

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Uldiulan 12,5 mg tablety

Uldiulan 25 mg tablety

Uldiulan 50 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Uldiulan 12,5 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 12,5 mg chlortalidonu.  
Pomocné látky se známým účinkem: 39,09 mg monohydrátu laktosy.

Uldiulan 25 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 25 mg chlortalidonu.  
Pomocné látky se známým účinkem: 78,18 mg monohydrátu laktosy.

Uldiulan 50 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 50 mg chlortalidonu.  
Pomocné látky se známým účinkem: 156,36 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

*12,5 mg tablety:* Bílé, kulaté konvexní tablety (5,0 mm ± 0,2 mm) bez půlicí rýhy.

*25 mg tablety:* Světle růžové až červené, kulaté konvexní tablety (7,0 mm ± 0,2 mm) bez půlicí rýhy.

*50 mg tablety:* Žluté, kulaté konvexní tablety (9,0 mm ± 0,2 mm) bez půlicí rýhy.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba srdečního, jaterního a renálního edému.

Hypertenze

Manifestující srdeční selhání

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Jako u ostatních diuretik a dávkování chlortalidonu zahajuje nejnižší účinnou dávkou. Tato dávka má být titrována podle individuální odpovědi pacienta, aby se dosáhlo maximálního terapeutického přínosu a minimalizovaly se vedlejší účinky. Zvláštní opatnosti při dávkování se doporučuje u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo mozkovou sklerózou, stejně jako po infarktu myokardu nebo apoplexií.

Platí následující doporučení pro dávkování:

*Dospělí*

*Srdeční, jaterní a renální edém, srdeční selhání*

Doporučená počáteční dávka je 25 až 50 mg/den, v závažných případech může být zvýšena až na 100 až 200 mg/den. Dávka pro renální edém by neměla překročit 50 mg denně.

Obvyklá udržovací dávka je nejnižší účinná dávka, např. 25 až 50 mg/den denně.

Hypertenze

Úvodní dávka:

12,5 -50 mg chlortalidonu denně.

Udržovací dávka:

12,5 – 25 mg chlortalidonu denně.

Počáteční dávka by měla být snížena individuálně.

Pro danou dávku je plný účinek dosažen po 3-4 týdnech. Pokud se pokles krevního tlaku ukáže jako nedostatečný při dávce 25 nebo 50 mg/den, doporučuje se kombinovaná léčba antihypertenzivy, jako jsou beta-blokátory, ersepin a ACE inhibitory (viz bod 4.4):

*Starší pacienti (> 65 let) a pacienti s poruchou funkce ledvin*

U starších pacientů a/nebo pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min a/nebo sérovým kreatininem 1,1-1,8 mg/ 100 ml) má být dávka upravena podle terapeutických požadavků a snášenlivosti pacienta (viz bod 4.4).

Thiazidová diuretika a analogy thiazidu včetně chlortalidonu ztrácejí svůj diuretický účinek v případech těžké poruchy funkce ledvin, což znamená clearance kreatininu < 30 ml/min a/nebo sérový kreatinin > 1,8 mg/100 ml (viz bod 4.3).

*Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s dysfunkcí jater má být přípravek Uldiulan dávkován podle omezení. Uldiulan nesmí být užíván v případě závažné jaterní dysfunkce (viz bod 4.3).

*Pacienti s poruchou srdeční funkce*

U těžce kardiálně dekompenzovaných pacientů se může stát, že se chlortalidon prakticky neabsorbuje.

*Pediatrická populace*

Vzhledem k tomu, že adekvátní terapeutické údaje u dětí nejsou k dispozici, chlortalidon se nemá dětem podávat.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je třeba spolknout s dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody). V případě jedné dávky se má tableta užívat ráno se snídaní. Pokud se tablety podávají dvakrát denně, tablety se mají užívat dodatečně s večerí.

Zvýšení dávky nemá být zvažováno po uplynutí 2-3 týdnů.

Váš lékař rozhodne o délce léčby.

Po dlouhodobé léčbě nemá být užívání přípravku Uldiulan přerušeno najednou, ale pomalu vysazeno.

