

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg, tabletten:
5 mg amiloridehydrochloride en 50 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof(fen) met bekend effect: elke tablet bevat 97.40 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Tabletten Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg zijn perzikkleurige, ovale, biconvexe, ongecoate tabletten met inscriptie "D" en "A" aan weerszijden van de tablet.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van patiënten met cardiaal oedeem, levercirrose met ascites en hypertensiepatiënten bij wie kaliumdepletie is te verwachten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hypertensie:

De gebruikelijke dosering is éénmaal daags een halve tablet Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg. De dosering kan zo nodig worden verhoogd tot 1 tablet Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg.

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg kan alleen of als aanvulling op andere antihypertensiva worden toegepast. Daar Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg de werking van deze middelen potentieert, moet de dosering van die

antihypertensiva worden verlaagd om het risico van een te sterke bloeddruk daling te verminderen.

Cardiaal oedeem:

Als begin dosering kan 1 tablet Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg per dag worden gegeven. De dosering kan zo nodig worden verhoogd, maar mag 2 tabletten per dag niet te boven gaan. Indien de diurese eenmaal op gang is gebracht, moet worden getracht de dosering te verlagen tot die dosering waarbij het "droge gewicht" blijft gehandhaafd.

Levercirrose met ascites (zie rubriek 4.4)

De behandeling dient met eenmaal daags 1 tablet Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg te worden ingesteld. Zo nodig kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot een effectieve diurese is bereikt. De dosering dient niet 2 tabletten per dag te boven gaan. De onderhoudsdoses kunnen lager zijn dan die welke voor het op gang brengen van de diurese nodig zijn. Geleidelijke vermindering van het gewicht van cirrotische patiënten is vooral gewenst ter verkleining van de kans op onaangename reacties op diuretische therapie.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Dat amiloride bij kinderen kan worden toegepast, staat niet vast en daarom wordt Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg bij deze leeftijdsgroep ontraden.

4.3 Contra-indicaties

Hyperkaliëmie (plasmaspiegels hoger dan 5,5 mmol/l)

Anurie

Acute nierinsufficiëntie

Nierziekten met aanzienlijk nierfunctieverlies (matige tot ernstige nierinsufficiëntie)

Diabetische nefropathie

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere van sulfonamide afgeleide middelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair afgesloten-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut afgesloten-kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval

van afgenomen visuele scherppte of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van amiloride HCl/hydrochloorthiazide. Onbehandeld acuut afgesloten-kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met amiloride HCl/hydrochloorthiazide. 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 afgesloten-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 Amiloride HCl/hydrochloorthiazide 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.

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie is het belangrijkste risico van kaliumsparende geneesmiddelen. Hyperkaliëmie (serumkalium >5,5 mmol/l) is waargenomen bij patiënten die amiloride hetzij alleen of tegelijk met andere diuretica toegediend kregen. Hyperkaliëmie is vooral voorgekomen bij oudere patiënten en bij ziekenhuispatiënten met levercirrose of cardiaal 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, blijktend uit laboratoriumbepalingen, het electrocardiogram (ECG) en klinisch onderzoek (paresthesieën, spierslape, vermoeidheid, bradycardie, shock). In deze groep patiënten is enige malen een dodelijke afloop gemeld.

Het bijgeven van kalium in de vorm van medicatie of een kaliumrijk dieet wordt bij Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg ontraden behalve in ernstige en/of refractaire gevallen van hypokaliëmie. Indien kaliumsupplementen worden gegeven, wordt nauwlettende controle van de serumkaliumspiegels aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica met amiloride/hydrochloorthiazide wordt afgeraden.

Nierinsufficiëntie en diabetes mellitus versterken de kans op hyperkaliëmie.

Behandeling van hyperkaliëmie

Als bij patiënten die Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg innemen hyperkaliëmie optreedt, moet de toediening onmiddellijk worden gestaakt en moet zo nodig worden ingegrepen om het plasmakaliumgehalte te verlagen.

Gestoorde nierfunctie

Als de creatinineklaring onder de 30 ml/min daalt, zijn thiazidediuretica onwerkzaam.

