

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rhefluin  
5 mg/50 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5,68 mg dihydrátu amilorídiu-chloridu, (čo zodpovedá 5 mg amiloridu) a 50 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 78,83 mg monohydrátu laktózy. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.  
Žltkastobiele ploché okrúhle tablety so skosenými hranami a deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Hypertenzia

Pri znižovaní krvného tlaku Rhefluin zabraňuje nadmerným stratám draslíka u tých pacientov, ktorí dostávajú tento liek dlhší čas.

##### Edém kardiálneho pôvodu

Pozitívny účinok Rhefluinu na rovnováhu draslíka môže byť obzvlášť významný pre digitalizovaných kardiologických pacientov.

##### Cirhóza pečene s ascitom a edémom

Rhefluin zvyčajne poskytuje uspokojujúcu diurézu so zníženými stratami draslíka a so zníženým rizikom metabolickej alkalózy tým, že udržiava lepšiu rovnováhu sérových elektrolytov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Hypertenzia

Zvyčajná dávka je jedna tableta denne. Rhefluin sa môže používať samostatne alebo ako prídavná liečba k iným antihypertenzívam, ako napríklad centrálné pôsobiacim látkam alebo betablokátorom. Keď sa Rhefluin používa súběžne s inými antihypertenzívami, dávkovanie iných antihypertenzív sa zníži. Potom sa prispôbia obidva dávkovacie režimy.

##### Edém kardiálneho pôvodu

Počiatková dávka: 1 tableta raz denne. V prípade potreby sa dávka môže zvýšiť, ale nesmie prekročiť 2 tablety denne. Len čo sa dosiahne začiatková diuréza, treba sa pokúsiť znížiť dávkovanie pre udržiavaciu liečbu. Udržiavacia liečba môže byť intermitentná.

### Cirhóza pečene s ascitom

Liečba sa má začať malou dávkou Rhefluinu (1 tableta raz denne). V prípade potreby možno dávkovanie postupne zvýšiť až do dosiahnutia účinnej diurézy. Dávkovanie nemá prekročiť 2 tablety denne.

Udržiavacie dávky môžu byť nižšie ako dávky potrebné na vyvolanie diurézy; preto sa treba pokúsiť znížiť dennú dávku, keď je hmotnosť pacienta stabilizovaná.

Postupné zníženie hmotnosti u pacientov s cirhózou je obzvlášť potrebné, aby sa znížila pravdepodobnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s diuretickou liečbou.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iný sulfónamidový derivát.
- Hyperkaliémia (definovaná ako  $>5,5$  mmol/l).
- Iná antikáliuretická liečba.
- Suplementácia kália (pozri časť 4.4).
- Renálna insuficiencia (anúria, akútne zlyhanie obličiek, ťažké progresívne ochorenie obličiek a diabetická nefropatia) (pozri tiež časť 4.4).

(Pozri tiež časť 4.6 a Pediatrická populácia v časti 4.4.).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hyperkaliémia

Hyperkaliémia (hladina draslíka v sére  $>5,5$  mmol/l) sa pozorovala u pacientov, ktorí užívali amilorid buď samostatne alebo spolu s inými diuretikami. Hyperkaliémia sa pozorovala najmä u starších pacientov a u hospitalizovaných pacientov s cirhózou pečene alebo kardiálnym edémom, ktorí majú poškodenie obličiek, sú ťažko chorí, alebo sa podrobujú intenzívnej diuretickej liečbe. U týchto pacientov treba starostlivo sledovať klinické, laboratórne a elektrokardiografické (EKG) známky hyperkaliémie. V tejto skupine pacientov sa vyskytlo niekoľko úmrtí.

Suplementácia kália vo forme liekov alebo diéty bohatej na draslík sa nemá kombinovať s Rhefluinom, s výnimkou ťažkých a/alebo refraktérnych prípadov hypokaliémie. V prípade suplementácie kália sa odporúča starostlivo sledovať hladinu draslíka v sére.

Ak sa u pacientov, ktorí užívajú Rhefluin objaví hyperkaliémia, užívanie lieku treba ihneď zastaviť a v prípade potreby vykonať účinné opatrenia na zníženie plazmatickej hladiny kália.

#### Porucha funkcie obličiek

Pri poklese klírensu kreatinínu pod 0,5 ml/s (30 ml/min) sú tiazidové diuretiká neúčinné.