### 4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na chlortalidon a jiné thiazidy nebo deriváty sulfonamidu (zkřížená reakce); opatrnost se doporučuje pacientům s bronchiálním astmatem nebo při hypersenzitivitě na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- anurie (produkce moči pod 100 mg/24 hodin)
- těžká porucha funkce ledvin (se silně omezenou produkcí moči; clearance kreatininu < 30 ml/min a/nebo sérový kreatinin > 1,8 mg/ 100 ml)
- glomerulonefritida
- závažná jaterní dysfunkce (prekoma a kóma hepaticum)
- hyperkalcémie
- refrakterní hypokalemie nebo situace se zvýšenou ztrátou draslíku,
- těžká hyponatrémie
- symptomatická hyperurikémie
- hypertenze během těhotenství

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Nedostatečnost jater

Přípravek Uldiulan má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater, protože malé změny v rovnováze tekutin a elektrolytů v důsledku thiazidových diuretik mohou vyvolat jaterní kóma, zejména u pacientů s jaterní cirhózou (viz bod 4.3).

#### Choroidální výpotek, akutní krátkozrakost a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem:

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidu mohou způsobit idiosynkratickou reakci, která vede k choroidálnímu výpotku s defektem zorného pole, s přechodnou krátkozrakostí a akutním glaukomem s uzavřeným úhlem. Symptomy zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se vyskytují během hodin až týdnů od zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší přerušování užívání léku. Může být nutné zvážit okamžitou lékařskou nebo chirurgickou léčbu, pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovaný. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat anamnézu alergie na sulfonamid nebo penicilin.

#### Poruchy rovnováhy elektrolytů:

Během léčby thiazidem se mají pravidelně stanovovat sérové elektrolyty (zejména draslík, sodík a vápník).

Monitorování sérových elektrolytů je zvláště indikováno u starších pacientů, u pacientů s ascitem způsobeným cirhózou jater a u pacientů s renálním edémem. Za takových podmínek má být chlortalidon podáván pouze pod pečlivým dohledem a pouze u pacientů s normálními hladinami draslíku bez známek ztráty objemu.

Léčba thiazidovými diuretiky, včetně chlortalidonu, byla spojena s poruchami rovnováhy tekutin a elektrolytů, jako je hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza. Poruchu rovnováhy tekutin nebo elektrolytů může naznačovat sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, bolest svalů nebo křeče, svalová slabost, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální potíže, jako je nauzea a zvracení.

Hypokalémie může senzibilizovat srdce a zvýšit jeho reakci na toxické účinky srdečních glykosidů. Riziko hypokalémie je největší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů se zvýšenou diurézou, u pacientů

bez adekvátního perorálního příjmu elektrolytů a u pacientů současně léčených kortikosteroidy, ACTH, srdečními glykosidy nebo laxativy (viz bod 4.5). Tyto pacienty je třeba sledovat obzvláště pečlivě.

Stejně jako u všech thiazidových diuretik je kaliuréza vyvolaná chlortalidonem závislá na dávce a její stupeň se individuálně liší. Při dávce 25 mg/den činí snížení sérových koncentrací draslíku v průměru 0,5 mmol/l. Během trvalé léčby by měly být hladiny draslíku v séru sledovány na začátku léčby a o 3-4 týdny později. Po uplynutí této doby a pokud není hladina draslíku narušena dalšími faktory (např. zvracení, průjem, změny funkce ledvin atd.), může být hladina draslíku v séru pravidelně stanovena každých 4-6 měsíců.

V případě potřeby může být Uldiulan kombinován s perorálními doplňky draslíku nebo s draslík šetřícím diuretikem (např. triamterenem). V případě kombinované léčby je třeba sledovat hladiny draslíku v séru. Pokud je hypokalémie doprovázena klinickými příznaky (např. svalová slabost, paréza a změna EKG), má být léčba přípravkem Uldiulan ukončena.

U pacientů, kteří jsou současně léčení ACE inhibitory, je třeba se vyvarovat kombinované léčby přípravkem Uldiulan a přípravky obsahujícím draslík nebo draslík šetřícími diuretiky, pokud to není naprosto nezbytné.

Diluční hyponatrémie se může objevit u edematózních pacientů v horkém počasí. Nedostatek chloridů je obecně mírný a nevyžaduje léčbu. Thiazidy mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobovat přechodné a mírné zvýšení sérového kalcia bez známých poruch metabolismu vápníku. Významná hyperkalcémie může být známkou skryté hyperparatyreózy. Thiazidy mají být vysazeny před testováním funkce příštítných tělísek.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčičku močí. To může vést k hypomagnezémii.

