

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MODURETIC, 50 mg/5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 50 mg hüdroklorotiasiidi ja 5 mg amiloriidvesinikkloriidi.
INN. *Hydrochlorothiazidum, amiloridum*

Tedaolevat toimet omav abiaine: laktoos.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid

MODURETIC on rombikujulised virsikuvärvi tabletid, mille ühel küljel on märged „MSD917“ ning mille mõlemal küljel on poolitusjoon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüpertensioon, tursed südamepuudulikkuse, astsiidi ja tursetega maksatsirroosi puhul.

Märkus. MODURETIC'ut kasutatakse tugeva kaaliumikaotuse kahtluse korral ja haigetel, kellel võib selle teket ette näha. Amiloriidvesinikkloriid muudab pikaajalise rohke diureesi korral kaaliumikao võimaluse minimaalseks.

MODURETIC'ut kasutatakse eeskätt juhtudel, kus organismi normaalse kaaliumibilansi säilitamine on eriti oluline.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hüpertensioon

MODURETIC'u tavaline annus on 1 tablett 1 kord ööpäevas või osadeks jagatuna.

MODURETIC'ut võib kasutada monoterapiaplane või koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega.

Südamepuudulikkusest tingitud tursed

Ravi võib alustada 1 tabletiga ööpäevas. Annust võib vajadusel suurendada, kuid mitte üle 2 tableti ööpäevas. Optimaalne annus on diureetilise toime ja kaaliumisisaldusest plasmas. Esmase diureetilise toime saabumisel tuleb säilitusraviks püüda annust vähendada. Säilitusravi käigus võib annust vastavalt vajadusele muuta.

Maksatsirroos koos astsiidi ja tursetega (vt lõik 4.4)

Ravi tuleb alustada väikese annusega (1 tablett 1 kord ööpäevas). Vajadusel võib annust järk-järgult suurendada efektiivse diureesi tekkimiseni (mitte üle 2 tableti ööpäevas).

Säilitusannused võivad olla väiksemad kui diureesi tekitamiseks vajalikud annused. Seetõttu tuleb haige kehakaalu stabiliseerumisel püüda kohe ööpäevast annust vähendada. Tsiirroosihaigetel on eriti

soovitav vähendada kehakaalu järk-järgult, vähendamaks diureetikumraviga seotud kõrvaltoimete võimalust.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes. Hüperkaleemia (kaaliumisisaldus seerumis $>5,5$ mEqv/l). Samaaegne kaaliumisäästev ravi või kaaliumi täiendav manustamine (vt lõik 4.4). Neerupuudulikkus (anuuria, äge neerupuudulikkus, raske progresseeruv neerukahjustus, diabeetiline nefropaatia) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes epidemioloogilises uuringus, mis põhinesid Taani riiklikul vähiregistril, täheldati mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemist seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse ekspositsiooni suurenemisega. Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kahjustuste osas ja kõikidest kahtlastest nahakahjustustest kohe arstile teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt vältima kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kokkupuute korral kasutama asjakohaseid kaitsevahendeid. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientidel, kellel on varem olnud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Hüperkaleemia

Hüperkaleemia (kaaliumisisaldus seerumis $>5,5$ mEqv/l) on tekkinud amiloriidvesinikkloriidi monoterapia või koos teiste diureetikumidega manustamisel. Hüperkaleemiat on sagedamini täheldatud eakatel patsientidel ja hospitaliseeritud patsientidel, kellel on maksatsirroos või südamehaigusest tingitud tursed (kui lisaks on kahjustatud ka neerud), tõsiselt haigetel või intensiivset kaaliumisäästvat diureetilist ravi saavatel haigetel. Neid haigeid tuleb tähelepanelikult jälgida hüperkaleemia kliiniliste, laboratoorsete ja elektrokardiograafiliste muutuste suhtes. Selles haigete grupis on esinenud surmajuhumeid.

MODURETIC-ravi korral ei tohi kaaliumi manustada ravimite koostises või kaaliumirikka toiduga (erandiks on raske ja/või ravile halvasti alluv hüpokaleemia). Kaaliumisisaldust seerumis tuleb hoolikalt jälgida.

