

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uldiulan, 12,5 mg, tabletki
Uldiulan, 25 mg, tabletki
Uldiulan, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Uldiulan, 12,5 mg: Każda tabletki zawiera 12,5 mg chlortalidonu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 39,09 mg laktozy jednowodnej.

Uldiulan, 25 mg: Każda tabletki zawiera 25 mg chlortalidonu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 78,18 mg laktozy jednowodnej.

Uldiulan, 50 mg: Każda tabletki zawiera 50 mg chlortalidonu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 156,36 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

12,5 mg: Białe, okrągłe i wypukłe tabletki (5,0 mm $\pm$ 0,2 mm) bez linii podziału.
25 mg: tabletki jasnoróżowe do czerwonych, okrągłe i wypukłe (7,0 mm $\pm$ 0,2 mm) bez linii podziału.
50 mg: Tabletki żółte, okrągłe i wypukłe (9,0 mm $\pm$ 0,2 mm) bez linii podziału.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie obrzęków pochodzenia sercowego, wątrobowego i nerkowego.
Nadciśnienie tętnicze.
Niewydolność serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków moczopędnych, dawkowanie chlortalidonu należy rozpocząć od najmniejszej skutecznej dawki. Dawkę tę należy dostosowywać zgodnie z indywidualną odpowiedzią pacjenta w celu uzyskania maksymalnych korzyści terapeutycznych, minimalizując działania niepożądane. Szczególnie ostrożne dawkowanie jest wskazane u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub stwardnieniem mózgowym, a także w stanie po zawale mięśnia sercowego lub udaru mózgowego.

Obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania:

Dorośli

Obrzęk pochodzenia sercowego, wątrobowego i nerkowego

Zalecana dawka początkowa wynosi od 25 do 50 mg/dobę, w ciężkich przypadkach może być zwiększona do 100 do 200 mg/dobę. Dawka w przypadku obrzęku pochodzenia nerkowego nie powinna być większa niż 50 mg na dobę.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca jest najmniejszą skuteczną dawką, np. 25 do 50 mg/dobę.

Nadciśnienie tętnicze

Dawka początkowa:

12,5 -50 mg chlortalidonu na dobę.

Dawka podtrzymująca:

12,5 – 25 mg chlortalidonu na dobę.

Dawkę początkową należy zmniejszać indywidualnie.

Dla danej dawki pełne działanie osiąga się po 3-4 tygodniach. Jeśli obniżenie ciśnienia krwi okaże się niewystarczające po podaniu dawki 25 lub 50 mg na dobę, zaleca się jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak beta-adrenolityki, rezerpina i inhibitory ACE (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 mL/min i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy 1,1-1,8 mg/100 mL) dawkę należy dostosować do wymagań terapeutycznych i tolerancji pacjenta (patrz punkt 4.4)).

Diuretyki tiazydowe i analogi tiazydów, w tym chlortalidon, tracą działanie moczopędne w przypadkach ciężkich zaburzeń czynności nerek, co oznacza klirens kreatyniny < 30 mL/min i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy > 1,8 mg/100 mL (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, produkt leczniczy Uldiulan należy dawkować zgodnie z obowiązującymi ograniczeniami. Produktu leczniczego Uldiulan nie należy przyjmować w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności serca

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca może się zdarzyć, że chlortalidon praktycznie nie jest już wchłaniany.

Dzieci

Ponieważ nie są dostępne odpowiednie dane terapeutyczne dotyczące stosowania u dzieci, chlortalidonu nie należy podawać dzieciom.

Sposób podawania

Lek należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody).

W przypadku pojedynczej dawki tabletkę należy przyjmować rano ze śniadaniem. W przypadku podawania dwa razy na dobę tabletki należy przyjmować dodatkowo z wieczornym posiłkiem.

Zwiększenie dawki nie powinno być brane pod uwagę po upływie 2-3 tygodni.

Lekarz zdecyduje o czasie trwania leczenia.