Bij patiënten met een licht gestoorde nierfunctie moeten kalium-, ureum- en creatininegehalte van het bloed regelmatig worden gecontroleerd.

Dit geldt bij een ureumgehalte hoger dan 10 mmol/l en/of een creatininegehalte boven 150 µmol/l. Kaliumretentie in aanwezigheid van een nierfunctiestoornis neemt door toevoeging van een antikaliureticum toe en kan snel op hyperkaliëmie uitlopen.

Elektrolytstoornissen

Hoewel de kans op elektrolytstoornissen door Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg wordt verkleind, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van verstoringen van het vocht- en elektrolytenevenwicht, vooral 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.

Prodromale objectieve en subjectieve symptomen van verstoringen van het vocht- en elektrolytenevenwicht zijn onder andere droge mond, dorst, slapte, lethargie, slaperigheid, onrust, convulsies, 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.

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 bijnierschilddklierfunctie, want thiaziden kunnen de serum protein bound iodine (PBI) spiegels verminderen zonder dat er sprake is van een schildklierandoening.

Uremie

Uremie kan door hydrochloorthiazide worden opgewekt of verergerd. Cumulatieve effecten van het middel kunnen ontstaan bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Indien tijdens de behandeling van ernstige progressieve nierziekten toenemende uremie 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 een gestoorde leverfunctie 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. Het kan nodig zijn de dosering van antidiabetica, waaronder insuline, aan te passen. Bij diabetespatiënten kan de insulinebehoefte veranderen; latente diabetes kan manifest worden tijdens de behandeling.

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

Alvorens een behandeling met Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg 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 (SCC)] 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 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).

Lactose

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg bevat lactose en mag daarom niet gebruikt worden door patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemeen

Digoxine

Gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en digoxine kan leiden tot digoxine intoxicatie door versterkte myocardiale effecten in geval van hypokaliëmie.

Kaliumsparende diuretica

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica met amiloride/hydrochloorthiazide wordt afgeraden (zie rubriek 4.4)

Lithium

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

Prostaglandinesynthetaseremmers

Bij sommige patiënten kan toediening van een prostaglandinesynthetaseremmer het diuretische, natriuretische en antihypertensieve effect van diuretica verminderen. Gelijktijdige toediening van prostaglandinesynthetaseremmers en kaliumsparende middelen, waaronder amiloride-HCl, kunnen hyperkaliëmie en nierfalen veroorzaken, vooral bij oudere patiënten. Daarom moeten bij gelijktijdig gebruik van amiloride-HCl en prostaglandinesynthetaseremmers de nierfunctie en het serumkalium zorgvuldig worden gecontroleerd.

Amiloridehydrochloride

ACE-remmers

Wanneer amiloride samen met een ACE-remmer of een angiotensine II receptor antagonist 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.

Immunosuppressiva

Wanneer amiloride samen met ciclosporine of tacrolimus wordt toegepast is het risico van hyperkaliëmie verhoogd. Daarom dient bij gelijktijdig gebruik van amiloride en één van deze middelen controle van het serumkalium plaats te vinden.

Hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdig gebruik kunnen onderstaande middelen met thiazidediuretica interacties aangaan:

Alcohol, barbituraten of narcotische analgetica

Verergering van orthostatische hypotensie kan optreden.

Antidiabetica (orale middelen en insuline)

Het kan nodig zijn de dosering van het antidiabeticum aan te passen.

Overige antihypertensiva

Additief effect. Diuretica dienen 2-3 dagen voor het begin van een behandeling met een ACE-remmer te worden gestaakt om de kans op een 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 maximaal 85 respectievelijk 43%.

Corticosteroiden, ACTH

Vermeerderde elektrolytendepletie, met name hypokaliëmie.

Vasopressoraminen (bijvoorbeeld norepinefrine)

Mogelijke verminderde reactie op vasopressoraminen maar niet voldoende om het gebruik ervan uit te sluiten.

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 bij schildklierfunctieproeven verstoren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van amiloride/hydrochloorthiazide in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Amiloride

Over het gebruik van amiloride in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Amiloride passeert waarschijnlijk de placenta. Dierstudies wijzen niet op reproductietoxiciteit.