#### Metabolické a endokrinní účinky:

Pacienti s diabetes mellitus nebo dnou je třeba sledovat obzvláště pečlivě.

Léčba thiazidem může mít vliv na glukózovou toleranci. U pacientů s manifestním diabetes mellitus se metabolická situace může zhoršit, takže může být nutná úprava dávky inzulínu nebo perorálních látek snižujících hladinu cukru v krvi. Během léčby thiazidem se může manifestovat latentní diabetes mellitus.

Chlortalidon může zvýšit hladinu kyseliny močové v séru, ale záchvaty dny jsou během dlouhodobé léčby nejsou časté.

U pacientů dlouhodobě léčených thiazidy a diuretiky podobnými thiazidům bylo hlášeno minimální a částečně reverzibilní zvýšení plazmatických koncentrací celkového cholesterolu, lipoproteinového cholesterolu s nízkou hustotou nebo triglyceridů.

#### Renální insuficience:

Přípravek Uldiulan by měl být používán s opatrností u pacientů s onemocněním ledvin.

U pacientů s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 30-60 ml/min a/nebo sérový kreatinin 1,1-1,8 mg/100 ml) má být dávka upravena podle terapeutických požadavků a snášenlivosti (viz bod 4.2).

U pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu pod 30 ml/min a/nebo sérový kreatinin > 1,8 mg/100 ml) ztrácejí thiazidová diuretika a analogy thiazidu včetně chlorotalidonu svůj diuretický účinek (viz bod 4.3).

U pacientů s onemocněním ledvin mohou thiazidy způsobit azotémii. Kumulativní účinky léku se mohou objevit u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pokud dojde k progresi selhávání ledvin, které se vyznačuje zvýšením celkového obsahu dusíku v krvi bez proteinového dusíku, musí být učiněno kritické rozhodnutí, zda pokračovat v léčbě. Je třeba zvážit přerušeni léčby diuretiky.

Chronické zneužívání diuretik může mít za následek pseudo-Bartterův syndrom se vznikem edému. Edém je projevem zvýšení reninu s důsledkem sekundárního hyperaldosteronismu.

Antihypertenzní účinek ACE inhibitorů nebo blokátorů receptoru angiotenzinu II je potencován látkami, které zvyšují aktivitu reninu v plazmě (diuretika). Doporučuje se přerušit léčbu diuretiky 2 až 3 dny před zahájením léčby inhibitory ACE, aby se minimalizovala možnost hypotenze na začátku léčby.

#### Porucha srdeční funkce

U těžce kardiálně dekompenzovaných pacientů (výrazný edém) se může stát, že chlortalidon již prakticky není absorbován.

#### Další účinky

Hypersenzitivní reakce se mohou objevit u pacientů s alergiemi nebo bronchiálním astmatem v anamnéze nebo bez nich.

#### Zvláštní pokyny

Během léčby přípravkem Uldiulan mají být pravidelně kontrolovány sérové elektrolyty (zejména ionty draslíku, sodíku a vápníku), kreatinin a močovina, sérové lipidy (cholesterol a triglyceridy), kyselina močová a hladina cukru v krvi.

Během léčby přípravkem Uldiulan je třeba u pacientů zajistit dostatečný příjem tekutin a kvůli zvýšeným ztrátám draslíku jíst potraviny bohaté na draslík (banány, zelenina, ořechy).

Léčba vysokého krevního tlaku přípravkem Uldiulan vyžaduje pravidelné lékařské sledování.

#### **Léčba přípravkem Uldiulan má být přerušena při**

- narušení rovnováhy elektrolytů nereagující na léčbu
- hypersenzitivní reakci
- závažných gastrointestinálních potíží
- poruchách centrálního nervového systému
- pankreatitidě
- změnách tvorby krve (anémie, leukopenie, trombocytopenie)
- akutní cholecystitidě
- výskytu vaskulitidy
- zhoršení stávající krátkozrakosti
- hladině kreatininu v séru > 1,8 mg/100 ml nebo clearance kreatininu pod 30 ml/min

#### Zneužití pro dopingové účely

Použití přípravku Uldiulan může vést k pozitivním výsledkům v dopingových testech. Zdravotní důsledky používání přípravku Uldiulan jako doping nelze předvídat, nelze vyloučit vážná zdravotní rizika.