Po długotrwałym leczeniu produktem leczniczym Uldiulan nie należy przerywać leczenia od razu, ale odstawiać lek powoli.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na chlortalidon i inne tiazydy lub pochodne sulfonamidu (reakcje krzyżowe);

Zaleca się ostrożność pacjentom z astmą oskrzelową lub nadwrażliwością na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

- bezmocz (wytwarzanie moczu poniżej 100 mg/24 godziny)
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (z silnie ograniczonym wytwarzaniem moczu; klirens kreatyniny < 30 mL/min i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy > 1,8 mg/100 mL)
- kłębuszkowe zapalenie nerek
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stan przedśpiączkowy i śpiączka wątrobowa)
- hiperkalcemia
- oporna na leczenie hipokaliemia lub sytuacje związane ze zwiększoną utratą potasu,
- ciężka hiponatremia
- objawowa hiperurykemia
- nadciśnienie tętnicze w czasie ciąży

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność wątroby

Podczas stosowania produktu leczniczego Uldiulan należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w równowadze płynów i elektrolitów spowodowane diuretykami tiazydowymi mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej, szczególnie u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 4.3).

Wysięk naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta:

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu i zazwyczaj pojawiają się w ciągu kilku godzin do tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym leczeniem jest jak najszybsze przerwanie przyjmowania leku. Konieczne może być rozważenie natychmiastowego leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego, jeżeli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą należeć: alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej:

Podczas leczenia tiazydem należy regularnie oznaczać elektrolity w surowicy (zwłaszcza potas, sód i wapń).

Monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy jest szczególnie wskazane u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z wodobrzuszem spowodowanym marskością wątroby i pacjentów z obrzękiem nerek. W takich warunkach chlortalidon powinien być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem i tylko u pacjentów z prawidłowym stężeniem potasu bez objawów odwodnienia.

Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym chlortalidonem, wiązało się z zaburzeniami równowagi płynów i elektrolitów, takimi jak hipokaliemia, hiponatremia i alkaloza hipochloremiczna. Objawy zaburzenia równowagi płynów lub elektrolitów to: suchość w jamie ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, ból lub skurcze mięśni, osłabienie mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, tachykardia i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty.

Hipokaliemia może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca oraz nadmierną reakcję ze strony serca na toksyczne działanie glikozydów nasercowych. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów ze zwiększoną diurezą, u pacjentów bez odpowiedniego doustnego spożycia elektrolitów oraz u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami, hormonem adrenokortykotropowym (ACTH), glikozydami nasercowymi lub środkami przeczyszczającymi (patrz punkt 4.5). Pacjentów tych należy szczególnie uważnie obserwować.

Podobnie jak wszystkie diuretyki tiazydowe, zwiększone wydalenie potasu z moczem wywołane przez chlortalidon jest zależne od dawki i jest zróżnicowane osobniczo. Po podaniu dawki 25 mg/dobę

zmniejszenie stężenia potasu w surowicy wynosi średnio 0,5 mmol/l. Podczas długotrwałego leczenia stężenie potasu w surowicy należy kontrolować na początku leczenia i 3-4 tygodnie później. Po tym okresie, i jeśli równowaga potasowa nie jest zaburzona przez dodatkowe czynniki (np. wymioty, biegunka, zmiany czynności nerek itp.), stężenie potasu w surowicy można regularnie określać co 4-6 miesięcy.

W razie konieczności produkt leczniczy Uldiulan można podawać jednocześnie z doustnymi lekami uzupełniającymi stężenie potasu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (np. triamteren). W przypadku leczenia skojarzonego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy. Jeżeli hipokaliemią towarzyszą objawy kliniczne (np. osłabienie siły mięśniowej, niedowład i zmiany w zapisie EKG), Uldiulan należy odstawić.

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorami ACE należy unikać leczenia skojarzonego produktem leczniczym Uldiulan z solami potasu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, chyba że jest to absolutnie konieczne.

Hiponatremia z rozcieńczenia może pojawić się u pacjentów z obrzękami w czasie upałów. Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i nie wymaga leczenia. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znacząca hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed badaniem czynności przytarczyc.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem. Może to prowadzić do hipomagnezмии.

Efekty metaboliczne i endokrynologiczne:

Szczególnie uważnie należy monitorować pacjentów z cukrzycą lub dną moczanową.