Hüperkaleemia ravi

MODURETIC'ut saaval haigel tuleb hüperkaleemia tekke korral ravimi manustamine kohe lõpetada ja vajadusel rakendada aktiivset kaaliumisisaldust vähendavat ravi.

Neerufunktsiooni häired

Kreatiini kliirensi vähenemisel alla 30 ml/min on hüdroklorotiasiid ebaefektiivne. Kui jääklämmastiku sisaldus suureneb >30 mg/100 ml, seerumi kreatiinisaldus $>1,5$ mg/100 ml, vere ureasisaldus >60 mg/100 ml või suhkurtõve korral tohib MODURETIC'ut manustada ainult hoolika ja sagedase seerumi elektrolüütide ning jääklämmastiku sisalduse määramisega. Neerupuudulikkuse korral esinev kaaliumipeetus organismis süveneb kaaliumisäästvate ravimite manustamisel ning võib viia hüperkaleemia kiirele tekkele.

Häired elektrolüütide tasakaalus

Kuigi MODURETIC' u kasutamisel väheneb elektrolüütide tasakaalu häirete võimalus, tuleb haigeid hoolikalt jälgida nende suhtes (hüponatreemia, hüpokloreemiline alkaloos, hüpokaleemia, hüpomagneseemia). Eriti oluline on määrata elektrolüütide sisaldus seerumis ja uriinis juhul, kui haige oksendab sageli või talle manustatakse parenteraalselt rohkesti vedelikke. Hoiatavad märgid või vee ja elektrolüütide tasakaalu häirete sümptomid on järgmised: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, krambid, segasus, lihasvalud, -krambid, või -nõrkus, hüpotoonia, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired nagu nt iiveldus ning oksendamine.

Hüdroklorotiasiidi nagu ka teiste tugevatoimeliste diureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia (eriti pikaajalise rohke diureesi korral või raske maksatsirroosi korral). Hüpokaleemia võib suurendada südamelihase tundlikkust või südame reaktsiooni südameglükosiididele (nt vatsakeste suurenenud erutuvus).

Diureetikumidest põhjustatud hüponatreemia on tavaliselt kerge ja sümptomiteta. Vähestel haigetel võib hüponatreemia avalduda sümptomaatiliselt. Need haiged vajavad koheseid uuringuid ja sobivat ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada mööduvat ja kergest kaltsiumisisalduse suurenemist seerumis ka siis, kui kaltsiumi metabolismi häireid ei ole varem esinenud.

Enne kõrvalkilpnäärmete funktsiooni uuringut tuleb tiasiidi manustamine lõpetada.

Asoteemia

Hüdroklorotiasiid võib põhjustada asoteemia teket või süvenemist. Neerufunktsiooni häirega haigetel võib preparaadi manustamisel tekkida kumulatiivne efekt. Süveneva asoteemia ja oliguuria tekkides tuleb MODURETIC' u manustamine lõpetada.

Maksahaigused

Maksafunktsiooni häirete korral tuleb tiasiide manustada ettevaatlikult, sest nihked vee- ja elektrolüütide tasakaalus võivad viia maksakoomani.

Metaboolsed häired

Mõnel tiasiidravi saaval haigel võib tekkida hüperurikeemia või podagra. Tiasiidravi võib vähendada glükoositaluvust, mistõttu võib osutada vajalikuks antidiabeetikumide, sh insuliini annuste korrigeerimine.

Tiasiidravi toimel võib kolesterooli ja triglütseriidide sisaldus seerumis suurenda.

Hüperkaleemia tekke vähendamiseks tuleb diabeedihagetel või kahtlustatud diabeedihagetel enne MODURETIC-ravi uurida neerufunktsiooni. MODURETIC' u manustamine tuleb lõpetada vähemalt 3 päeva enne glükoositaluvustesti tegemist.

Raske haiguse korral (südame- ja hingamisteede haigused, dekompenseeritud suhkurtõbi), kui võib kergesti tekkida respiratoorne või metaboolne atsidoos, tohib kaaliumisäästvat ravi rakendada ainult väga ettevaatlikult. Happe/aluse tasakaalu muutused mõjustavad ekstra- ja intratsellulaarse kaaliumi tasakaalu ning atsidoosi teke võib olla seotud kaaliumisisalduse kiire suurenemisega seerumis.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Tiasiidide kasutamise ajal on teatatud võimalikust süsteemse erütematoosse luupuse ägenemisest või aktiveerumisest.

