

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Улдиулан 12,5 mg таблетки
Uldiulan 12,5 mg tablets

Улдиулан 25 mg таблетки
Uldiulan 25 mg tablets

Улдиулан 50 mg таблетки
Uldiulan 50 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВО	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2022 0325/26/27
Разрешение №	ББ/МММЗР-61161-3
Одобрение №	12-12-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Улдиулан 12,5 mg: Всяка таблетка съдържа 12,5 mg хлорталидон.
Помощно(и) вещество(а) с известно действие: 39,09 mg лактоза монохидрат.

Улдиулан 25 mg: Всяка таблетка съдържа 25 mg хлорталидон.
Помощно(и) вещество(а) с известно действие: 78,18 mg лактоза монохидрат.

Улдиулан 50 mg: Всяка таблетка съдържа 50 mg хлорталидон.
Помощно(и) вещество(а) с известно действие: 156,36 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

За таблетки от 12,5 mg: Бели, кръгли и изпъкнали таблетки (5,0 mm $\pm$ 0,2 mm) без делителна черта.

За таблетки от 25 mg: Бледорозови до червеникави, кръгли и изпъкнали таблетки (7,0 mm $\pm$ 0,2 mm) без делителна черта.

За таблетки от 50 mg: Жълти, кръгли и изпъкнали таблетки (9,0 mm $\pm$ 0,2 mm) без делителна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на сърдечен, чернодробен и нефрогенен оток.
Хипертония.
Проявена сърдечна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Както при всички диуретици, дозирането на хлорталидон трябва да започне с най-ниска ефективна доза. Тази доза трябва да се титрира в зависимост от индивидуалния отговор на пациента, за да се получи максимална терапевтична полза, като се сведат до минимум



нежеланите реакции. Особено внимателно дозиране се препоръчва при пациенти с коронарна болест на сърцето или церебрална склероза, както и в състояние след инфаркт на миокарда или апоплексия.

Прилагат се следните препоръки за дозиране:

Възрастни

Сърдечен, чернодробен и нефрогенен оток, сърдечна недостатъчност

Препоръчителната начална доза е 25 до 50 mg/дневно, като в тежки случаи може да се увеличи до 100 до 200 mg/дневно. Дозата при нефрогенен оток не трябва да надвишава 50 mg дневно. Обичайната поддържаща доза е най-ниската ефективна доза, напр. 25 до 50 mg на ден.

Хипертония

Начална доза:

12,5 - 50 mg хлорталидон дневно.

Поддържаща доза:

12,5 - 25 mg хлорталидон дневно.

Началната доза трябва да се намалява индивидуално.

Пълният ефект при дадена доза се постига след 3-4 седмици. Ако понижаването на кръвното налягане се окаже недостатъчно с 25 или 50 mg/ден, се препоръчва комбинирано лечение с антихипертензивно средство, като бета-блокери, резерпин и АСЕ инхибитори (вж. точка 4.4.).

Пациенти в старческа възраст (> 65 години) и пациенти с нарушена бъбречна функция

При пациенти в старческа възраст и/или пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс 30-60 ml/ min и/или серумен креатинин 1,1-1,8 mg/100 ml) дозата трябва да се адаптира към терапевтичните изисквания и поносимостта на пациента (вж. точка 4.4.).

Тиазидните диуретици и тиазидните аналози, включително хлорталидон, губят диуретичния си ефект в случаи на тежка бъбречна недостатъчност, което означава креатининов клирънс < 30 ml/ min и/или серумен креатинин > 1,8 mg/100 ml (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с нарушена чернодробна функция, Улдиулан трябва да се дозира в съответствие с ограничението. Улдиулан не трябва да се приема в случай на тежко увреждане на черния дроб (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена сърдечна функция

При пациенти с остра сърдечна декомпенсация е възможно хлорталидон практически повече да не се абсорбира.

Педиатрична популация

Тъй като не са налични адекватни терапевтични данни при деца, хлорталидон не трябва да се прилага при деца.

Метод на приложение

Това лекарство трябва да се приема с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода).

При еднократна доза таблетката трябва да се приема сутрин по време на закуска. Ако се приема по 2 пъти дневно, таблетките трябва да се приемат допълнително с вечерното хранене. Дозата не трябва да се повишава след изтичане на 2-3 седмици.

