

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 1 van 15

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg, tabletten

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 5 mg/50 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg, tabletten

Elke tablet bevat 2,84 mg amiloride hydrochloridedihydraat overeenkomend met 2,5 mg amiloride hydrochloride en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect: Elk tablet bevat 47,285 lactose monohydraat (44,93 mg als lactose).

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 5 mg/50 mg, tabletten

Elke tablet bevat 5,68 mg amiloride hydrochloridedihydraat overeenkomend met 5 mg amiloride hydrochloride en 50 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect: Elk tablet bevat 94,320 lactose monohydraat (89,60 mg als lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg, tabletten

Gebroken witte tot lichtgele, diamantvormige, biconvexe, niet omhulde tabletten met de inscriptie 'AH' '1' aan de ene zijde en een glad oppervlak aan de andere zijde. De tabletgrootte is ongeveer 8 mm x 5 mm.

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 5 mg/50 mg, tabletten

Lichtoranje, diamantvormige, biconvexe, niet omhulde tabletten met de inscriptie 'AH' en '2' gescheiden met een breuklijn aan de ene zijde en een breuklijn aan de andere zijde. De tabletgrootte is ongeveer 10,8 mm x 8 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro kan alleen of in combinatie met andere medicijnen gebruikt worden voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- hypertensie
- Cardiogeen oedeem
- oedeem geassocieerd met levercirrose (inclusief ascites)

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro dat het kaliumbesparende middel, amiloride hydrochloride, bevat, is speciaal bedoeld voor de behandeling van patiënten die lijden aan bovengenoemde aandoeningen, waarbij kaliumdepletie kan worden vermoed of verwacht en bovendien in gevallen waarin het positieve effect op de kaliumbalans bijzonder belangrijk is.

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 2 van 15

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Algemene overwegingen voor dosering

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro is verkrijgbaar in tabletten voor oraal gebruik en in doseringen van 2,5 mg amiloride hydrochloride en 25 mg hydrochloorthiazide & 5 mg amiloride hydrochloride en 50 mg hydrochloorthiazide.

Hypertensie:

De gebruikelijke dosering is eenmaal daags 5 mg/50 mg. Sommige patiënten hebben mogelijk slechts 2,5 mg/25 mg eenmaal daags nodig. Een laag hypotensief effect wordt waargenomen bij dagelijkse doses hoger dan 50 mg hydrochloorthiazide, met uitzondering van de patiënt die een natriumrijk dieet volgt.

Cardiogeen oedeem

De behandeling dient met Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro als 5 mg/50 mg eenmaal daags te worden ingesteld. Deze dosering kan indien nodig vervolgens worden verhoogd, maar mag niet hoger zijn dan 10 mg/100 mg per dag. De optimale dosering wordt bepaald door de diuretische respons en de plasmakaliumspiegel. Zodra geleidelijk een initiële diurese is bereikt, kan worden geprobeerd de dosering te verlagen in stappen voor onderhoudstherapie.

Patiënten met levercirrose met ascites (zie rubriek 4.4)

De therapie dient te worden gestart met een lage dosis Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro (5 mg/50 mg per dag). Indien nodig kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot er een effectieve diurese is. De dosering mag niet hoger zijn dan 10 mg/100 mg per dag.