Kasutamine lastel

Amiloriidvesinikkloriidi kasutamist lastel ei ole uuritud, mistõttu MODURETIC' ut ei soovitata lastele manustada.

Abiaine laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Liitium

Üldiselt ei tohi liitiumi koos diureetikumidega manustada. Diureetikumid vähendavad liitiumi eritumist uriiniga ja suurendavad liitiumi toksilisust. Enne liitiumi sisaldava preparaadi määramist tuleb tutvuda selle pakendi informatsiooniga.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), võivad vähendada hüpertensioonivastaste ravimite toimet, kaasa arvatud diureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõndadel neerufunktsiooni häirega patsientidel (näiteks eakatel või vähenenud vedelikumahuga, sh diureetilist ravi saavatel patsientidel), keda ravitakse mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega, sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid, võib koosmanustamine angiotensiin II retseptorite antagonistidega või AKE-inhibiitoritega viia neerufunktsiooni häire süvenemiseni, kaasa arvatud ägeda neerupuudulikkuse tekkeni. Need toimed on tavaliselt pöörduva iseloomuga. Neerufunktsiooni häirega patsientidele seda kombinatsiooni manustada ettevaatlikult.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamisel koos kaaliumit säästvate ravimitega, sh amiloriidvesinikkloriidiga, võib tekkida hüperkaleemia ja neerupuudulikkus, eriti eakatel patsientidel. Seetõttu tuleb amiloriidvesinikkloriidi manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega hoolikalt jälgida neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust.

Amiloriidvesinikkloriid

Amiloriidvesinikkloriidi manustamisel koos AKE inhibiitoriga, angiotensiin II antagonistiga tsüklosporiini või takroliimusega, võib hüperkaleemia oht suurened. Kui nende preparaatide koosmanustamine on näidustatud tõestatud hüpokaleemia tõttu, tuleb neid kasutada ettevaatlikult, kontrollides sageli kaaliumisisaldust seerumis.

Hüdroklorotiasiid

Järgmised ravimid võivad tiasiididega koosmanustamisel põhjustada koostoimeid:

- Alkohol, barbituraadid või narkootilised ained – potentserub ortostaatiline hüpotoonia.
- Antidiabeetilised ravimid (peroraalsed ja insuliin) – võib tekkida vajadus antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimiseks.
- Teised antihüpertensiivsed ravimid – toime summeerub. Diureetiline ravi tuleb lõpetada 2...3 päeva enne ravi alustamist AKE inhibiitoritega, vähendamaks hüpotoonia tekke võimalust esimese annuse manustamise järgselt.
- Kolestüramiin ja kolestipool resiinid – anioonsete vahetusresiinide juuresolekul väheneb hüdroklorotiasiidi imendumine. Kolestüramiini või kolestipooli ühekordsed annused seovad hüdroklorotiasiidi ning vähendavad imendumist seedetraktist vastavalt 85% ja 43%.
- Kortikosteroidid, AKTH – elektrolüütide eritumine suureneb, hüpokaleemia süveneb.
- Pressoorsed amiinid (nt norepinefriin ehk noradrenaliin) – võimalik on pressoorsete amiinide toime nõrgenemine, kuid nende kasutamist see ei takista.
- Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin) – müorelaksantide toime võib tugevneda.

Ravimi toime laboratoorsesse analüüsidesse

Tiasiidid toimivad kaltsiumi metabolismile, mistõttu võivad muutuda kõrvalkilpnäärmete funktsiooni uuringute tulemused (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Muidu tervetele rasedatele (kellel kas esineb kerge turse või mitte) ei ole diureetikumide rutiinne manustamine näidustatud, sest see võib kahjustada nii ema kui loodet. Diureetikumid ei väldi rasedustoksikoosi teket ning rahuldav tõendusmaterjal nende kasulikkuse kohta toksikoosi ravis puudub. Tiasiidid läbivad platsentaarbarjääri ning neid võib leida nabaväädi veres. Seetõttu on MODURETIC’u kasutamine raseduse ajal või kui kahtlustatakse rasedust näidustatud vaid siis, kui oodatav ravitulemus ületab võimaliku kahjuliku toime lootele (sh loote või vastsündinu ikterus, trombotsütopeenia ning võimalik, et muud reaktsioonid, mis esinesid ka täiskasvanutel).

