu spočíva v interferencii s mechanizmom výmeny sodíka (Na^+) a draslíka (K^+) alebo vodíka (H^+) v distálnej časti distálneho tubulu a v proximálnej časti zberného kanálíka. Nátriumuretický účinok amiloridu je spôsobený jeho priamym pôsobením na sodíkové kanály. Nátriumuretický účinok amiloridu nie je spôsobený antialdosterónovým pôsobením. Antikáliumuretický účinok je spôsobený modulovaním elektrochemických pochodov pri membránovom transporte draslíka v distálnom nefróne (hyperpolarizáciou membrány).

Mechanizmus účinku chlórtafidónu spočíva v inhibícii reabsorpcie sodíka a chloridov v dilučnom segmente kôry (v distálnejšej časti nefrónu). V kôre obličiek sú lokalizované receptory pre “tiazidové diuretiká”, na ktoré sa tiazidy a im chemicky podobné diuretiká viažu. Nie je dosiaľ známe, či je za príslušné farmakologické účinky chlórtafidónu zodpovedná jeho väzba na “tiazidové receptory”. Chlórtafidón, podobne ako iné tiazidové diuretiká, ale môže ovplyvniť reabsorpciu približne 5 % sodíka, pretože viac ako 90% sodíka sa reabsorbuje v priestoroch pred dilučným segmentom kôry obličiek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní sa amilorid vstrebáva iba čiastočne a jeho absolútna biologická dostupnosť je 15-90 % a zvyšuje sa v prípade podania 4 hodiny po jedle. Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka a pohybuje sa okolo 40 %.

Po perorálnom podaní nastupuje účinok za 2-3 hodiny, maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú za 3-4 hodiny po podaní, maximálny účinok je dosiahnutý za 6-10 hodín po podaní a účinok zvyčajne pretrváva 24 hodín. Medzi výškou plazmatických hladín a terapeutickým účinkom sa nezistila pozitívna korelácia.

Biologický polčas je 6-9 hodín a predlžuje sa pri ťažkej poruche funkcie pečene (až na 46,2 hodiny), pri cystickej fibróze (až na 16 hodín) alebo pri ťažkej poruche funkcie obličiek (pri Cl_{cr} pod 5 ml/min až na 143,5 hodiny). Zdanlivý distribučný objem amiloridu je 4,7-5,1 l/kg.

Amilorid sa v organizme nebiotransformuje. Počas 72 hodín po perorálnom podaní amiloridu sa vylúči približne 50 % podanej dávky v nezmenenej forme močom a približne 40-50 % podanej dávky v nezmenenej forme stolicou.

Pri ťažkej poruche pečene sa predlžuje biologický polčas amiloridu. Nie je ale nutná úprava dávky, iba je potrebné zvýšené monitorovanie pacienta (predovšetkým elektrolytovej rovnováhy). Pri ťažkej poruche funkcie obličiek sa predlžuje biologický polčas amiloridu, a to v závislosti od funkčného stavu obličiek. Pri Cl_{cr} 50-10 ml/min sa odporúča zníženie dávky na polovicu, pri Cl_{cr} pod 10 ml/min sa neodporúča amilorid podávať. Nie je známe, či je možné eliminovať amilorid hemodialýzou. Predĺženie biologického polčasu možno očakávať tiež u seniorov vzhľadom na zníženie renálneho klirensu amiloridu.

Po perorálnom podaní sa chlórťalidón dobre vstrebáva a jeho biologická dostupnosť je približne 65 %. Väzba chlórťalidónu na plazmatické bielkoviny je stredná (75 %), výrazne vyššia je väzba chlórťalidónu na erytrocyty (98 %). Chlórťalidón sa výrazne koncentruje v erytrocytoch a dosahuje v nich 50-80 násobné koncentrácie v porovnaní s plazmatickými koncentraciami.

Po perorálnom podaní nastupuje účinok počas 2,6 hodiny, maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú za 1,5-6 hodín po podaní, maximálny účinok je dosiahnutý za 6-10 hodín po podaní a účinok zvyčajne pretrváva 72 hodín.

Maximálne plazmatické hladiny po perorálnej dávke 200 mg chlórťalidónu sú 6,3 µg/ml.

Zdanlivý distribučný objem chlórťalidónu je 292 ± 20 l.

Chlórťalidón sa v organizme biotransformuje len minimálne.

Biologický polčas chlórťalidónu sa pohybuje od 40 do 98 hodín, zvyčajne ale je 40-50 hodín.

Počas 24 hodín po perorálnom podaní chlórťalidónu sa vylúči 50-74 % podanej dávky prakticky iba v nezmenenej forme močom.

Celkový klírens chlórťalidónu je 111 ± 20 ml/min, renálny klírens chlórťalidónu je 69 ± 11 ml/min.

Pri poruche funkcie obličiek sa predlžuje biologický polčas chlórťalidónu. Jeho podávanie pri Cl_{cr} pod 10 ml/min je nevhodné z dôvodu nedostatočnej účinnosti, pri Cl_{cr} nad 10 ml/min sa odporúča predĺžiť dávkový interval na 48 hodín. Chlórťalidón nie je možné eliminovať hemodialýzou. Funkčný stav pečene nemá vplyv na farmakokinetické vlastnosti chlórťalidónu.

Chlórťalidón prechádza placentárnou bariérou (v koncentráciách, ktoré odpovedajú 5-16 % koncentracií plazmatických) a vylučuje sa do materského mlieka (v koncentracii 0,09-0,86 µg/ml).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčné štúdie vykonané na zvieratách nepreukázali poškodenie fertility, teratogénne alebo kancerogénne účinky amiloridu. Amilorid nemá mutagénne vlastnosti. U zvierat prestupuje amilorid placentou a prechádza do materského mlieka.

Toxikologické štúdie vykonané na potkanoch, myšiach a ďalších zvieracích druhoch preukázali iba účinky súvisiace s nadmerným farmakologickým pôsobením. Nepozorovala sa žiadna špecifická orgánová toxicita. Amilorid je po perorálnom podaní relatívne netoxický. LD_{50} po perorálnom podaní bola u potkanov 36-58 mg/kg, u myši 65 mg/kg a u psov bola vyššia ako 640 mg/kg.

Reprodukčné štúdie vykonané na zvieratách nepreukázali poškodenie fertility, teratogénne alebo kancerogénne účinky chlórťalidónu. Nie je známe, či má chlórťalidón mutagénne vlastnosti. U zvierat prestupuje chlórťalidón placentou a prechádza do materského mlieka.

Akútna toxicita chlórťalidónu je v porovnaní s amiloridom nízka. LD_{50} po perorálnom podaní je u všetkých zvieracích druhov vyššia ako 5 000 mg/kg.

Akútna toxicita kombinácie amiloridu s chlórťalidónom je vyššia ako u chlórťalidónu, ale nižšia ako u amiloridu.

Bezpečnosť kombinácie amiloridu a chlórťalidónu bola navyše preverená jej dlhodobým používaním v klinickej praxi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, monohydrát laktózy, stearát vápenatý, kukuričný škrob.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC fólia, hliníková fólia), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.
Veľkosť balenia: 30 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, a. s., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

50/0001/85-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28.01.1985

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29.03.2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Marec 2023