Onderhoudsdoseringen kunnen lager zijn dan die nodig zijn om diurese op gang te brengen; daarom moet worden geprobeerd de dosering te verlagen, wanneer het gewicht van de patiënt gestabiliseerd is. Geleidelijke vermindering van het gewicht bij cirrotische patiënten is vooral wenselijk ter verkleining van de kans op ongewenste reacties op diuretische therapie.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de behandeling van Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide bij kinderen en jongvolwassenen onder de 18 jaar. Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongvolwassenen (onder de 18 jaar) omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere van sulfonamide afgeleide middelen
- Hyperkaliëmie (plasma'spiegels hoger dan 5,5 mmol/l) (zie rubriek 4.4).
- Andere gelijktijdige kaliumsparende diuretica (spironolacton, triamteren) of kaliumsuppletietherapieën (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).
- Hyponatriëmie
- Hypercalciëmie
- Nierfalen (anurie, acuut nierfalen, ernstige progressieve nierziekte en diabetische nefropathie) (zie rubriek 4.4)
- Patiënten met een bloedureumgehalte van meer dan 10 mmol/l, patiënten met diabetes mellitus of patiënten met een serumcreatinine van meer dan 130 µmol/l bij wie de serumelektrolyt- en bloedureumspiegels niet zorgvuldig en frequent kunnen worden gecontroleerd

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 3 van 15

- Ernstig leverfalen, pre-coma geassocieerd met levercirrose
- De ziekte van Addison

Voor gebruik bij zwangerschap en bij vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6 “Zwangerschap en borstvoeding”.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie (serumkalium >5,5 mmol/l) is waargenomen bij patiënten die amiloride hydrochloride hetzij alleen of tegelijk met andere diuretica toegediend kregen. Hyperkaliëmie is vooral voorgekomen bij oudere patiënten en bij ziekenhuispatiënten met levercirrose of cardiogeen oedeem die daarnaast een nierziekte hebben, ernstig ziek zijn of een krachtige diuretische behandeling ondergaan. Deze patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen van hyperkaliëmie blijvend uit klinisch onderzoek, laboratoriumbepalingen en het electrocardiogram (ECG). In deze groep patiënten is enige malen een dodelijke afloop gemeld.

Het geven van kaliumsupplementen in de vorm van medicatie of een kaliumrijk dieet wordt bij amiloride HCl/hydrochloorthiazide Auro ontraden (zie rubriek 4.3) behalve in ernstige en/of refractaire gevallen van hypokaliëmie. Indien kaliumsupplementen worden gegeven, wordt nauwlettende controle van de serumkaliumspiegels aanbevolen.

Behandeling van hyperkaliëmie

Als bij patiënten die amiloride hydrochloride en hydrochloorthiazide innemen hyperkaliëmie optreedt, moet de toediening onmiddellijk worden gestaakt en moet zo nodig worden ingegrepen om het plasmakaliumgehalte te verlagen.

Nierinsufficiëntie

De nierfunctie moet gecontroleerd worden, omdat het gebruik van amiloride hydrochloride en hydrochloorthiazide bij nierinsufficiëntie kan leiden tot een snelle ontwikkeling van hyperkaliëmie. Als de creatinineklaring onder de 30 ml/min daalt, zijn thiazidediuretica onwerkzaam. (zie rubriek 4.3).

Elektrolytstoornissen

Hoewel de kans op elektrolytstoornissen door amiloride hydrochloride en hydrochloorthiazide wordt verminderd, dient zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van verstoringen van het elektrolytenbalans, zoals: hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, hypokaliëmie en hypomagnesiëmie. Bepaling van de elektrolyten in serum en urine is met name van belang wanneer de patiënt overmatig braakt of parenteraal vloeistoffen toegediend krijgt. Waarschuwingssignalen of symptomen van verstoringen van het vocht- of elektrolytenbalans zijn onder andere: droge mond, zwakte, lethargie, slaperigheid, onrust, toevallen, verwarring, spierpijnen of -krampen, vermoeide spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie en maagdarfstoornissen zoals misselijkheid en braken.

Evenals bij andere krachtige diuretica kan door hydrochloorthiazide hypokaliëmie ontstaan, vooral bij een flinke diurese, na langdurige therapie of wanneer er ernstige cirrose bestaat. Hypokaliëmie kan de reactie van het hart op de toxische gevolgen van digitalis (bijvoorbeeld verhoogde prikkelbaarheid van de ventrikels) bevorderen of versterken.