Terapia tiazydami może mieć wpływ na tolerancję glukozy. U pacjentów z jawną cukrzycą sytuacja metaboliczna może ulec pogorszeniu, dlatego może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków obniżających stężenie glukozy we krwi. Podczas terapii tiazydami może ujawnić się utajona cukrzyca.

Chlortalidon może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy, ale napady dny moczanowej są rzadkie podczas długotrwałego leczenia.

Zgłaszano niewielkie i częściowo przemijające zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, lipoprotein o małej gęstości (LDL) lub triglicerydów u pacjentów w czasie długotrwałego leczenia tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi.

Niewydolność nerek:

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Uldiulan u pacjentów z chorobą nerek.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-60 mL/min i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy 1,1-1,8 mg/100 mL) dawkowanie należy dostosować do wymagań terapeutycznych i tolerancji pacjenta (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy > 1,8 mg/100 mL) diuretyki tiazydowe i leki tiazydopodobne, w tym chlortalidon, tracą działanie moczopędne (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z chorobą nerek tiazydy mogą powodować azotemię. Skumulowane działanie leku może wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jeżeli niewydolność nerek, charakteryzująca się wzrostem całkowitej zawartości azotu we krwi bez azotu białkowego postępuje, należy podjąć przełomową decyzję, czy kontynuować leczenie. Należy rozważyć przerwanie leczenia moczopędnego.

Długotrwałe nadużywanie leków moczopędnych może prowadzić do rzekomego zespołu Barttera z obrzękiem. Obrzęk jest wynikiem wzrostu stężenia reniny z konsekwencją wtórnego hiperaldosteronizmu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II jest nasilane przez środki zwiększające aktywność reniny w osoczu (leki moczopędne). Zaleca się przerwanie leczenia moczopędnego na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE, w celu zminimalizowania możliwości wystąpienia niedociśnienia tętniczego na początku leczenia.

Zaburzenia czynności serca

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (wyraźny obrzęk) może się zdarzyć, że chlortalidon praktycznie nie jest już wchłaniany.

Inne skutki

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić u pacjentów z alergiami (lub bez alergii) lub astmą oskrzelową w wywiadzie.

Zalecenia specjalne

Podczas stosowania produktu leczniczego Uldiulan należy regularnie sprawdzać stężenie elektrolitów w surowicy (zwłaszcza jonów potasu, sodu i wapnia), kreatyniny i mocznika, lipidów w surowicy (cholesterol i triglicerydy), kwasu moczowego i glukozy we krwi.

Podczas leczenia produktem leczniczym Uldiulan pacjenci powinni przyjmować wystarczającą objętość płynów i, ze względu na zwiększone straty potasu, spożywać pokarmy bogate w potas (banany, warzywa, orzechy).

Leczenie wysokiego ciśnienia krwi za pomocą produktu leczniczego Uldiulan wymaga regularnego nadzoru medycznego.

Stosowanie produktu leczniczego Uldiulan należy przerwać w następujących przypadkach:

- oporne na terapię zaburzenia równowagi elektrolitowej
- reakcje nadwrażliwości
- ciężkie dolegliwości żołądkowo-jelitowe
- zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego
- zapalenie trzustki
- zmiany w morfologii krwi (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość)
- ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego
- występowanie zapalenia naczyń
- nasilenie istniejącej krótkowzroczności
- stężenie kreatyniny w surowicy > 1,8 mg/100 mL lub klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min.

Skutki niewłaściwego wykorzystania do celów dopingowych

Stosowanie produktu leczniczego Uldiulan może prowadzić do pozytywnych wyników testów antydopingowych. Nie można przewidzieć konsekwencji zdrowotnych stosowania produktu leczniczego Uldiulan jako środka dopingującego, nie można wykluczyć poważnego zagrożenia dla zdrowia.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Uldiulan zawiera laktozę.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Uldiulan zawiera sól.