#### Pomocné látky

##### **Přípravek Uldiulan obsahuje laktosu.**

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **Přípravek Uldiulan obsahuje sodík.**

Přípravek Uldiulan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Podávání chlortalidonu může ovlivnit působení následujících léčivých přípravků nebo látek:

### **Nedoporučené kombinace:**

#### *Lithium:*

Současné podávání chlortalidonu s lithiem může vést díky sníženému vylučování lithia ke zvýšení kardioneurotoxických účinků lithia. Pokud je podávání diuretik nevyhnutelné, je nutné pečlivé sledování hladiny lithia v krvi a úprava dávkování. V případech, kdy lithium indukuje polyurii, mohou diuretika mít paradoxní antidiuretický účinek.

### **Kombinace, které je třeba používat s opatrností:**

#### *Látky, které mohou vyvolat "torsade de pointes":*

- antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol)
- specifická antipsychotika: fenothiaziny (např. chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), benzamidy (např. amisulpirid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenony (např. drospéridol, haloperidol)
- ostatní: bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vinkamin i.v.

Pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány současně s přípravkem Uldiulan, existuje zvýšené riziko vzniku komorových arytmií, zejména torsades de pointes, zejména při hypokalémii. Před zahájením této kombinace musí být stanovena hladina draslíku v séru a v případě potřeby korigována. Plazmové elektrolyty a monitorování EKG musí být prováděny pravidelně. Přednostně by se měly používat látky, které nezpůsobují torsade de pointes v přítomnosti hypokalémie.

#### *Jiná diuretika, jiná antihypertenziva (např. blokátory beta receptorů, antagonisté vápníku, ACE inhibitory, vazodilatátory, methyl dopa, guanetidin), dusičnany, barbituráty, fenothiaziny, tricyklická antidepresiva, alkohol*

Antihypertenzní účinek přípravku Uldiulan může být zesílen těmito léčivými přípravky nebo příjmem alkoholu. Na začátku léčby existuje riziko masivního poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin. Léčba diuretiky by proto měla být přerušena 2-3 dny před zahájením léčby inhibitorem ACE, aby se snížila možnost hypotenze na začátku léčby.

#### *Nesteroidní antiflogistika (např. indometacin, kyselina acetylsalicylová) včetně inhibitorů COX-2, salicylát*

Nesteroidní antiflogistika (např. indometacin, kyselina acetylsalicylová) včetně inhibitorů COX-2, salicyláty mohou snížit antihypertenzní a diuretické účinky chlortalidonu. Pokud jsou užívány vysoké dávky salicylátů, mohou být toxické účinky salicylátů na centrální nervový systém zesíleny.

U pacientů, u kterých se během léčby přípravkem Uldiulan vyvine hypovolémie, může současné podávání nesteroidních antiflogik vést k akutnímu selhání ledvin.

*Kalium nešetřící diuretika (např. furosemid), glukokortikoidy, ACTH, karbenoxolon, penicilin G, salicyláty, stimulační laxativa, amfotericin B (parenterální)*

Současné užívání přípravku Uldiulan a těchto léků může vést k poruchám rovnováhy elektrolytů, zejména ke zvýšeným ztrátám draslíku. To je zvláště důležité při léčbě srdečními glykosidy. Plazmatická hladina draslíku musí být pečlivě sledována a v případě potřeby korigována.

*Srdeční glykosidy (např. digitalis)*

V případě současné léčby srdečními glykosidy je třeba poznamenat, že pokud se během léčby chlortalidonem vyvine hypokalémie a/nebo hypomagnesemie, zvýší se citlivost myokardu na srdeční glykosidy a odpovídajícím způsobem se zvýší účinky a vedlejší účinky srdečních glykosidů. Hypokalémie nebo hypomagnesemie vyvolaná thiazidy může napomáhat výskytu srdečních arytmií vyvolaných digitalisem (viz bod 4.4).

### **Následující kombinace mohou vyvolat interakce**

*Inzulín, perorální antidiabetika, léky snižující kyselinu močovou, sympatomimetika (norepinefrin, epinefrin)*

Účinek těchto léčivých přípravků může být oslaben současným užíváním chlortalidonu.

Může být nezbytné upravit dávku inzulínu a perorálních antidiabetik z důvodu rizika snížení hypoglykemického účinku způsobeného možným snížením uvolňování inzulínu pankreatem v důsledku hypokalemického účinku.