Hydrochloorthiazide

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 en trombocytopenie.

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden bij zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op verminderde plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft. Amiloride HCl/hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in de zelden voorkomende gevallen waarbij geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Hydrochloorthiazide gaat in kleine hoeveelheden over in moeder melk. Hoge doseringen thiaziden kunnen intense diurese veroorzaken die de melkproductie kan verminderen. Het gebruik van Amiloride HCl/hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen tijdens de lactatieperiode. Als Amiloride HCl/hydrochloorthiazide wordt gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van amiloride/hydrochloorthiazide op de vruchtbaarheid. Beperkte dierstudies hebben geen effect op de vruchtbaarheid laten zien.

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

Er zijn geen specifieke gegevens bekend. Sommige bijwerkingen, zoals moeheid, duizeligheid en slaperigheid zouden, indien ze optreden, de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord. De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($<1/10.000$)

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

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide wordt gewoonlijk goed verdragen en belangrijke klinische bijwerkingen zijn weinig vermeld. Bijwerkingen die van Amiloride HCl/hydrochloorthiazide zijn beschreven, zijn over het algemeen de bekende effecten van diurese, thiazidentherapie of de behandelde onderliggende aandoeningen. Klinische onderzoeken hebben niet aangetoond dat het risico van bijwerkingen van de combinatie van amiloride en hydrochloorthiazide groter is dan dat van de afzonderlijke bestanddelen.

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide:

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: Verhoogde serumkaliumconcentraties ($> 5,5$ mmol/l), elektrolytenstoornissen, (symptomatische) hyponatriëmie (zie rubriek 4.4), jicht, dehydratie

Psychische stoornissen

Niet bekend: Slapeloosheid, zenuwachtigheid, verwardheid, depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: Hoofdpijn, vertigo, duizeligheid, paresthesie, stupor, slaperigheid

Oogaandoeningen

Niet bekend: Visusstoornis

Hartaandoeningen

Niet bekend: Aritmie, tachycardie, digitalisintoxicatie (zie rubriek 4.5), angina pectoris

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: Orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: Dyspnoe, verstopte neus

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Maagdarmstoornissen, anorexie, maagdarmbloeding, veranderingen in de eetlust, hikken, vieze smaak, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, buikpijn, opgeblazen gevoel, flatulentie

Huid- of onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Exantheem, pruritus, opvliegingen, transpiratie

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: Beenpijn, spierkrampen, gewrichtspijn

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Nierfalen, dysurie, nycturie, incontinentie, nierfunctiestoornis waaronder nierinsufficiëntie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: Impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Zwakte, moeheid, malaise, pijn op de borst, rugpijn, syncope, dorst

Andere bijwerkingen die van de afzonderlijke bestanddelen

Amiloride HCl:

Zie 'Beschrijving van de geselecteerde bijwerking'

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: Aplastische anemie, neutropenie

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: Tremoren, encefalopathie

Oogaandoeningen

Niet bekend: Verhoogde oogdruk

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: Tinnitus

Hartaandoeningen

Niet bekend: Hartkloppingen #

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: Hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Activering van waarschijnlijk reeds bestaand ulcus pepticum, dyspepsie, droge mond

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: Leverfunctie-afwijkingen, geelzucht

Huid- of onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Haaruitval

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Polyurie, pollakisurie, blaasspasmen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: Verminderd libido

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Pijn in nek en schouder, pijn in de extremiteiten

Beschrijving van geselecteerde bijwerking

Hartaandoeningen

Eén patiënt met een partieel hartblok kreeg een totaal hartblok

Hydrochloorthiazide:

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom).