Een door diuretica teweeggebrachte hyponatriëmie is gewoonlijk licht en asymptomatisch. Bij enkele patiënten kan de hyponatriëmie ernstig en symptomatisch worden. Deze patiënten hebben onmiddellijk aandacht en de aangewezen behandeling nodig.

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 4 van 15

Thiaziden kunnen de uitscheiding van calcium met de urine verminderen. Thiaziden kunnen een intermitterende en geringe verhoging van het serumcalcium veroorzaken in afwezigheid van bekende stoornissen van het calciummetabolisme. De toediening van thiaziden moet worden gestaakt voor uitvoering van tests van de bij schildklierfunctie.

Azotemie

Azotemie kan door hydrochloorthiazide worden opgewekt of verergerd. Cumulatieve effecten van het middel kunnen ontstaan bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Indien tijdens de behandeling van ernstige progressieve nierziekten toenemende azotemie en oligurie optreden, dient de toediening van het diureticum te worden gestaakt.

Leveraandoeningen

Daar kleine verschuivingen in het vloeistof- en elektrolytenevenwicht een coma hepaticum teweeg kunnen brengen, dienen thiaziden bij patiënten met leverinsufficiëntie of progressieve leveraandoening voorzichtig te worden toegepast.

Stofwisseling

Bij bepaalde patiënten die met thiaziden worden behandeld kan hyperurikemie optreden of jicht worden geprovoceerd.

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verstoren. Diabetes mellitus kan worden versneld of verergerd door therapie met amiloride hydrochloride en hydrochloorthiazide en het kan nodig zijn de dosering van antidiabetica, waaronder insuline, aan te passen. (zie rubriek 4.5)

Verhoogde cholesterol- en triglyceridespiegels kunnen bij behandeling met thiazidediuretica optreden.

Alvorens een behandeling met amiloride HCl/hydrochloorthiazide bij diabetici of patiënten die vermoedelijk aan diabetes lijden in te stellen, moet de toestand van de nierfunctie bekend zijn om het risico van hyperkaliëmie tot een minimum te beperken. Voor glucosebelastingsproeven moet de therapie met diuretica gedurende tenminste drie dagen worden gestaakt.

Een antikaliuretische therapie mag uitsluitend behoedzaam worden ingesteld bij ernstig zieke patiënten bij wie respiratoire of metabole acidose kan optreden, zoals patiënten met cardiopulmonaire aandoeningen of een slecht onder controle zijnde diabetes. Verschuivingen in het zuur-base-evenwicht verstoren de verhouding tussen het extra- en intracellulair kalium en het ontstaan van acidose kan vergezeld gaan van een snelle stijging van de serumkaliumspiegels.

Overgevoelighedsreacties

Er is melding gemaakt van de kans op exacerbatie of activering van lupus erythematoses disseminatus bij toediening van thiaziden.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (PCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 5 van 15

worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpte of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling van dit geneesmiddel. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met dit medicijn te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Pediatrische patiënten

Omdat de veiligheid van amiloride hydrochloride voor gebruik bij kinderen niet is vastgesteld, wordt Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg & 5 mg/50 mg bevat lactosemonohydraat. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium

Lithium dient in het algemeen niet samen met diuretica te worden gegeven. Diuretica verminderen de renale klaring van lithium en verhogen het risico van lithiumvergiftiging. Raadpleeg de SPC tekst (samenvatting van productkenmerken) van lithiumpreparaten alvorens deze middelen voor te schrijven.

Niet-steroïde ontstekingsremmende middelen, waaronder selectieve COX-2-remmers

De toediening van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel kan het effect van antihypertensiva verminderen, waaronder de diuretische, natriuretische en antihypertensieve effecten van diuretica.

Gelijktijdige toediening van niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en kaliumsparende middelen, waaronder amiloride HCl, kan vooral bij oudere patiënten hyperkaliëmie veroorzaken. Daarom moeten de serumkaliumspiegels zorgvuldig worden gecontroleerd als amiloride HCl gelijktijdig met NSAID's wordt gebruikt.