Продължителността на лечението ще се определи от Вашия лекар.



След продължително лечение, приемът на Улдиулан не трябва да се прекратява изведнъж, а да се намалява постепенно.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към хлорталидон и други тиазиди или сулфонамидни производни (кръстосани реакции).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с бронхиална астма или свръхчувствителност към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

- анурия (образуване на урина под 100 mg/24 часа)
- тежка бъбречна недостатъчност (със силно ограничено образуване на урина; креатининов клирънс < 30 ml/min и/или серумен креатинин > 1,8 mg/ 100 ml)
- гломерулонефрит
- тежко нарушение на чернодробната функция (прекома и чернодробна кома)
- хиперкалциемия
- рефрактерна хипокалиемия или ситуации, включващи повишена загуба на калий
- тежка хипонатриемия
- симптоматична хиперурикемия
- хипертония по време на бременност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна недостатъчност

Улдиулан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малки промени в баланса на течностите и електролитите, дължащи се на тиазидните диуретици, могат да ускорят чернодробната кома, особено при пациенти с чернодробна цироза (вж. точка 4.3).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома:

Сулфонамидите лекарства или сулфонамидните производни могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остра поява на намалена зрителна острота или очна болка и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици след започване на приема на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Основното лечение е да се преустанови приемът на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане не се контролира. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Смущения в електролитния баланс:

По време на терапията с тиазиди серумните електролити (особено калий, натрий и калций) трябва редовно да се проследяват.

Мониторингът на серумните електролити е особено показан при пациенти в старческа възраст, при пациенти с асцит, дължащ се на чернодробна цироза, и при пациенти с бъбречен оток. При такива условия хлорталидон трябва да се прилага само при внимателно наблюдение и само при пациенти с нормални нива на калий без признаци на загуба на обем.

Лечението с тиазидни диуретици, включително хлорталидон, е свързано с нарушения в баланса на течностите и електролитите като хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Предупрежденията за нарушения в баланса на течностите или електролитите са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни оплаквания, като гадене и повръщане.



Хипокалиемията може да сенсibiliзира сърцето и да усилва прекомерно чувствителността му към токсичните ефекти на сърдечните гликозиди. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с повишена диуреза, при пациенти без адекватен перорален прием на електролити и при пациенти на едновременно лечение с кортикостероиди, адренекортикотропен хормон (АКТХ), сърдечни гликозиди или лаксативи (вж. точка 4.5). Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани особено внимателно.

Както при всички тиазидни диуретици, хлорталидон-индуцираната калийуреза зависи от дозата, и степента ѝ варира индивидуално. При доза от 25 mg/дневно намаляването на серумните концентрации на калий е средно 0,5 mmol/l. По време на постоянното лечение серумните нива на калия трябва да се проследяват в началото на терапията и 3-4 седмици по-късно. След този период и ако калиевият баланс не е нарушен от допълнителни фактори (напр. повръщане, диария, промени в бъбречната функция и др.), серумното ниво на калия може да се проследява редовно на 4-6 месеца.

Ако е необходимо, Улдиулан може да се комбинира с перорални калиеви добавки или с калий-съхраняващ диуретик (напр. триамтерен). В случай на комбинирано лечение, серумните нива на калий трябва да се проследяват. Ако хипокалиемията е съпроводена с клинични признаци (напр. мускулна слабост, пареза и промяна в ЕКГ), лечението с Улдиулан трябва да се преустанови.

Освен ако не е абсолютно необходимо, комбинираното лечение с Улдиулан и калиев препарат или калий-съхраняващ диуретик трябва да се избягва при пациенти, които се лекуват едновременно с АСЕ-инхибитори.

При пациенти с отоци в горещо време може да се появи дилуционна хипонатриемия. Недостигът на хлориди по принцип е лек и не изисква лечение. Тиазидите могат да намалят отделянето на калций в урината и да предизвикат преходно и леко повишаване на серумния калций при липса на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да се преустанови преди изследване на паратиреоидната функция.

Установено е, че тиазидите повишават отделянето на магнезий в урината. Това може да доведе до хипомагнезиемия.