Imetamine

Tiasiidid erituvad rinnapiima. Ravi vajadusel tuleb imetamine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed, mis viitaksid, et MODURETIC mõjutab autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

MODURETIC on tavaliselt hästi talutav preparaat. Kuigi kergemaid kõrvaltoimeid on esinenud suhteliselt sageli, on olulisi kõrvaltoimeid esinenud harva.

MODURETIC’u kõrvaltoimed on üldiselt seotud kas diureesi suurenemisega, tiasiidraviga, või on tingitud ravitavast haigusest. Kliinilised uuringud ei ole näidanud, et amiloriidvesinikkloriidi ja hüdroklorotiasiidi kombineerimine suurendaks kõrvaltoimete esinemise ohtu võrreldes nende komponentide eraldi manustamisega.

Immuunsüsteemi häired

Anafülaktiline reaktsioon.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Isutus*, söögiisu muutused, dehüdratsioon, elektrolüütide tasakaaluhäired, podagra, hüponatreemia (vt lõik 4.4), sümptomitega hüponatreemia.

Psühhiaatrilised häired

Depressioon, unetus, väimne segasus, närvilisus, unisus.

Närvisüsteemi häired

Halb maitse, pearinglus*, peavalu*, paresteesia, stuupor, süvaminestus.

Silma kahjustused

Nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Vertiigo.

Südame häired

Stenokardia, südamerütmi häired, tahhükardia.

Vaskulaarsed häired

Punastuvus, ortostaatiline hüpotensioon.

Respiraatorsed, rindkere ja mediastiimumi häired

Düspnoe, ninakinnisus.

* Kõrvaltoimed, mida on kõige sagedamini teatatud MODURETIC’u kontrollitud kliinilistes uuringutes.

Seedetrakti häired

“Täiskõhu tunne”, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, mao-soolte verejooks, luksed, iiveldus*, oksendamine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Higistamine, kihelus, lööve*.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Valu seljas, liigese valu, valu jalas, lihaskrambid.

Neerude ja kuseteede häired

Kusemishäire, kusepidamatus, öine kusepidamatus, neeruväärtalitlus, sh neerupuudulikkus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Impotentsus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Rindkerevalu, roidumus, haigus, janu, nõrkus*.

Uuringud

Kaaliumisisalduse suurenemine vereseerumis (>5,5 mEkv/l).

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Südameglükosiidide suurenenud toksilisus.

Täiendavalt on teatatud allpool loetletud kõrvaltoimetest üksikkomponentidele ning need võivad olla ka MODURETIC’u kõrvaltoimeteks.

Amiloriid

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aplastiline aneemia, neutropeenia.

Psühhiaatrilised häired

Libiido langus.

Närvisüsteemi häired

Entsefalopaatia, unisus, värinad.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Kohin kõrvus.

Südame häired

Ühel haigel läks osaline AV blokaad üle täielikuks blokaadiks; südamepekslemine.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Köha.

Seedetrakti häired

Tõenäoliselt eelneva peptilise haavandi ägenemine, suukuivus, düspepsia.

Maksa ja sapiteede häired

Ikterus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Alopeetsia.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused
Kaela- ja/või õlavalu, valu jäsemetes.

Neerude ja kuseteede häired
Põiespasm, polüuuria, sage urineerimine.

Uuringud
Maksatalitluse hälve, silmasisese rõhu tõus.

Hüdroklorotiasiid

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)
Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom).

Infektsioonid ja infestatsioonid
Süljenäärme põletik.

Vere ja lümfisüsteemi häired
Agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, purpur, trombotsütopeenia.

Ainevahetus- ja toitumishäired
Hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpokaleemia.

Psühhiaatrilised häired
Rahutus.

Silma kahjustused
Mööduv nägemise hägustumine, kollanägemine.

Vaskulaarsed häired
Nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, naha vaskuliit).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired
Respiratoorne distress, sh pneumoniit, kopsuturse.