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 6 van 15

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. oudere patiënten of patiënten met volumedepletie, inclusief behandeling met diuretica) die worden behandeld met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, kan de gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptorantagonisten of ACE-remmers resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen. Deze effecten zijn meestal omkeerbaar.

Daarom moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Amiloride hydrochloride

Wanneer amiloride samen met een ACE-remmer, een angiotensine II receptor antagonist, trilostane, ciclosporine of tacrolimus wordt toegepast, is het risico van hyperkaliëmie verhoogd. Daarom dienen deze middelen, indien het gelijktijdig gebruik ervan is aangewezen wegens hypokaliëmie, zorgvuldig en onder frequente controle van het serumkalium te worden toegepast.

Hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdig gebruik kunnen onderstaande middelen met thiazidediuretica interacties aangaan:

Cytostatica (bijv. cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat):

Bij gelijktijdige toediening met cytostatica (bijv. cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat) kan de beenmergtoxiciteit, vooral granulocytopenie, toenemen.

Alcohol, barbituraten of narcotische analgetica

Verergering van orthostatische hypotensie kan optreden.

Antidiabetica (orale middelen en insuline)

Bij gelijktijdig gebruik kan een aanpassing van de dosering nodig zijn. (zie rubriek 4.4). Amiloride hydrochloride en hydrochloorthiazide kunnen synergetisch werken met chloorpropamide om het risico op hyponatriëmie te verhogen.

Overige antihypertensiva

Kan een additief effect hebben. Daarom kan het nodig zijn de dosering van deze middelen, met name adrenerge blokkers, te verlagen wanneer amiloride hydrochloride en hydrochloorthiazide aan het regime worden toegevoegd. De behandeling met diuretica moet 2-3 dagen voor aanvang van de behandeling met een ACE-remmer worden gestaakt om de kans op hypotensie na de eerste dosis te verminderen.

Cholestyramine en colestipolharsen

De absorptie van hydrochloorthiazide is verminderd in de aanwezigheid van anionenwisselaarharsen. Eenmalige doses van cholestyramine of colestipolharsen binden hydrochloorthiazide en verminderen de absorptie uit het maagdarmkanaal met respectievelijk maximaal 85 en 43%. Als colestyramine 4 uur na hydrochloorthiazide wordt gegeven, wordt de absorptie van hydrochloorthiazide met 30 tot 35% verminderd.

Methyldopa

Geïsoleerde gevallen van hemolyse als gevolg van de vorming van antilichamen tegen hydrochloorthiazide, tijdens gelijktijdig gebruik van methyldopa, zijn gemeld.

Corticosteroiden of ACTH

Kan elke door thiazide geïnduceerde elektrolytendepletie versterken, met name hypokaliëmie.

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 7 van 15

Allopurinol

Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine

Thiazidediuretica kunnen het risico op bijwerkingen, veroorzaakt door amantadine, verhogen.

Carbamazepine

Gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide met carbamazepine kan de natriumspiegels in serum verlagen. Daarom moeten de serum-natriumspiegels worden gecontroleerd.

Pressoraminen (zoals epinefrine (adrenaline)) – kunnen een verminderde arteriële respons op pressoraminen vertonen, maar deze reactie is niet voldoende om het onuitvoerbaar te maken.

Niet-depolariserende relaxantia van de skeletmusculatuur (bijvoorbeeld tubocurarine)

Mogelijk versterkte reactie op het spierrelaxans.

Verstoring van laboratoriumbepalingen

Wegens hun invloed op het calciummetabolisme kunnen thiaziden bijschildklierfunctieproeven verstoren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Diuretica

Het routinematig gebruik van diuretica bij verder gezonde zwangere vrouwen met of zonder licht oedeem is niet geïndiceerd, omdat ze geassocieerd kunnen zijn met hypovolemie, verhoogde bloedviscositeit en verminderde placentaire perfusie. Diuretica kunnen de ontwikkeling van zwangerschapstoxiciteit niet voorkomen en er is geen afdoende bewijs dat ze nuttig zijn voor de behandeling ervan.