Pacienti so zvýšenou hladinou dusíka močoviny v krvi nad 10 mmol/l (30 mg/100 ml), s hladinou kreatinínu v sére nad 130  $\mu$ mol/l (1,5 mg/100 ml) alebo s hladinou celkovej močoviny v krvi nad 20 mmol/l (60 mg/100 ml) a pacienti s diabetom nemajú užívať Rhefluin bez starostlivého a častého sledovania hladín elektrolytov v sére a dusíka močoviny v krvi. Retencia draslíka pri poruche funkcie obličiek sa pridaním antikáliuretickej látky zvýrazní a môže mať za následok rýchly vývoj hyperkaliémie.

#### Nerovnováha elektrolytov

Aj keď je pravdepodobnosť vzniku nerovnováhy elektrolytov pri užívaní Rhefluinu znížená, prejavy nerovnováhy tekutín a elektrolytov treba starostlivo sledovať, najmä prejavy: hyponatriémie, hypochloremickej alkalózy, hypokaliémie a hypomagneziémie. Je obzvlášť dôležité stanoviť elektrolyty v sére a v moči vtedy, ak pacient nadmerne vracia alebo dostáva parenterálne tekutiny.

Medzi varovné signály alebo symptómy nerovnováhy tekutín a elektrolytov patrí: sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, epileptické záchvaty, zmätenosť, bolesti svalov alebo kĺče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy, ako je nauzea a vracanie.

Hypokaliémia sa môže vyvinúť pri hydrochlórtiazide rovnako ako pri inom silnom diuretiku, hlavne pri rýchlej diuréze po dlhotrvajúcej liečbe alebo ak je prítomná ťažká cirhóza. Hypokaliémia môže zvýšiť citlivosť alebo reakciu srdca na toxické účinky digoxínu (napr. zvýšená ventrikulárna dráždivosť).

Hyponatriémia vyvolaná diuretikom je zvyčajne mierna a asymptomatická. U malého počtu pacientov môže vzniknúť závažná a symptomatická hyponatriémia. Títo pacienti si vyžadujú okamžitú pozornosť a vhodnú liečbu.

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie kalcia močom. Tiazidy môžu spôsobiť intermitentné a mierne zvýšenie kalcia v sére, pričom nie sú prítomné poruchy metabolizmu kalcia. Pred vyšetrením funkcie paratyreoidey sa má užívanie tiazidov prerušiť.

#### Azotémia

Hydrochlórtiazid môže vyvolať alebo zhoršiť azotémiu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže vzniknúť kumulatívny účinok lieku. Ak sa počas liečby obličkového ochorenia zvýši azotémia a oligúria, podávanie diuretika treba prerušiť.

#### Porucha funkcie pečene

Tiazidy treba používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene, pretože malé zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu.

#### Metabolizmus

U niektorých pacientov liečených tiazidmi môže vzniknúť hyperurikémia alebo sa môže vyvolať záchvat dny.

Liečba tiazidmi môže zhoršiť glukózovú toleranciu. Môže nastať potreba úpravy dávkovania antidiabetík vrátane inzulínu.

S liečbou tiazidovým diuretikom môže súvisieť zvýšenie hladiny cholesterolu a triglyceridov.

Aby sa minimalizovalo riziko hyperkaliémie u diabetických pacientov alebo u pacientov s podozrením na diabetes, treba poznať stav funkcie obličiek pred začatím liečby Rhefluinom. Liečba Rhefluinom sa má prerušiť najmenej 3 dni pred glukózovým tolerančným testom.

Antikáliuretická liečba sa má zaviesť len s veľkou opatrnosťou u vážne chorých pacientov, u ktorých sa môže vyskytnúť respiračná alebo metabolická acidóza, ako sú napríklad pacienti s kardiopulmonálnym ochorením a pacienti s nedostatočne kompenzovaným diabetom. Zmeny acidobázickej rovnováhy menia rovnováhu medzi extracelulárnym/intracelulárnym draslíkom a vznik acidózy môže byť spojený s rýchlym vzostupom hladín draslíka v sére.

#### Reakcie z precitlivenosti

Po použití tiazidov bola hlásená možnosť exacerbácie alebo aktivácie systémového lupus erythematosus.

#### Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Hydrochlórtiazid je sulfónamid. Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zhoršenia zrakovej

ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytnú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov po začatí užívania lieku. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je zastaviť užívanie lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovateľný, je potrebné vziať do úvahy rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Rizikové faktory pre rozvoj akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamid alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

#### Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

#### Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Rhefluin sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

#### Pediatrická populácia

Užívanie amiloridu sa u detí nesledovalo. Preto sa používanie Rhefluinu u detí neodporúča.

#### Liek obsahuje laktózu.

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nasledujúce lieky môžu vyvolávať interakcie, ak sa podávajú súčasne:

#### ***Amilorid a hydrochlórtiazid***

Lítium - všeobecne sa nemá podávať s diuretikami. Diuretiká znižujú renálny klírens lítia a zvyšujú riziko jeho toxicity. Pred použitím lítiových liekov sa oboznámte s úplnými informáciami o ich preskripcii.

#### Nesteroidové protizápalové lieky vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2 (COX-2)

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2 (COX-2) môžu znížiť účinok antihypertenzív vrátane diuretického, nátriuretického a antihypertenzívneho účinku diuretík.

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napríklad starší pacienti alebo pacienti s depléciou objemu vrátane pacientov s diuretickou liečbou), ktorí sú liečení NSAID vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, môže mať súbežné podávanie antagonistov receptora pre angiotenzín

II alebo inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) za následok ďalšie zhoršenie funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Preto sa má pacientom so zníženou funkciou obličiek podávať táto kombinácia s opatnosťou.

Súbežné podávanie nesteroidových antiflogistík (NSAID) a kálium šetriacich liečiv, vrátane amilorídiu-chloridu, môže spôsobiť hyperkaliémiu, obzvlášť u starších pacientov. Preto, ak sa podáva amilorídiu-chlorid súčasne s NSAID, treba starostlivo monitorovať hladiny draslíka v sére.

### ***Amilorid***

Suplementácia draslíka vo forme liekov alebo diéty obohatenej o draslík alebo náhrad solí obsahujúcich draslík sa nemá používať s liekom Rhefluin, okrem ťažkých a/alebo refraktérnych stavov hypokaliémie.

Rhefluin sa nemá podávať spolu s inými kálium-šetriacimi diuretikami.

Ak sa amilorid podáva súčasne s inhibítorom angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, antagonistom receptora angiotenzínu II, cyklosporínom alebo takrolimom, riziko hyperkaliémie sa môže zvýšiť. Preto, keď sa pri dokázanej hypokaliémii indikuje súčasné užívanie týchto látok, majú sa užívať opatrne a s častým sledovaním hladiny kália v sére.

Vzhľadom na vplyv amiloridu na klírens digoxínu je možná oneskorená odpoveď na digoxín.

### ***Hydrochlórtiazid***

Alkohol, barbituráty alebo narkotiká - môže nastať zosilnenie ortostatickej hypotenzie.

Antidiabetiká - (perorálne antidiabetiká a inzulín) - môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika.

Iné antihypertenzíva - aditívny účinok. Diuretická liečba sa má vysadiť na 2 - 3 dni pred začatím liečby ACE inhibítorom, aby sa znížila pravdepodobnosť hypotenzie po prvej dávke.

Kortikosteroidy, ACTH - zvýraznená deplécia elektrolytov, najmä hypokaliémia.

Katecholamíny (napr. noradrenalín) - je možné zníženie odpovede na katecholamíny, ale nie natoľko, aby sa vylúčilo ich použitie.

Nedepolarizujúce myorelaxanciá (napr. tubokurarín) - možnosť zvýšenej odpovede na myorelaxanciá.

Srdcové glykozidy - tiazidové diuretiká môžu zvýšiť toxicitu srdcových glykozidov depléciou koncentrácií sérového draslíka.

Perorálne antikoagulanciá - tiazidy môžu antagonizovať účinok perorálnych antikoagulancií.

Probenecid - miera eliminácie hydrochlórtiazidu je o niečo znížená súčasným podávaním probenecidu, hoci nie je znížená diuréza.

Cholestyramín a cholestipolové živice - V prítomnosti aniónových iónomeničových živíc je znížená absorpcia hydrochlórtiazidu. Jednorazové dávky cholestyramínových alebo cholestipolových živíc viažu hydrochlórtiazid a znižujú jeho absorpciu z gastrointestinálneho traktu až o 85, resp. 43 percent.