Uldiulan zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podawanie chlortalidonu może wpływać na działanie następujących produktów leczniczych lub substancji:

Skojarzenia niezalecane:

Lit:

Jednoczesne podawanie chlortalidonu z litem może prowadzić do zwiększenia działania kardio- i neurotoksycznego litu wskutek zmniejszonego wydalania litu. Jeśli podawanie leków moczopędnych jest nieuniknione, konieczne jest bardzo dokładne kontrolowanie stężenia litu we krwi i dostosowanie dawki. W przypadkach, gdy lit indukuje wielomocz, leki moczopędne mogą wywierać paradoksalne działanie antydiuretyczne.

Skojarzenia, które należy stosować ostrożnie:

Substancje, które mogą wywołać "torsade de pointes":

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol)
- specyficzne leki przeciwpsychotyczne: fenotiazyny (np. chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (np. amisulpiryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (np. drosperydol, haloperydol)
- inne: beprydyl, cyzapryd, difemanyl, erytromycyna podawana *iv.*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscyna, winkamina podawana *iv.*

Jeśli powyższe produkty lecznicze są podawane w tym samym czasie co Uldiulan, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju arytmii komorowych, zwłaszcza *torsade de pointes*, szczególnie przy hipokaliemii. Stężenie potasu w surowicy musi zostać określone i, jeśli to konieczne, skorygowane przed rozpoczęciem stosowania tego skojarzenia. Badania stężenia elektrolitów osocza i kontrola EKG muszą być przeprowadzane regularnie. Najlepiej stosować substancje, które nie powodują *torsade de pointes* przy hipokaliemii.

Inne leki moczopędne, inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE, leki rozszerzające naczynia krwionośne, metyldopa, guanetydyna), azotany, barbiturany, fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, alkohol

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Uldiulan może być nasilone w razie stosowania wyżej wymienionych produktów leczniczych lub spożywania alkoholu. Na początku leczenia istnieje ryzyko dużego spadku ciśnienia krwi i pogorszenia czynności nerek. Dlatego leczenie moczopędne należy przerwać na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia niedociśnienia tętniczego na początku leczenia.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna, kwas acetylosalicylowy), w tym inhibitory COX-2, salicylany

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna, kwas acetylosalicylowy), w tym inhibitory COX-2, salicylany mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe i moczopędne działanie chlortalidonu. W przypadku przyjmowania dużych dawek salicylanów może się nasilić toksyczne działanie salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

U pacjentów, u których wystąpi hipowolemia podczas leczenia produktem Uldiulan, jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do ostrej niewydolności nerek.

Diuretyki moczopędne potasu (np. furosemid), glikokortykosteroidy, ACTH, karbenoksolon, penicylina G, salicylany, stymulujące środki przeczyszczające, amfoterycyna B (stosowana pozajelitowo)

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Uldiulan i powyższych leków może prowadzić do zaburzeń równowagi elektrolitowej, w szczególności do zwiększonych strat potasu. Jest to szczególnie ważne podczas leczenia glikozydami nasercowymi. Stężenie potasu w osoczu musi być bardzo dokładnie monitorowane i, jeśli to konieczne, korygowane.

Glikozydy nasercowe (np. naparstnicy)

W przypadku jednoczesnego leczenia glikozydami nasercowymi należy zwrócić uwagę, że jeśli podczas leczenia chlortalidonem rozwinię się hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia, zwiększa się wrażliwość mięśnia sercowego na glikozydy nasercowe, a działania niepożądane glikozydów nasercowych są odpowiednio zwiększone. Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołane tiazydami mogą sprzyjać występowaniu arytmii serca wywołanej glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Następujące skojarzenia mogą wywoływać interakcje

Insulina, doustne leki przeciwcukrzycowe, leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego, sympatykomimetyki (noradrenalina[norepinefryna], adrenalina [epinefryna])

Działanie powyższych produktów leczniczych może być osłabione w przypadku jednoczesnego stosowania chlortalidonu.

Może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych ze względu na ryzyko zmniejszenia działania hipoglikemizującego. Zmniejszenie to jest spowodowane możliwym zmniejszeniem uwalniania insuliny przez trzustkę z powodu działania hipokaliemicznego.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie (pochodne kurary) (np. chlorowodorek tubokuraryny)

Działanie pochodnych kurary może być nasilone lub wydłużone przez chlortalidon. W przypadku, gdy terapia produktem leczniczym Uldiulan nie może zostać przerwana przed użyciem leków zwiotczających mięśnie typu kurary, anestezjolog musi zostać poinformowany o stosowaniu produktu leczniczego Uldiulan.