*Nedepolarizující myorelaxancia (deriváty kurare) (např. tubokurarinchlorid)*

Chlortalidon může účinek derivátů kurare zesílit nebo prodloužit. V případě, že přípravek Uldiulan nelze vysadit před použitím myorelaxancií podobných kurare, musí být anesteziolog informován o léčbě přípravkem Uldiulan.

*Alopurinol*

Chlortalidon může zvýšit výskyt hypersenzitivních reakcí na alopurinol.

*Amantadin*

Chlortalidon může zvýšit riziko nežádoucích účinků způsobených amantadinem.

*Blokátory beta-receptorů, diazoxid*

Existuje zvýšené riziko výskytu hyperglykémie při souběžném podávání chlortalidonu a blokátorů beta-receptorů nebo diazoxidů.

*Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, fluorouracil, methotrexát)*

Chlortalidon může snížit renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosfamid, fluorouracil, methotrexát). Současné podávání cytotoxických látek může zesílit jejich toxický účinek na kostní dřeň (zejména granulocytopenie).

*Soli vápníku a vitamín D*

Současné podávání chlortalidonu s vitamínem D nebo se solemi vápníku potencuje zvýšení hladin vápníku v séru v důsledku inhibice vylučování močí.

*Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden)*

Biologická dostupnost diuretik thiazidového typu může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropinem, biperidenem), zřejmě v důsledku snížení gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

*Aniontoměníčová pryskyřice (např. kolestyramin, kolestipol)*

Současné podávání kolestyraminu nebo kolestipolu snižuje absorpci chlortalidonu. Přípravek Uldiulan se má proto užívat nejméně 1 hodinu před nebo 4-6 hodin po podání těchto léků.

*Cyklosporin*

Souběžná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikémie a komplikací typu dny.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

Chlortalidon je v těhotenství při léčbě hypertenze kontraindikován.

Přípravek Uldiulan, stejně jako ostatní diuretika, může způsobit placentární hypoperfuzi. Thiazidy a související diuretika vstupují do fetálního oběhu a mohou způsobit poruchy elektrolytů. U thiazidů a příbuzných diuretik byla hlášena neonatální trombocytopenie.

Kojení

Chlortalidon přechází do mateřského mléka. Z bezpečnostních důvodů se musí kojící matky chlortalidonu vyvarovat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku chlortalidonu na fertilitu člověka.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Různorodé individuální reakce mohou ovlivnit schopnost reagovat do takové míry, že může být ohrožena schopnost aktivně se účastnit silničního provozu, používat stroje nebo pracovat bez zabezpečení. To platí zejména na začátku léčby, po zvýšení dávky, v kombinaci s jinými antihypertenzivy, při změně medikace nebo v kombinaci s alkoholem.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnosti jsou charakterizovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>MedDRA Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>časté (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>vzácné (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Velmi vzácné (<math>&lt; 1/10000</math>)</b>	<b>Není známo (Četnost nelze z dostupných údajů určit).</b>
--	---	--	---	---	---

Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza, eosinofilie		
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie (zejména při vyšších dávkách), hyperurikémie, která může u predisponovaných pacientů vést k záchvatu dny, zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů	Hyponatrémie, hypomagnezémie, hyperglykémie a glykosurie; u pacientů s manifestním diabetem mellitus může vést ke zhoršení metabolického stavu, může se manifestovat latentní diabetes mellitus, zvýšení dusíkatých látek (urey, kreatininu), zejména na začátku léčby; ztráta apetitu	Hyperkalcémie	Hypochloremická alkalóza	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať, slabost	Parestázie		
Poruchy oka			Poruchy vidění, snížené snížená tvorba slz		Choroidální efuze
Srdeční poruchy		Hypotenze, orthostatické poruchy regulace, palpitace	Srdeční arytmie		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Idiosynkratický plicní edém (alergického původu), dýchací potíže	
Gastrointestinální poruchy		Sucho v ústech, anorexie, gastrointestinální potíže, nausea, zvracení, bolest žaludku, břišní spasmické potíže, zácpa, průjem		Pankreatitida	

Poruchy jater a žlučových cest			Intrahepatální cholestáza nebo žloutenka		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Alergické kožní reakce jako je exantém, urtikarie, pruritus (svědění)	Reakce fotosenzitivity, vaskulitida alergického původu		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Snížené napětí kosterních svalů, svalové křeče			
Poruchy ledvin a močových cest				Alergická intersticiální nefritida	
Poruchy reprodukčního systému a poruchy prsu		Erektivní dysfunkce			

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### *Příznaky předávkování*

Klinický obraz akutního nebo chronického předávkování závisí na rozsahu ztráty tekutin a elektrolytů.