Interakcie lieku s laboratórnymi testami - pre svoje účinky na metabolizmus kalcia môžu tiazidy interferovať s testami na funkciu paratyreoidey (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Užívanie diuretík u inak zdravých gravidných žien s miernym edémom alebo bez mierného edému nie je vhodné, pretože vystavuje matku a plod zbytočnému nebezpečenstvu. Diuretiká nebránia rozvoju tehotenskej toxémie a neexistuje spoľahlivý dôkaz, že sú v liečbe toxémie užitočné.

S použitím hydrochlórtiazidu počas gravidity, hlavne v prvom trimestri existujú iba obmedzené skúsenosti. Neexistuje dostatočné množstvo štúdií na zvieratách.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku hydrochlórtiazidu, môže jeho užívanie v druhom a treťom trimestri ohroziť perfúziu medzi placentou a plodom, a môže u plodu alebo novorodenca vyvolať žltacku, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopeniu.

Hydrochlórtiazid sa neodporúča použiť na terapiu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie kvôli riziku zníženia objemu plazmy a placentárnej hypoperfúzie, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa neodporúča u gravidných žien použiť na liečbu esenciálnej hypertenzie s výnimkou zriedkavých situácií, kedy sa nedá aplikovať iná liečba.

Preto užívanie Rhefluinu v gravidite alebo pri podozrení na graviditu vyžaduje zvážiť prínos lieku oproti možným rizikám pre plod. Medzi tieto riziká patrí žltacka plodu alebo novorodenca, trombocytopenia a ďalšie možné nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli u dospelých.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa amilorid vylučuje do materského mlieka, avšak hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie Rhefluinu počas laktácie sa neodporúča. Ak sa Rhefluin používa počas laktácie, pacientka má prestať dojčiť.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

V prípade závratov, somnolencie, zníženia koncentrácie je potrebné sa vyhnúť vedeniu vozidla a obsluhovaniu strojov, ale u väčšiny pacientov Rhefluin málo interferuje s fyzickou alebo psychickou aktivitou.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Rhefluin sa zvyčajne dobre toleruje. Aj keď sa relatívne často vyskytli nezávažné vedľajšie účinky, vážne nežiaduce účinky boli hlásené iba zriedkavo.

K nežiaducim účinkom, ktoré boli opísané v súvislosti s užívaním lieku Rhefluin, vo všeobecnosti patria tie, o ktorých je známe, že sa vyskytujú pri diuréze, liečbe tiazidmi alebo pri liečbe základného ochorenia. Klinické štúdie nepreukázali, že by kombinácia amiloridu a hydrochlórtiazidu zvyšovala riziko nežiaducich účinkov v porovnaní s podávaním uvedených liekov samostatne.

Keďže väčšina nežiaducich účinkov závisí od veľkosti dávky, dochádza k nim najskôr pri nerešpektovaní stavov uvedených v častiach 4.2, 4.3 a 4.4.

V nasledujúcej tabuľke sú zosumarizované nežiaduce účinky kombinácie amiloridu a hydrochlórtiazidu a sú 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 (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov):

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	anorexia*
	neznáme	nerovnováha elektrolytov, hyponatriémia (pozri časť 4.4), symptomatická hyponatriémia, dna, dehydratácia, manifestácia latentného diabetu, zhoršenie kompenzácie diabetu, zmeny chuti do jedla
Psychické poruchy	časté	nespavosť, nervozita
	zriedkavé	zmätenosť
	neznáme	depresia, ospalosť, mentálna zmätenosť
Poruchy nervového systému	časté	bolesti hlavy*, závraty*, parestézia, strnulosť
	menej časté	zmeny chuti, pachuť
	zriedkavé	synkopa
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté	prechodne zvýšená hladina pečeňových enzýmov
	neznáme	zvýšená koncentrácia draslíka v sére (> 5,5 mmol/l)
Poruchy oka	zriedkavé	poruchy videnia
	neznáme	poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	časté	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	arytmia
	neznáme	tachykardia, angina pectoris
Poruchy ciev	menej časté	ortostatická hypotenzia (môže byť urýchlená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antihypertenzívami), pocity návalu horúčavy
	neznáme	sčervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	dyspnoe
	neznáme	nazálna kongescia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea*, hnačka, bolesti brucha
	menej časté	vracanie, zápcha, flatulencia, pocit plnosti v bruchu, štikútavka, sucho v ústach
	zriedkavé	pankreatitída
	neznáme	gastrointestinálne krvácanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka*, pruritus
	zriedkavé	erytém
	neznáme	zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	bolesti nôh
	zriedkavé	svalové kŕče
	neznáme	bolesti chrbta, bolesti kĺbov
Poruchy obličiek a močových ciest	zriedkavé	dysfunkcia obličiek, vrátane renálneho zlyhania
	neznáme	dyzúria, noktúria, inkontinencia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	zriedkavé	impotencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	asténia*, únava, malátnosť
	menej časté	smäd