Метаболитни и ендокринни ефекти:

Пациентите със захарен диабет или подагра трябва да бъдат наблюдавани особено внимателно.

Терапията с тиазиди може да окаже влияние върху глюкозния толеранс. При пациенти с изявен захарен диабет, метаболитната ситуация може да се влоши, така че да се наложи корекция на дозата на инсулина или пероралните вещества, понижаващи кръвната захар. По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Хлорталидон може да повиши серумното ниво на пикочната киселина, като обаче по време на продължително лечение пристъпи на подагра са необичайни.

При пациенти, подложени на продължително лечение с тиазиди и тиазидоподобни диуретици, са наблюдавани минимални и частично обратими повишения на плазмените концентрации на общия холестерол, липопротеиновите холестероли с ниска плътност или триглицеридите.

Бъбречна недостатъчност:

Улдиулан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност.

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min и/или серумен креатинин 1,1- 1,8 mg/100 ml), дозата трябва да се адаптира към терапевтичните изисквания и поносимостта (вж. точка 4.2).



При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min и/или серумен креатинин > 1,8 mg/100 ml), тиазидните диуретици и тиазидните аналози, включително хлороталидон, губят диуретичния си ефект (вж. точка 4.3).

При пациенти с бъбречно заболяване тиазидите могат да предизвикат азотемия. При пациенти с нарушена бъбречна функция могат да се появят кумулативни ефекти на лекарството. Ако бъбречната недостатъчност прогресира, което се характеризира с повишаване на общото съдържание на азот в кръвта без белтъчния азот, трябва да се вземе изключително важното решение дали лечението да се продължи. Трябва да се обмисли прекратяване на диуретичната терапия.

Хроничната злоупотреба с диуретици може да доведе до псевдо-Бартър синдром (Pseudo-Bartter syndrome), с резултат оток. Отокът е израз на повишаване на ренина, с последица вторичен хипералдостеронизъм.

Антихипертензивният ефект на АСЕ инхибиторите или ангиотензин II рецепторните блокери се потенцира от средства, които повишават активността на плазмения ренин (диуретици). Препоръчва се диуретичната терапия да се преустанови 2 до 3 дни преди започване на лечението с АСЕ инхибитор, за да се сведе до минимум възможността за хипотония в началото на терапията.

Нарушена сърдечна функция

При пациенти с тежка сърдечна декомпенсация (изразени отоци) е възможно хлорталидон практически повече да не се абсорбира.

Други ефекти

Реакции на свръхчувствителност могат да възникнат при пациенти със или без анамнеза за алергии или бронхиална астма.

Специални указания

По време на терапията с Улдиулан е необходимо да се изследват редовно серумните електролити (особено калиевите, натриевите и калциевите йони), креатинина и уреята, серумните липиди (холестерол и триглицериди), пикочната киселина и кръвната захар. По време на лечението с Улдиулан пациентите трябва да осигурят достатъчен прием на течности, и поради повишените загуби на калий, да консумират храни, богати на калий (банани, зеленчуци, ядки).

Лечението на високо кръвно налягане с Улдиулан изисква редовно медицинско наблюдение.

Терапията с Улдиулан трябва да бъде прекратена при:

- резистентно на терапията нарушение на електролитния баланс
- реакции на свръхчувствителност
- тежки стомашно-чревни оплаквания
- разстройства на централната нервна система
- панкреатит
- промени в кръвообразуването (анемия, левкопения, тромбоцитопения)
- остър холецистит
- поява на васкулит
- влошаване на съществуваща миопия
- ниво на серумния креатинин > 1,8 mg/100 ml или креатининов клирънс под 30 ml/min

Ефекти при неправилна употреба за допинг цели

Употребата на Улдиулан може да доведе до положителни резултати при допинг тестове. Последиците за здравето от употребата на Улдиулан като допинг средство не могат да бъдат предвидени, като не могат да бъдат изключени сериозни рискове за здравето.



Помощни вещества

Улдиулан съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Улдиулан съдържа натрий.