Po předávkování se mohou objevit následující příznaky: závratě, slabost, nauzea, bolest svalů a svalové křeče (např. křeče v nohou), bolest hlavy, tachykardie, hypotenze a ortostatické regulační poruchy, poruchy elektrolytů (hypokalémie a/nebo hyponatémie). Dehydratace a hypovolemie mohou vést ke koncentraci krve, křečím, ospalosti, letargii, zmatenosti, oběhovému kolapsu a akutnímu selhání ledvin.

Hypokalémie může vést k únavě, svalové slabosti, parestézii, paréze, apatii, meteorismu a zácpě nebo k srdečním arytmiím. Těžké ztráty draslíku mohou vést k paralytickému ileu nebo zhoršenému vědomí až k hypokalemickému kómatu.

#### *Terapeutické opatření při předávkování*

Pokud se objeví známky předávkování, musí být léčba okamžitě přerušena. Kromě obecných opatření je třeba monitorovat životně důležité parametry a v případě potřeby je upravit intenzivním lékařským opatřením.

Specifické antidotum není známo.

Pokud je pacient při vědomí, má se provést výplach žaludku a podat aktivní uhlí. Může být indikováno podání intravenózní tekutiny, opakované sledování krevního tlaku, vodní rovnováhy a rovnováhy elektrolytů a metabolických funkcí.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Diuretika. Diuretika horní části distálního tubulu, kromě thiazidů.

Sulfonamidy

ATC kód: C03BA04

Chlortalidon, léčivá látka přípravku Uldiulan je diuretikum příbuzné benzothiadiazinu (thiazidu) s dlouhým trváním účinku.

Chlortalidon působí primárně masivní vylučování elektrolytů, sekundárně zvyšuje hladinu osmoticky vázané vody v moči.

#### Mechanismus účinku

Chlortalidon inhibuje především absorpci sodíku v distálním renálním tubulu, čímž lze vyloučit maximálně 15 % sodíku filtrovaného v glomerulech. Rozsah vylučování chloridu odpovídá více či méně vylučování sodíku. Chlortalidon zvyšuje eliminaci draslíku, která je primárně daná sekrecí draslíku v distálních tubulech a sběrném kanálku ledvin (zvýšená výměna mezi ionty sodíku a draslíku).

Vysoké dávky chlortalidonu zvyšují vylučování hydrogenuhličitanů v důsledku inhibice karboanhydrázy, čímž dochází k alkalizaci moči. Azidóza a alkalóza neovlivňují hlavně saluretický a diuretický účinek chlortalidonu.

Snížená eliminace vápníku ledvinami během dlouhodobé léčby chlortalidonem může vést k hyperkalcémii.

Diuretický účinek nastává po 2-3 hodinách, dosahuje maxima po 4-24 hodinách a může přetrvávat po dobu 2-3 dnů.

#### Farmakodynamický účinek

Thiazidem navozená diuréza zpočátku vede ke snížení objemu plazmy, srdečního výdeje a systémového krevního tlaku. Rennin-angiotensin-aldosteron systém se může případně aktivovat. U hypotenzních jedinců chlortalidon jemně snižuje krevní tlak. Na začátku léčby je antihypertenzní účinek chlortalidonu dosažen snížením extracelulárního objemu a následným snížením periferní rezistence.

Při pokračujícím podávání se extracelulární kapacita normalizuje se zachováním hypotenzního účinku, pravděpodobně v důsledku poklesu periferní rezistence; srdeční výdej se vrací na hodnoty před léčbou, objem plazmy zůstává poněkud snížen a aktivita reninu v plazmě může být zvýšená. Účinek, který může být způsoben následně sníženou hladinou sodíku v cévních stěnách a vyplývá ze snížené odpovědi na norepinefrin.

Při chronickém podávání je antihypertenzní účinek chlortalidonu mezi 12,5 a 50 mg/den závislý na dávce. Zvýšení dávky nad 50 mg zvyšuje metabolické komplikace a zřídka má terapeutický přínos.