	neznáme	bolesť v hrudníku, anafylaktická reakcia, nevoľnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	neznáme	intoxikácia digoxínom

\* Nežiaduce účinky najčastejšie uvádzané počas kontrolovaných klinických štúdií s kombináciou látok amilorid a hydrochlórtiazid.

Ďalšie nežiaduce účinky opísané v súvislosti s užívaním jednotlivých zložiek lieku Rheflin:

#### Amilorid

Laboratórne a funkčné vyšetrenia: *abnormálna funkcia pečene, zvýšený vnútroočný tlak*

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: *u jedného pacienta s čiastočnou blokádu srdca došlo k rozvoju úplnej blokády srdca, palpácie*

Poruchy krvi a lymfatického systému: *aplastická anémia, neutropénia*

Poruchy nervového systému: *encefalopatia, ospalosť, tras*

Poruchy ucha a labyrintu: *tinitus*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: *kašeľ, dýchavičnosť*

Poruchy gastrointestinálneho traktu: *aktivácia pravdepodobne už prítomného peptického vredu, sucho v ústach, dyspepsia*

Poruchy obličiek a močových ciest: *kŕče močového mechúra, polyúria, polakizúria*

Poruchy kože a podkožného tkaniva: *alopécia, pruritus*

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: *bolesti krku/ramien, bolesti končatín*

Poruchy pečene a žlčových ciest: *žltáčka*

Psychické poruchy: *znížené libido.*

#### Hydrochlórtiazid

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy): *nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) (frekvencia výskytu: neznáme).*

Poruchy krvi a lymfatického systému: *agranulocytóza, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, purpura, trombocytopénia*

Poruchy oka: *prechodné rozostrené videnie, xantopsia, choroidálna efúzia (frekvencia výskytu: neznáme), sekundárny akútne glaukóm s uzavretým uhlom a/alebo akútne myopia*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: *ťažkosti s dýchaním, vrátane pneumonitídy a opuchu pľúc, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4) (frekvencia výskytu: veľmi zriedkavé)*

Poruchy gastrointestinálneho traktu: *kŕčovité bolesti, podráždenie žalúdka, pankreatitída*

Poruchy obličiek a močových ciest: *glykozúria, intersticiálna nefritída*

Poruchy kože a podkožného tkaniva: *fotosenzitivita, toxická epidermálna nekrolýza, urtikária*

Poruchy metabolizmu a výživy: *hyperglykémia, hyperurikémia, hypokaliémia, mierne zmeny v sérových lipidoch*

Infekcie a nákazy: *sialoadenitída*

Poruchy ciest: *nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kutánna vaskulitída)*

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: *horúčka*

Poruchy imunitného systému: *anafylaktická reakcia*

Poruchy pečene a žlčových ciest: *intrahepatálna cholestatická žltáčka*

Psychické poruchy: *nepokoj.*

*Opis vybraných nežiaducich reakcií:*

#### Nemelanómová rakovina kože:

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

#### 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*

Nie sú dostupné údaje ohľadom predávkovania u ľudí. Nie je známe, či je liek možné odstrániť hemodialýzou. Najčastejšími prejavmi a príznakmi, ktoré sa dajú očakávať pri predávkovaní, sú dehydratácia a nerovnováha elektrolytov. Varovné prejavy a príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov zahŕňajú: suchosť v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, záchvaty kŕčov, zmätenosť, bolesť svalov a svalové kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy, ako sú nauzea a vracanie.