Er is slechts beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester. Dierstudies met hydrochloorthiazide zijn ontoereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans, beenmergdepressie en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden bij zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op verminderde plasmavolume en placentaire hypoperfusie, als het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in de zelden voorkomende gevallen waarbij geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Hoewel het niet bekend is of amiloride hydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk, is het bekend dat hydrochloorthiazide in kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden in de moedermelk. Hoge doseringen thiaziden kunnen intense diurese veroorzaken die de melkproductie kan verminderen. Het gebruik van amiloride hydrochloride en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen tijdens de lactatieperiode. Als amiloride hydrochloride en hydrochloorthiazide worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109		 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2204a Pag. 8 van 15

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

In zeldzame gevallen kunnen patiënten zwakte, vermoeidheid, duizeligheid, verdoving en vertigo ervaren. Als een van deze bijwerkingen optreedt, moet de patiënt worden gewaarschuwd om niet te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Hoewel kleine bijwerkingen relatief vaak voorkomen, komen significante bijwerkingen niet vaak voor.

De gemelde bijwerkingen zijn over het algemeen geassocieerd met diurese, thiazidetherapie of met de onderliggende ziekte.

Er is geen toename van het risico op bijwerkingen gezien ten opzichte van die van de afzonderlijke componenten.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met amiloride hydrochloride en hydrochloorthiazide.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

ZeervaaK ($\geq 1/10$)

VaaK ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)

Zeervelden ($<1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaan klasse	VaaK	Soms	Zelden	Zeervelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				trombocytopenie, hemolytische anemie, agranulocytose, aplastische anemie	
Immuunsysteemaandoeningen			anafylactische reactie		
Endocriene aandoeningen	hyperglykemie	verminderde glucosetolerantie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hyperurikemie, hyperkaliëmie	dorst, uitdroging, jicht, hyponatriëmie	hypokaliëmie, hypochlooremische alkalose,		

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 9 van 15

			hypomagnesiëmie, hypercalciëmie, metabole acidose		
Psychische stoornissen		slaapstoornissen, nervositeit, depressie, verwardheid,			
Zenuwstelselaandoeningen		paresthesie, verdoving		tremoren, encefalopathie	
Oogaandoeningen		visuele stoornissen	xanthopsie	verhoogde oogdruk	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				tinnitus	
Hartaandoeningen	hartritme stoornissen	tachycardie, <i>angina pectoris</i>			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie	syncope, vasculitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	hikken, verstopte neus	hoesten	niet-cardiogeen longoedeem, pneumonitis	
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid, anorexia, diarree, buikpijn	slechte smaak, droge mond, braken, vol gevoel in de buik, verstopping, winderigheid, dyspepsie	maagdarmbloeding, ontstaan van zweren	stomatitis, orale zweren, sialadenitis	
Lever- en gal-aandoeningen			cholestase, geelzucht	pancreatitis	
Huid- of onderhuidaandoeningen	exantheem, pruritus	diaforese	urticaria	erytheem, purpura, lichtgevoeligheid, alopecia	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Pijn in de ledematen	spierkrampen, artralgie, pijn op de borst, rugpijn			
Nier- en urinewegaandoeningen		nycturie, dysurie, incontinentie	verminderde nierfunctie	interstitiële nefritis	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		impotentie			
Algemene aandoeningen en	oofdpijn, zwakte,				

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2204a Pag. 10 van 15

toedieningsplaats stoornissen	duizeligheid, vermoeidheid				
Onderzoeken					verhoogde plasmakalium spiegels (> 5,5 mEq per liter)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties					digitalis-toxiciteit

¹ Bijwerkingen die vaker werden gemeld tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken met Amiloride/Hydrochloorthiazide.