Allopuryzol

Chlortalidon może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryzol.

Amantadyna

Chlortalidon może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wywołanych przez amantadynę.

Beta-adrenolityki, diazoksyd

Istnieje zwiększone ryzyko występowania hiperglikemia po jednoczesnym podaniu chlortalidonu i beta-adrenolityków lub diazoksydu.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, fluorouracyl, metotreksat)

Chlortalidon może zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, fluorouracylu, metotreksatu). Jednoczesne podawanie leków cytotoksycznych może nasilać ich toksyczne działanie na szpik kostny (zwłaszcza granulocytopenię).

Sole wapnia i witamina D

Jednoczesne podawanie chlortalidonu z witaminą D lub solami wapnia nasila wzrost stężenia wapnia w surowicy z powodu hamowania wydalania z moczem.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Biodostępność diuretyków typu tiazydowego może być zwiększona przez leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden), najwyraźniej z powodu zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego i szybkości opróżniania żołądka.

Żywyce jonowymienne (np. kolestyramina, kolestypol)

Jednoczesne podawanie kolestyraminy lub kolestypolu zmniejsza wchłanianie chlortalidonu. Produkt leczniczy Uldiulan należy zatem przyjmować co najmniej 1 godzinę przed lub 4-6 godzin po podaniu tych leków.

Cyklosporyna

Leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny moczanowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Chlortalidon jest przeciwwskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w czasie ciąży.

Produkt leczniczy Uldiulan, podobnie jak inne leki moczopędne, może powodować hipoperfuzję łożyska. Tiazydy i pochodne leki moczopędne dostają się do krążenia płodowego i mogą powodować zaburzenia elektrolitowe. Zgłaszano występowanie trombocytopenii noworodków podczas stosowania tiazydów i pochodnych leków moczopędnych.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Chlortalidon przenika do mleka matki. Ze względów bezpieczeństwa należy unikać stosowania chlortalidonu u matek karmiących piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu chlortalidonu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Różnorodne, indywidualne reakcje mogą zmienić możliwość reagowania w taki sposób, że zdolność do aktywnego uczestnictwa w ruchu drogowym, do korzystania z maszyn lub do pracy bez zabezpieczenia może być zagrożona. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji na początku leczenia, po zwiększeniu dawki, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w przypadku zmiany leku lub w skojarzeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	bardzo często ($\geq 1/10$)	często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)		częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, eozynofilia			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia (głównie przy wyższych dawkach), hiperurykemia, może to prowadzić do napadów dny moczanowej u predyspono-	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperglikemia i glikozuria; u pacjentów z ujawnioną cukrzycą może to spowodować zaburzenia stanu metabolicznego, może ujawnić	Hiperkalcemia	Zasadowica hipochloremiczna		

	wanych pacjentów, wzrostu stężenia cholesterolu i triglicerydów	się utajona cukrzyca, wzrost stężenia substancji azotowych (mocznik, kreatynina), szczególnie na początku leczenia; utrata apetytu				
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy, osłabienie	Parestezje			
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia, zmniejszone łzawienie			Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia serca		Niedociśnienie, ortostatyczne zaburzenia regulacji ortostatycznej, kołatanie serca	Arytmia			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Idiosynkrazyczny obrzęk płuc (pochodzenia alergicznego), trudności w oddychaniu		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		Suchość w jamie ustnej, anoreksja, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, ból w górnej części brzucha, skurcz mięśni brzucha zaparcia, biegunka		Zapalenie trzustki		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Cholestaza we-wnątrzwątrobową lub żółtaczką			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczna reakcja skórna, taka jak wysypka, pokrzywka, świąd (swędzenie)	Reakcja nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń pochodzenia alergicznego			
Zaburzenia		Obniżone				

układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		napięcie mięśni szkieletowych, skurcze mięśni				
Zaburzenia nerek i układu moczowego				Alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia erekcji				

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Obraz kliniczny ostrego lub przewlekłego przedawkowania zależy od stopnia utraty płynu i elektrolitów.