Seedetrakti häired
Soolespasmid, mao ärritusnähud, pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired
Intrahepaatiline kolestaatiline ikterus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Fotosensibilisatsioon, toksiline epidermaalnekrolüüs, urtikaaria.

Neerude ja kuseteede häired
Glükosuuria, interstitsiaalne nefriit.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Palavik.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete alusel on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidide kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest inimesel pole teatatud. Ei ole teada, kas ravim on dialüüsiv. MODURETIC[®] üleannustamise korral puudub vastav ravi ning spetsiifiline antidoot. Ravi peab olema toetav ja sümptomaatiline. Ravi MODURETIC[®] uga tuleb lõpetada ning patsiendi seisundit jälgida. Võib esile kutsuda oksendamist ja/või teha maoloputust.

Amiloriidvesinikkloriidi üleannustamise kohta inimesel puuduvad andmed. Üleannustamise korral võib kõige tõenäolisemalt tekkida dehüdratsioon ja elektrolüütide tasakaalu häire. Hüperkaleemia tekkimisel tuleb kasutusele võtta meetmed seerumi kaaliumisisalduse alandamiseks.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamise korral tekivad kõige sagedamini elektrolüütide vähesusega seotud sümptomid (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ning liigsest diureesist tulenev dehüdratsioon. Kui haigele on lisaks manustatud digitaalset preparaati, võib hüpokaleemiaga kaasuda ka südame rütmihäirete teke.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: distaalsete diureetikumide ja kaaliumi säästvate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: C03EA81

MODURETIC (hüdroklorotiasiid, amiloriidvesinikkloriid) on kombineeritud diureetiline ja antihüpertensiivne ravim, milles on ühendatud hüdroklorotiasiidi tugev natriureetiline toime ja amiloriidvesinikkloriidi kaaliumisäästvad omadused. MODURETIC[®] ul on diureetiline ja antihüpertensiivne toime (põhiliselt tänu hüdroklorotiasiidi sisaldusele). Amiloriidvesinikkloriid väldib liigset kaaliumi kadu, mis võib esineda tiasiiddiureetikumi saaval haigel. Tänu amiloriidvesinikkloriidile on MODURETIC[®] u magneesiumiväljutav toime väiksem kui monoterapias tiasiidi või lingudiureetikumi manustamisel.

Amiloriidvesinikkloriidi vähene diureetiline ja antihüpertensiivne toime lisandub tiasiidi natriureetilisele, diureetilisele ja antihüpertensiivsele toimele, kaaliumi ja vesinikkarbonaatide kaod on minimaalsed ning seega happe/aluse tasakaalu häired vähesed.

Amiloriidvesinikkloriid on vähese natriureetilise, diureetilise ja antihüpertensiivse toimega kaaliumisäästev ravim. Seda kasutatakse põhiliselt haigetel, kellel diureetiline ravi võib põhjustada suurt kaaliumi kadu.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete alusel on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, kus oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontrollisikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguannuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% CI: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% CI: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi puhul täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus näidati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidi ekspositsiooni vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontrollisikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% CI: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete

annuste kasutamisel (~25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4)

5.2 Farmakokineetilised omadused

MODURETIC'u diureetiline toime saabub 2 tunni jooksul ja kestab umbes 24 tundi.

Hüdroklorotiasiidi suu kaudu manustamisel saabub toime 2 tunni ja toimemaksimum 4 tunni jooksul. Diureetiline toime kestab 6...12 tundi. Hüdroklorotiasiid ei mõjuta normaalset vererõhku.

Suu kaudu manustamisel saabub amiloriidvesinikkloriidi toime tavaliselt 2 tunni jooksul. Toime elektrolüütide eritumisele on kõige tugevam 6...10 tunni pärast ja kestab 24 tundi. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 3...4 tunni jooksul, poolväärtusaeg on 6...9 tundi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoos
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Maisitärklis
Preželatiniseeritud tärklis
Kollane värvaine (FD&C #6)
Guaarakummi
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 tabletti pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Sharp & Dohme OÜ
A. H. Tammsaare tee 47
11316 Tallinn
Eesti Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

089694

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.12.1994

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.11.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2019