Andere bijwerkingen worden hieronder opgesomd, die zijn gemeld bij de afzonderlijke bestanddelen

Amiloride

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					neutropenie
Psychische stoornissen					verminderd libido, slaperigheid
Hartaandoeningen			hartkloppingen		een patiënt met een gedeeltelijk hartblok ontwikkelde een volledig hartblok
Nier- en urinewegaandoeningen					blaasspasmen, polyurie, Verhoogde urinaire frequentie

Hydrochloorthiazide

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Leukopenie,	purpura, trombocytopenie
Psychische stoornissen					rusteloosheid

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109		 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2204a Pag. 11 van 15

Oogaandoeningen		voorbijga and wazig zien, xanthopsi e			choroïdale effusie, acute bijziendheid en secundair kamerhoekblok- glaucoom
Bloedvataandoenin gen			angiïtis necrotans (vasculitis , huidvascu litis)		
Ademhalingsstelsel -, borstkas- en mediastinumaandoe ningen				'Acute respiratory distress'- syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	
Huid- of onderhuidaandoeni ngen					toxische epidermale necrolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsst oornissen				koorts	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanome huidkanker: Op basis van de beschikbare gegevens uit epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over overdosering met amiloride hydrochloride en hydrochloorthiazide.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar en het is niet bekend of het medicijn dialyseerbaar is. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De toediening moet worden stopgezet en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd. Aanbevolen maatregelen zijn onder meer het opwekken van braken en/of het spoelen van de maag.

De meest voorkomende tekenen en symptomen die bij overdosering met amiloride hydrochloride zijn gemeld zijn dehydratie en elektrolytstoornissen. De bloeddruk moet worden gecontroleerd en waar nodig gecorrigeerd. Als hyperkaliëmie optreedt, moeten praktische maatregelen worden genomen om de serumkaliumspiegels te verlagen.

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 12 van 15

De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering met hydrochloorthiazide zijn elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie. Als digitalis is toegediend, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen versterken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diureticum, kaliumsparende diuretica - combinatiepreparaten.
 Diuretica met een laag plafond en kaliumsparende eigenschappen.
 ATC-code: C03EA01.

Werkingsmechanisme

Hydrochloorthiazide is een diureticum met bloeddrukverlagende eigenschappen. Het werkt door remming van de renale tubulaire reabsorptie van natrium- en chloride-ionen, die worden uitgescheiden met een bijbehorend volume water. De uitscheiding van kalium wordt ook bevorderd.

Amiloride hydrochloride is een kaliumsparend diureticum. Het bevordert ook de uitscheiding van natrium en chloride, maar vermindert de uitscheiding van kalium. Bij gelijktijdige toediening met een thiazidediureticum is aangetoond dat amiloride de hoge uitscheiding van kalium, geproduceerd door deze diuretica, vermindert wanneer het alleen wordt toegediend.

De werking van Amiloride HCl/hydrochloorthiazide treedt in de regel binnen twee uur na toediening in en lijkt ongeveer 24 uur te duren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71.533 gevallen van BCC en 8.629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1.430.833 en 172.462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥ 50.000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor PCC. Er werd voor zowel BCC als PCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (PCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63.067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~ 25.000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~ 100.000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Amiloride hydrochloride

Amiloride wordt na orale toediening voor ongeveer 50% geabsorbeerd. amiloride hydrochloride begint over het algemeen te werken binnen twee uur na orale toediening.

Het effect op de uitscheiding van elektrolyten is het grootst tussen het zesde en tiende uur en houdt 24-48 uur aan. Maximale plasmaspiegels worden bereikt tussen het derde en het vierde uur en de plasmahalfwaardetijd ligt tussen 6 en 9 uur. De effecten op de elektrolyten nemen toe met een enkelvoudige doses amiloride hydrochloride tot ongeveer 15 mg.