Chlortalidon má antidiuretický účinek u pacientů s renálním a ADH-citlivým diabetes insipidus. Mechanismus účinku nebyl objasněn.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Stejně jako u jiných diuretik, pokud je chlortalidon podáván v monoterapii, je kontrola krevního tlaku dosažena přibližně u poloviny pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí. Obecně se zjistilo, že starší a černí pacienti dobře reagují na diuretika podávaná jako primární terapie.

Randomizované klinické studie u starších pacientů prokázaly, že léčba hypertenze nebo převládající systolické hypertenze u starších osob s nízkými dávkami thiazidových diuretik, včetně chlortalidonu, snižuje cerebrovaskulární (cévní mozkovou příhodu), koronární a celkovou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Chlortalidon je neúčinný u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min a/nebo kreatininem v séru > 1,8 mg/100 ml).

## **5.2 Farmakodynamické vlastnosti**

### Absorpce

Absorpce chlortalidonu je relativně pomalá (t<sub>50</sub> resorpce po 2,6 hodině). Biologická dostupnost perorální dávky 50 mg chlortalidonu je přibližně 64 %, přičemž maximálních koncentrací v krvi je dosaženo po 8 až 12 hodinách. U dávek 25 a 50 mg jsou hodnoty C<sub>max</sub> v průměru 1,5 µg/ml (4,4 µmol/l) a 3,2 µg/ml (9,4 µmol/l). U dávek do 100 mg dochází k proporcionalnímu zvýšení AUC. Při opakovaných denních dávkách 50 mg je průměrné koncentrace v rovnovážném stavu v krvi 7,2 µg/ml (21,2 µmol/l), měřeno na konci 24hodinového dávkovacího intervalu, dosaženo po 1 až 2 týdnech.

### Distribuce

Vazba chlortalidonu na plazmatické bílkoviny je asi 75%, distribuční objem je 4 l/kg. Vzhledem k rozsáhlé akumulaci v erythrocytech a vazbě na plazmatické proteiny se pouze malá část chlortalidonu vyskytuje volně.

Chlortalidon prochází placentární bariérou a přechází do mateřského mléka.

### Biotransformace

Během 120 hodin se asi 70% dávky vyloučí močí a stolicí, zejména v nezměněné formě. Metabolismus a jaterní vylučování do žluči představuje menší eliminační cestu.

### Eliminace

Chlortalidon je eliminován z plné krve a plazmy s eliminačním poločasem v průměru 50 hodin.

Eliminační poločas se při dlouhodobém podání nemění. Převážná část absorbované dávky chlortalidonu se vylučuje ledvinami s průměrnou clearance 60 ml/min.

### Starší pacienti

U starších pacientů je eliminace chlortalidonu pomalejší než u zdravých mladých dospělých, i když absorpce je stejná. Proto je při léčbě pacientů v pokročilém věku chlortalidonem indikován pečlivý lékařský dohled.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Reprodukční toxicita

Studie teratogenity u myší, potkanů, křečků a králíků neodhalily žádný teratogenní potenciál.

#### Tumorigenní a mutagenní potenciál

Chlortalidon *in vitro* indukuje chromozomální aberace v buňkách savců. *In-vivo* experimenty na myších neodhalily takové důkazy pro kostní dřev a hepatocyty. Význam pozitivních nálezů *in vitro* není dostatečně objasněn. S chlortalidonem nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie kancerogenity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *12,5 mg tablety:*

Mikrokrytalická celuloza  
Monohydrát laktosy  
Povidon (K-30)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)  
Magnesium-stearát

#### *25 mg tablety:*

Mikrokrytalická celuloza  
Monohydrát laktosy  
Povidon (K-30)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)  
Magnesium-stearát

#### *50 mg tablety:*

Mikrokrytalická celuloza  
Monohydrát laktosy  
Povidon (K-30)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte do 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou baleny v blistru PVC/PVdC//Al.

Přípravek Uliulan je dodáván v balení po 10, 20, 30, 50, 60 a 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502, Lannach, Rakousko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Uldiulan 12,5 mg tablety: 50/270/20-C

Uldiulan 25 mg tablety: 50/271/20-C

Uldiulan 50 mg tablety: 50/272/20-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. 11. 2022

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 11. 2022