Улдиулан съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всяка таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението на хлорталидон може да повлияе действието на следните лекарствени продукти или вещества:

Комбинации, които не се препоръчват:

Литий:

Едновременното приложение на хлорталидон с литий може да доведе до засилване на кардио-невротоксичните ефекти на лития чрез намаленото му отделяне. Ако приложението на диуретици е неизбежно, е необходимо внимателно проследяване на нивото на лития в кръвта и коригиране на дозата. В случаите, когато литият предизвиква полиурия, диуретиците могат да окажат парадоксален антидиуретичен ефект.

Комбинации, които трябва да се използват с повишено внимание:

Вещества, които могат да предизвикат "torsade de pointes":

- антиаритмични средства клас Ia (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмични средства от клас III (напр. амиодарон, соталол)
- специфични антипсихотици: фенотиазини (напр. хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (напр. амисулпирид, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (напр. дросперидол, халоперидол)
- други: бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин интравенозно, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин интравенозно

Ако тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с Улдиулан, съществува повишен риск от развитие на камерни аритмии, особено torsade de pointes и особено при хипокалиемия. Преди започване на приема на тази комбинация серумното ниво на калий трябва да се определи и ако е необходимо - да се коригира. Трябва да се извършва редовно мониторинг на плазмените електролити и ЕКГ. За предпочитане е да се използват вещества, които при наличие на хипокалиемия, не предизвикват torsade de pointes.

Други диуретици, други антихипертензивни средства (напр. бета-рецепторни блокери, калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори, вазодилататори, метилдопа, гванетидин), нитрати, барбитурати, фенотиазини, трициклически антидепресанти, алкохол

Антихипертензивният ефект на Улдиулан може да бъде усилен при прием на тези лекарствени продукти или на алкохол. При започване на лечението съществува риск от масивно понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция. Поради това диуретичната терапия трябва да се преустанови 2-3 дни преди започване на лечението с АСЕ инхибитор, за да се намали възможността за хипотония в началото на терапията.

Нестероидни противовъзпалителни средства (напр. индометацин, ацетилсалицилова киселина), включително инхибитори на COX-2 и салицилати

Нестероидните противовъзпалителни средства (напр. индометацин, ацетилсалицилова киселина), включително COX-2 инхибитори и салицилат, могат да намалят



антихипертензивния и диуретичния ефект на хлорталидон. Ако се приемат високи дози салицилати, токсичните им ефекти върху централната нервна система могат да се засилят. При пациенти, които по време на лечението с Улдиулан развият хиповолемия, едновременно приложение на нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до остра бъбречна недостатъчност.

Калий-уретични диуретици (напр. фуросемид), глюкокортикоиди, АКТХ, карбеноксалон, пеницилин G, салицилати, стимулиращи лаксативи, амфотерицин В (парентерално)

Едновременната употреба на Улдиулан и тези лекарства може да доведе до нарушения в електролитния баланс, по-специално до повишени загуби на калий. Това е особено важно по време на лечение със сърдечни гликозиди. Плазменото ниво на калий трябва да се следи внимателно и при необходимост да се коригира.

Сърдечни гликозиди (напр. дигиталис)

В случай на едновременно лечение със сърдечни гликозиди трябва да се отбележи, че ако по време на лечението с хлорталидон се развие хипокалиемия и/или хипомагнезиемия, чувствителността на миокарда към сърдечните гликозиди се повишава и съответно се увеличават ефектите и нежеланите реакции към тях. Индуцираната от тиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия може да благоприятства появата на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии (вж. точка 4.4).

Следните комбинации могат да предизвикат взаимодействия

Инсулин, перорални антидиабетни средства, лекарства за понижаване на нивото на пикочната киселина, симпатикомиметици (норадреналин[норепинефрин], адреналин [епинефрин])

Действието на тези лекарствени продукти може да бъде отслабено при едновременната употреба с хлорталидон.

Може да се наложи коригиране на дозата на инсулина и пероралните антидиабетни средства поради риск от намаляване на хипогликемичния ефект, причинен от възможното намаляване на освобождаването на инсулин от панкреаса поради хипокалиемичния ефект.