##### *Liečba*

Dehydratácia a nerovnováha elektrolytov sa môže liečiť zaužívanými postupmi. Liečba Rhefluinom sa má prerušiť a pacient sa má starostlivo sledovať. Neexistujú špecifické antidotá. Má sa vyvolať vracanie alebo vykonať žalúdočná laváž. Liečba je symptomatická a podporná. Ak sa vyskytne hyperkaliémia, treba vykonať aktívne postupy na zníženie sérových hladín kálie.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Diuretiká, diuretiká s nižším účinkom a diuretiká šetriace draslík  
ATC kód: C03EA01

Rhefluin je diuretikum/antihypertenzívum, v ktorom sa spája silný nátriuretický účinok hydrochlórtiazidu s kálium šetriacim účinkom amiloridu.

Rhefluin má diuretický a antihypertenzívny účinok (daný hlavne zložkou hydrochlórtiazidu), pričom prostredníctvom zložky amiloridu zabráňuje nadmernej strate draslíka, ktorá môže vzniknúť u pacientov užívajúcich tiazidové diuretikum. Vďaka jeho amiloridovej zložke je vylučovanie magnézia močom pri Rhefluine menšie, ako pri použití samotného tiazidového alebo kľučkového diuretika.

Mierne diuretické a antihypertenzívne účinky amiloridu sú aditívne s nátriuretickým, diuretickým a antihypertenzívnym účinkom tiazidu, pričom minimalizujú stratu draslíka a bikarbonátu a znižujú pravdepodobnosť acidobázickej nerovnováhy.

Diuretický účinok Rhefluinu začína v priebehu 2 hodín a trvá približne 24 hodín.

##### *Hydrochlórtiazid*

Hydrochlórtiazid je diuretikum a antihypertenzívum účinné po perorálnom podaní, ovplyvňuje mechanizmus elektrolytovej reabsorpcie v obličkových tubuloch.

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania

riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

#### *Amilorid*

Amilorid je kálium šetriaci liek, ktorý má mierny nátriuretický, diuretický a antihypertenzívny účinok. Používa sa hlavne na zachovanie draslíka u pacientov dostávajúcich diuretiká, u ktorých sa vyskytujú alebo očakávajú nadmerné straty draslíka.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Amilorid*

Amilorid obyčajne začína pôsobiť v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní. Jeho účinok na vylučovanie elektrolytov dosahuje vrchol medzi 6. a 10. hodinou a trvá asi 24 hodín. Maximálne plazmatické hladiny sa dosiahnu za 3 až 4 hodiny a plazmatický polčas sa pohybuje od 6 do 9 hodín.

Amilorid nie je metabolizovaný pečeňou, ale vylučuje sa v nezmenenej forme obličkami. Približne 50 % 20-mg dávky amiloridu sa vylučuje močom a 40 % stolicou v priebehu 72 hodín. Amilorid má slabý účinok na glomerulárnu filtráciu alebo prietok krvi obličkami. Pretože amilorid nie je metabolizovaný pečeňou, neočakáva sa akumulácia lieku u pacientov s hepatálnou dysfunkciou, avšak akumulácia sa môže vyskytnúť, ak sa vyvinie hepatorenálny syndróm.

#### *Hydrochlórtiazid*

Nástup účinku po perorálnom podaní hydrochlórtiazidu sa prejaví v priebehu 2 hodín a vrchol účinku sa dosiahne asi za 4 hodiny. Diuretický účinok trvá približne 6 až 12 hodín. Hydrochlórtiazid nemá vplyv na normálny krvný tlak.

Polčas hydrochlórtiazidu je 5,6 – 14,8 hodiny, keď plazmatické hladiny pretrvávajú najmenej 24 hodín. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale rýchlo sa vylučuje obličkami. Najmenej 61 % perorálnej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín. Hydrochlórtiazid prestupuje cez placentárnu bariéru, neprestupuje cez hematoencefalickú bariéru a vylučuje sa do materského mlieka.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nie sú dostupné ďalšie relevantné údaje, ktoré neboli spomenuté už v predošlých sekciách.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
kukuričný škrob  
povidón 25  
stearát horečnatý  
amylopektín  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ karboxymetylškrobu A  
koloidný bezvodý oxid kremičitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v suchu pri teplote 10 – 25 °C, chráňte pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Druh obalu: Al/PVC, blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.  
Veľkosť balenia: 30 tabliet

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

50/0862/94-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. decembra 1994  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. októbra 2006

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Júl 2023