Po przedawkowaniu mogą wystąpić następujące objawy: zawroty głowy, osłabienie, nudności, ból mięśni i skurcze mięśni (np. skurcze mięśni nóg), ból głowy, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia regulacji ortostatycznej, zaburzenia elektrolitowe (hipokalemia i (lub) hiponatremia). Odwodnienie i hipowolemia mogą prowadzić do hemokoncentracji, drgawek, senności, letargu, splątania, zapaści krążeniowej i ostrej niewydolności nerek.

Hipokaliemia może prowadzić do zmęczenia, osłabienia mięśni, parestezji, niedowładu, apatii, meteoryzmu i zaparć lub do arytmii serca. Duża utrata potasu może prowadzić do porażennej niedrożności jelit lub zaburzenia świadomości aż do śpiączki hipokaliemicznej.

Środki terapeutyczne po przedawkowaniu

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania leczenie należy natychmiast przerwać. Oprócz ogólnych działań, należy monitorować parametry życiowe i, jeśli to konieczne, korygować w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Jeśli pacjent jest przytomny, należy zastosować płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego.

Wskazane może być dożylne podanie płynu, powtarzalne monitorowanie ciśnienia krwi, równowagi wodno-elektrolitowej oraz funkcji metabolicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki moczopędne. Diuretyki o niskim pułapie, z wyłączeniem tiazydów. Sulfonamidy, leki proste. Kod ATC: C03BA04

Chlortalidon, substancja czynna produktu leczniczego Uldiulan, jest benzotiadiazyno (tiazydo)-podobnym diuretykiem o długim czasie działania.

Chlortalidon wpływa przede wszystkim na wydalanie elektrolitów, wtórnie zwiększa objętość związanej osmotycznie wody w moczu.

Mechanizm działania

Chlortalidon hamuje głównie wchłanianie sodu w dystalnym kanalik nerkowym, dzięki czemu może zostać wydalone maksymalnie około 15% przesączonego kłębuszkowego sodu. Stopień wydalania chlorków odpowiada mniej więcej wydalaniu sodu. Chlortalidon powoduje zwiększenie eliminacji potasu, co jest głównie uwarunkowane wydzielaniem potasu w kanalikach dystalnych i kanalikach zbiorczych nerki (zwiększona wymiana między jonami sodu i potasu).

Duże dawki chlortalidonu zwiększają wydalanie wodorowęglanów ze względu na hamowanie karboanhydrazy, przez co mocz ulega alkalizacji. Kwasica i zasadowica nie wpływają silnie na saluretyczne i moczopędne działanie chlortalidonu.

Zmniejszona eliminacja wapnia przez nerki podczas długotrwałego leczenia chlortalidonem może prowadzić do hiperkalcemii.

Działanie moczopędne pojawia się po 2-3 godzinach, osiąga maksimum po 4-24 godzinach i może utrzymywać się przez 2-3 dni.

Działanie farmakodynamiczne

Diureza indukowana tiazydami początkowo prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, pojemności minutowej serca i ogólnoustrojowego ciśnienia krwi. Możliwa jest aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron. U osób z niedociśnieniem chlortalidon delikatnie obniża ciśnienie krwi. Działanie przeciwnadciśnieniowe chlortalidonu na początku terapii uzyskuje się poprzez zmniejszenie objętości zewnątrzkomórkowej, co skutkuje obniżonym oporem obwodowym. Przy dalszym podawaniu pojemność zewnątrzkomórkowa normalizuje się z utrzymującym się działaniem hipotensyjnym, prawdopodobnie z powodu spadku oporu obwodowego; pojemność minutowa serca powraca do wartości sprzed leczenia, objętość osocza pozostaje nieco zmniejszona, a aktywność reninowa osocza może być podwyższona. Działanie to może być spowodowane obniżonym stężeniem sodu w ścianach naczyń i wynika ze zmniejszonej reaktywności na noradrenalinę.