Недеполяризиращи мускулни релаксанти (производни на кураре) (напр. тубокураринхлорид)

Действието на подобните на кураре мускулни релаксанти може да бъде засилено или удължено от хлорталидон. В случай, че употребата на Улдиулан не може да се прекрати, анестезиологът трябва да бъде информиран за лечението с Улдиулан преди употребата на подобни на кураре-подобни мускулни релаксанти.

Алопуринол

Хлорталидон може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Амантадин

Хлорталидон може да увеличи риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Бета-рецепторни блокери, диазоксид

Съществува повишен риск от поява на хипергликемия след едновременното приложение на хлорталидон и бета-рецепторни блокери или диазоксиди.

Цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, флуороурацил, метотрексат)

Хлорталидон може да намали бъбречната екскреция на цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, флуороурацил, метотрексат). Едновременното приложение на цитотоксични средства може да засили токсичния им ефект върху костния мозък (особено гранулоцитопения).



Калциеви соли и витамин D

Едновременното приложение на хлорталидон с витамин D или с калциеви соли, може да доведе до повишаването на серумните нива на калций поради инхибиране на отделянето на урина.

Антихолинергични средства (напр. атропин, бипериден)

Бионаличността на тиазидния тип диуретици може да се увеличи от антихолинергични средства (напр. атропин, бипериден), очевидно поради намаляване на стомашно-чревната моторика и скоростта на изпразване на стомаха.

Анион-обменни смоли (напр. холестирамин, коlestипол)

Едновременното приложение на холестирамин или коlestипол намалява абсорбцията на хлорталидон. Поради това Улдиулан трябва да се приема поне 1 час преди или 4-6 часа след приложението на тези лекарства.

Циклоспорин

Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения от типа на подаграта.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Хлорталидон е противопоказан при лечение на хипертония по време на бременност.

Улдиулан, подобно на други диуретици, може да причини плацентарна хипоперфузия. Тиазидите и свързаните с тях диуретици навлизат в кръвообращението на плода и могат да причинят електролитни нарушения. Съобщава се за неонатална тромбоцитопения при употребата на тиазиди и сродни диуретици.

Кърмене

Хлорталидон преминава в кърмата. От съображения за безопасност, употребата на хлорталидон от кърмещи майки трябва да се избягва.

Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на хлорталидон върху човешкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Разнообразни индивидуални реакции могат да променят реактивността така, че да се влоши способността за активно участие в пътното движение, за използване на машини или за работа в небезопасни условия. Това важи особено в началото на лечението, след повишаване на дозата, при комбинация с други антихипертензивни лекарства, при смяна на лекарствата или в комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо- органичен клас по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)	Много редки ($< 1/10,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, еозинофилия		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия (главно при по- високи дози), хиперурикемия, която може да доведе до пристъпи на подагра при предразположен и пациенти, повишаване на нивата на холестерола и триглицеридите	Хипонатриемия, хипомагнезиемия, хипергликемия и глюкозурия; при пациенти с изявен захарен диабет това може да доведе до влошаване на метаболитното състояние, може да се прояви латентен захарен диабет, повишаване на азотните вещества (урея, креатинин), особено в началото на лечението; загуба на апетит	Хиперкалциемия	Хипохлоре- мична алкалоза	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяност, слабост	Парестезия		
Нарушения на зрението			Нарушение на зрението, намалено сълзене		Хороидален излив
Сърдечни нарушения		Хипотония, ортостатични регулаторни смущения, палпитации	Сърдечна аритмия		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				Идиосинкра- тичен белодробен оток (с алергичен произход), затруднения при дишане	
Стомашно- чревни разстройства		Сухота в устата, анорексия, стомашно-чревни оплаквания, гадене, повръщане, болки в горната част на корема, спазматични		Панкреатит	



		коремни оплаквания, констипация, диария			
Хепатобилиарни нарушения			Интрахепатална холестаза или жълтеница		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алергична кожна реакция като екзантем, уртикария, пруритус (сърбеж)	Реакция на фоточувствително ст, васкулит от алергичен произход		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		Хипотония на скелетната мускулатура, мускулни крампи			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Алергичен интерстици ален нефрит	
Нарушения на възпроизводител ната система и гърдата		Еректилна дисфункция			

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
България
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

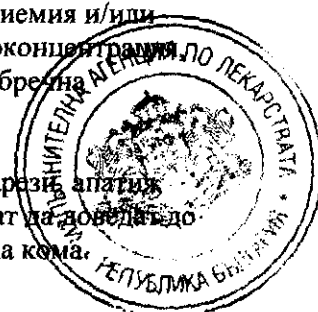
4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

Клиничната картина на остро или хронично предозиране зависи от степента на загуба на течности и електролити.