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 13 van 15

Amiloride wordt niet door de lever gemetaboliseerd maar wordt onveranderd uitgescheiden in de urine en de ontlasting. Circa 50% van een dosis à 20 mg amiloride hydrochloride wordt binnen 72 uur in de urine en 40% wordt in de ontlasting uitgescheiden. Amiloride hydrochloride heeft weinig invloed op de glomerulusfiltratiesnelheid en de nierdoorbloeding. Doordat amiloride hydrochloride niet door de lever wordt omgezet, valt er bij patiënten met een leverdysfunctie geen stapeling van het middel te verwachten, maar stapeling kan wel optreden als zich het hepatorenale syndroom ontwikkelt.

Hydrochloorthiazide

De diuretische werking van hydrochloorthiazide treedt na 2 uur in en de maximale werking wordt na ongeveer 4 uur bereikt. Diuretische werking houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan. Hydrochloorthiazide wordt snel door de nieren uitgescheiden.

Ongeveer 70% van een orale dosis hydrochloorthiazide wordt geabsorbeerd. Het heeft een plasmahalfwaardetijd van 5,6 tot 14,8 uur. Het wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Het passeert de placentabarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute orale LD50 van amiloride (berekend als de basis) is 56 mg/kg bij de muis en 36-85 mg/kg bij de rat, in verhouding tot het ras.

Amiloride hydrochloride

Er werden geen aanwijzingen voor een carcinogeen effect waargenomen wanneer amiloride hydrochloride aan muizen werd toegediend in doses tot 10 mg/kg/dag (25 maal de maximale dagelijkse dosis voor mensen) gedurende 92 weken. Amiloride hydrochloride werd ook gedurende 104 weken aan mannelijke en vrouwelijke ratten toegediend in doses van 6 tot 8 mg/kg/dag (15 tot 20 maal de maximale dagelijkse dosis voor de mens) zonder bewijs van carcinogeniteit.

Amiloride hydrochloride vertoonde geen enkele mutagene activiteit in verschillende stammen van *Salmonella typhimurium* zonder en met het zoogdiermicrosomaal activeringssysteem (Ames-test).

Amiloride hydrochloride was niet mutageen in testen die op bacteriën werden uitgevoerd, noch was het carcinogeen in langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten. Er zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of de embryofetale ontwikkeling waargenomen.

Hydrochloorthiazide

De LD50 van oraal toegediend hydrochloorthiazide is hoger dan 10,0 g/kg bij zowel muizen als ratten. Twee jaar durende voedingsstudies bij muizen en ratten lieten geen bewijs zien van een carcinogeen potentieel van hydrochloorthiazide bij vrouwtjesmuizen of bij mannetjes- en vrouwtjesratten. Deze onderzoeken leverden echter duidelijk bewijs van hepato-carcinogeniteit bij mannelijke muizen.

Hydrochloorthiazide had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid, de embryofetale of postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Zetmeel, voorgegelatineerd (maïszetmeel)
Maïszetmeel

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 14 van 15

Calciumwaterstoffsfaat, dihydraat
Povidon (K-30)
Talk
Magnesiumstearaat
Geel ijzeroxide (E172) (alleen voor tabletten van 5 mg / 50 mg)
Rood ijzeroxide (E172) (alleen voor tabletten van 5 mg / 50 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking <en andere instructies>

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro tabletten zijn beschikbaar in witte, ondoorzichtige PVC – aluminiumfolie blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 10, 20, 30, 50, 60 en 90 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 121108 Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg, tabletten
RVG 121109 Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 5 mg/50 mg, tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2021

Amiloride HCl/Hydrochloorthiazide Auro 2,5 mg/25 mg_5 mg/50 mg, tabletten RVG 121108 / 121109	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2204a Pag. 15 van 15

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 6 mei 2022