Przy długotrwałym podawaniu działanie przeciwnadciśnieniowe chlortalidonu jest zależne od dawki od 12,5 do 50 mg/dobę. Zwiększenie dawki powyżej 50 mg zwiększa powikłania metaboliczne i rzadko przynosi korzyści terapeutyczne.

Chlortalidon ma działanie antydiuretyczne u pacjentów z moczówką prostą i wrażliwą na ADH. Mechanizm działania nie został wyjaśniony.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Podobnie jak w przypadku innych leków moczopędnych, gdy chlortalidon jest podawany w monoterapii, kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskuje się u około połowy pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Ogólnie stwierdzono, że pacjenci w podeszłym wieku i rasy czarnej dobrze reagują na leki moczopędne podawane jako terapia podstawowa.

Randomizowane badania kliniczne u osób w podeszłym wieku wykazały, że leczenie nadciśnienia tętniczego lub dominującego nadciśnienia skurczowego u osób starszych małymi dawkami diuretyków tiazydowych, w tym chlortalidonu, zmniejsza zachorowalność i śmiertelność na skutek udaru naczyń

mózgowych (udar), chorób wieńcowych oraz zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Chlortalidon jest nieskuteczny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy > 1,8 mg/100 mL).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie chlortalidonu jest stosunkowo wolne (t_{50} resorpcji po 2,6 godz.). Biodostępność dawki doustnej 50 mg chlortalidonu wynosi około 64%, maksymalne stężenie we krwi osiągane jest po 8 do 12 godzinach. Dla dawek 25 i 50 mg wartości C_{max} wynoszą odpowiednio średnio 1,5 µg/mL (4,4 µmol/L) i 3,2 µg/mL (9,4 µmol/L). W przypadku dawek do 100 mg występuje proporcjonalny wzrost AUC. Przy powtarzanych dawkach dobowych 50 mg, średnie stężenie w stanie stacjonarnym we krwi wynoszące 7,2 µg/mL (21,2 µmol/L), mierzone pod koniec 24-godzinnego odstępu między dawkami, jest osiągane po 1 do 2 tygodni.

Dystrybucja

Wiązanie chlortalidonu z białkami osocza wynosi około 75%, objętość dystrybucji 41/kg. Ze względu na znaczną kumulację w erytrocytach i wiązanie z białkami osocza, tylko niewielka część chlortalidonu jest wolna.

Chlortalidon przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka matki.

Metabolizm

W ciągu 120 godzin około 70% dawki jest wydalane z moczem i kałem, głównie w postaci niezmienionej. Metabolizm i wydalanie przez wątrobę do żółci stanowią drugorzędną drogę eliminacji.

Eliminacja

Chlortalidon jest eliminowany z krwi i osocza z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym średnio 50 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się po długotrwałym podawaniu. Większa część wchłoniętej dawki chlortalidonu jest wydalana przez nerki ze średnim klirensiem 60 mL/min.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku eliminacja chlortalidonu jest wolniejsza niż u zdrowych młodych dorosłych, chociaż wchłanianie jest takie samo. Dlatego wskazana jest bardzo dokładna obserwacja lekarska podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność reprodukcyjna

Badania teratogenności przeprowadzone na myszach, szczurach, chomikach i królikach nie wykazały możliwego działania teratogennego.

Rakotwórczość i mutagenność

Chlortalidon indukuje aberracje chromosomowe *in vitro* w komórkach ssaków. Eksperymenty *in vivo* na myszach nie wykazały takiego działania na szpik kostny i hepatocyty. Znaczenie pozytywnych wyników badań *in vitro* nie zostało wystarczająco wyjaśnione. Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości chlortalidonu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki 12,5 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Powidon (K-30)
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian

Tabletki 25 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Powidon (K-30)
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Magnezu stearynian

Tabletki 50 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Powidon (K-30)
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry z folii PVC/PVdC/aluminium w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy Uldiulan jest dostępny w blisterach po 10, 20, 30, 50, 60 i 100 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Uldiulan, 12,5 mg, tabletki	pozwolenie nr
Uldiulan, 25 mg, tabletki	pozwolenie nr
Uldiulan, 50 mg, tabletki	pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**