След предозиране могат да се появят следните симптоми: замаяност, слабост, гадене, мускулна болка и мускулни крампи (напр. крампи на краката), главоболие, тахикардия, хипотония и нарушения на ортостатичната регулация, електролитни нарушения (хипокалиемия и/или хипонатриемия). Дехидратацията и хиповолемията могат да доведат до хемоконцентрация, конвулсии, сънливост, летаргия, объркване, циркулаторен колапс и остра бъбречна недостатъчност.

Хипокалиемията може да доведе до умора, мускулна слабост, парестезия, парези, апатия, метеоризъм и запек или до сърдечни аритмии. Тежките загуби на калий могат да доведат до паралитичен илеус или нарушено съзнание, включително до хипокалиемична кома.



Терапевтични мерки след предозиране

Ако са налице признаци на предозиране, лечението трябва да се прекрати незабавно. В допълнение към общите мерки, жизнените параметри трябва да се наблюдават и, ако е необходимо, да се коригират при интензивни медицински условия.

Специфичен антидот не е известен.

Ако пациентът е в съзнание, предозираният хлорталидон трябва да се отстрани чрез стомашна промивка и прилагане на активен въглен. Може да бъде показано интравенозно вливане на течности, повтарящо се наблюдение на кръвното налягане, водния и електролитния баланс и метаболитните функции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диуретици. Диуретици с умерено действие, с изключение на тиазиди. Сулфонамиди, самостоятелно
АТС код: C03BA04

Хлорталидон, активното вещество на Улдиулан, е диуретик, свързан с бензотиазин (тиазид), с удължено действие.

Хлорталидон предизвиква първоначално масивна екскреция на електролити, а като вторичен ефект, повишава нивото на осмотично свързаната вода в уринарния поток.

Механизъм на действие

Хлорталидон инхибира предимно абсорбцията на натрий в дисталните бъбречни тубули, при което може да се отдели максимум около 15 % от гломерулно филтрирания натрий. Степента на отделяне на хлориди съответства в по-голяма или по-малка степен на екскрецията на натрий. Хлорталидон увеличава елиминирането на калий, което се определя главно от секрецията на калий в дисталните тубули и събирателните тубули на бъбреците (повишен обмен между натриеви и калиеви йони).

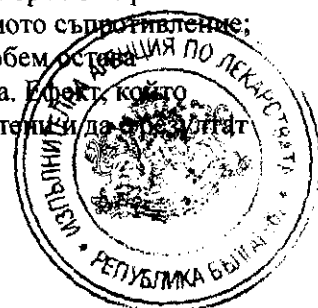
Високите дози хлорталидон увеличават отделянето на бикарбонати поради инхибирането на карбоанхидразата, при което урината се алкализира. Азидозата и алкалозата не оказват основно влияние върху салуретичния и диуретичния ефект на хлорталидон.

Намаленото елиминиране на калций през бъбреците по време на продължително лечение с хлорталидон може да доведе до хиперкалциемия.

Диуретичният ефект настъпва след 2-3 часа, достига максимум след 4-24 часа и може да се задържи в продължение на 2-3 дни.

Фармакодинамични ефекти

Индуцираната от тиазиди диуреза води първоначално до намаляване на плазмения обем, сърдечния дебит и системното кръвно налягане. Възможно е да се активира системата ренин-ангиотензин-алдостерон. При хора с ниско кръвно налягане хлорталидонът леко понижава кръвното налягане. Антихипертензивният ефект на хлорталидон в началото на терапията се постига чрез намаляване на извънклетъчния обем, с резултат намалено периферно съпротивление. При продължително приложение извънклетъчният обем се нормализира с поддържане на хипотензивния ефект, вероятно поради спадане на периферното съпротивление; сърдечният дебит се връща към стойностите преди лечението, плазменият обем остава донякъде намален и плазмената ренинова активност може да бъде повишена. Ефект, който може да се дължи на намаленото впоследствие ниво на натрий в съдовите стени, който да е резултат от намалената реактивност на норадреналин.



При продължително приложение антихипертензивният ефект на хлорталидон зависи от дозата между 12,5 и 50 mg/ден. Повишаването на дозата над 50 mg увеличава метаболитните усложнения и рядко има терапевтична полза.

Хлорталидон има антидиуретичен ефект при пациенти с нефрогенен и АДН-сензитивен инсипиден диабет. Механизмът на действие не е изяснен.

Клинична ефикасност и безопасност

Както и при другите диуретици, когато хлорталидон се прилага като монотерапия, контрол на кръвното налягане се постига при около половината от пациентите с лека до умерена хипертония. Като цяло е установено, че пациентите в старческа възраст и чернокожите реагират добре на диуретици, прилагани като основна терапия.

Рандомизирани клинични проучвания при хора в старческа възраст показват, че лечението на хипертония или преобладаваща систолна хипертония при хора в старческа възраст с ниски дози тиазидни диуретици, включително хлорталидон, намалява мозъчно-съдовата (инсулт), коронарната сърдечна и общата сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

Хлорталидон не е ефективен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min и/или серумен креатинин > 1,8 mg/100 ml).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Хлорталидон се абсорбира сравнително бавно (t_{50} на резорбция след 2,6 h). Бионаличността на перорална доза от 50 mg хлорталидон е приблизително 64%, като максималните концентрации в кръвта се достигат след 8 до 12 часа. За дози от 25 mg и 50 mg стойностите на C_{max} са средно съответно 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (4,4 $\mu\text{mol/L}$) и 3,2 $\mu\text{g/ml}$ (9,4 $\mu\text{mol/L}$). При дози до 100 mg се наблюдава пропорционално увеличение на AUC (площ под кривата). При повтарящи се дневни дози от 50 mg, средните равновесни концентрации в кръвта в стационарно състояние от 7,2 $\mu\text{g/ml}$ (21,2 $\mu\text{mol/L}$), измерени в края на 24-часовия интервал на дозиране, се достигат след 1 до 2 седмици.

Разпределение

Свързването на хлорталидон с плазмените протеини е около 75%, обемът на разпределение е 41/kg. Поради значителното натрупване в еритроцитите и свързването с плазмените протеини, свободна е само малка част от хлорталидон.

Хлорталидон преминава през плацентарната бариера и впоследствие в кърмата.

Биотрансформация

В рамките на 120 часа с урината и фекалите се отделя около 70% от дозата, главно в непроменен вид. Метаболизмът и чернодробната екскреция в жлъчката представляват незначителен път на елиминиране.

Елиминиране

Хлорталидон се елиминира от кръвта и плазмата, с елиминационен полуживот средно 50 часа. Елиминационният полуживот не се променя след продължителен прием. По-голямата част от абсорбираната доза хлорталидон се екскретира чрез бъбреците със среден клирънс от 60 ml/min.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст елиминирането на хлорталидон е по-бавно, отколкото при здрави млади хора, въпреки че абсорбцията е същата. Поради това при лечение на пациенти в старческа възраст с хлорталидон се препоръчва внимателно медицинско наблюдение.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

Проучванията за тератогенност при мишки, плъхове, хамстери и зайци не разкриват тератогенен потенциал.

Туморогенен и мутагенен потенциал

Ин-витро хлорталидон индуцира хромозомни аберации в клетки на бозайници. *Ин-виво* експериментите при мишки не разкриват такива доказателства за костния мозък и хепатоцитите. Значението на положителните *ин-витро* резултати не е достатъчно изяснено. Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност с хлорталидон.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За таблетки 12,5 mg:

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Повидон (К-30)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Магнезиев стеарат

За таблетки 25 mg:

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Повидон (К-30)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Магнезиев стеарат

За таблетки 50 mg:

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Повидон (К-30)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Жълт железен оксид (E172)

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 ° C.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в блистери от PVC/PVdC и алуминий.

Улдиулан се предлага в блистерни опаковки по 10, 20, 30, 50, 60 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2022