#

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: Agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie, leukopenie, purpura, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: Hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie

Psychische stoornissen

Niet bekend: Rusteloosheid

Oogaandoeningen

Niet bekend: Voorbijgaand wazig zien, xanthopsie, choroïdale effusie

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: Angiïtis necrotans (vasculitis, huidvasculitis)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: Ademhalingsstoornis waaronder pneumonitis en longedeem

Maagdarmsstelselaandoeningen

Niet bekend: Pancreatitis, krampen, maagirritatie

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: Geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)

Huid- of onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Lichtgevoeligheid, sialoadenitis, urticaria, toxische epidermale necrolyse

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Glycosurie, interstitiële nefritis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: 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 rubriek 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

Met betrekking tot de overdosering bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar. Het is niet bekend hydrochloorthiazide en amiloride dialyseerbaar zijn.

Er is geen specifiek antidotum bekend. Bij overdosering dient de toediening te worden gestaakt en na het opwekken van braken en/of het spoelen van de maag dient de patiënt streng te worden gecontroleerd. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

Amiloride:

De objectieve en subjectieve symptomen die bij overdosering hoogst waarschijnlijk te verwachten zijn, zijn dehydratie en elektrolytstoornissen. Als er hyperkaliëmie optreedt dienen actieve maatregelen te worden genomen om de serumkaliumconcentraties omlaag te krijgen.

Hydrochloorthiazide:

De meest voorkomende objectieve en subjectieve symptomen zijn die ten gevolge van elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie door excessieve diurese. Indien tevens digitalis is toegediend, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: kaliumsparende diuretica – combinatiepreparaten
ATC-code: C03E A01

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide is een diureticum/antihypertensivum dat de natriuretische werking van hydrochloorthiazide en de kaliumretinerende eigenschap van amiloride in zich verenigt.

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide oefent een diuretische en antihypertensieve werking uit (voornamelijk door het hydrochloorthiazidebestanddeel), terwijl het amiloridebestanddeel bovenmatig kaliumverlies voorkomt dat bij patiënten die een thiazidediureticum krijgen, kan optreden. Dankzij het amiloridebestanddeel is de uitscheiding van magnesium met de urine bij Amiloride HCl/hydrochloorthiazide minder dan bij gebruik van een thiazide- of lisdiureticum alleen.

De zwak diuretische en antihypertensieve werkingen van amiloride versterken de natriuretische, diuretische en antihypertensieve werking van het thiazide, terwijl het kalium- en bicarbonaatverlies tot een minimum wordt beperkt en de kans op verstoringen van het zuur-base-evenwicht wordt verminderd.

De werking van Amiloride HCl/hydrochloorthiazide treedt in de regel binnen twee uur na toediening in. Zijn diuretische en natriuretische effecten zijn na ongeveer vier uur maximaal en er blijft gedurende ongeveer 24 uur een aantoonbare werkzaamheid bestaan. De effectieve diuretische werking van het middel houdt echter slechts ongeveer 12 uur aan.

Amiloride begint gewoonlijk binnen twee uur na een orale dosis te werken. Het effect op de elektrolytenuitscheiding bereikt tussen zes en tien uur een maximum en houdt ongeveer 24 uur aan.

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 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ 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 SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) 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

Maximale plasmaspiegels van amiloride worden na drie tot vier uur verkregen en de plasmahalfwaardetijd ligt tussen zes en negen uur. De effecten op de elektrolyten nemen met enkelvoudige doses amiloride tot ongeveer 15 mg toe.

Amiloride wordt niet door de lever gemetaboliseerd maar wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden. Circa 50% van een dosis à 20 mg amiloride wordt binnen 72 uur in de urine en 40% wordt in de ontlasting uitgescheiden. Amiloride heeft weinig invloed op de glomerulusfiltratiesnelheid en de nierdoorbloeding. Doordat amiloride 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.

De diuretische werking van hydrochloorthiazide treedt na twee uur in en de maximale werking wordt na ongeveer vier uur bereikt. De diuretische werking houdt ongeveer zes tot twaalf uur aan. Hydrochloorthiazide wordt snel door de nieren uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat
aardappelzetmeel
natriumzetmeelglycolaat
gepregelatineerd zetmeel
talk
magnesiumstearaat
colloïdaal siliciumdioxide (E 551)

FD & C Yellow # 6 Lake / zonnegeel FCF (E 110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen container met polyethyleen deksel (securitainer): 30 tabletten.

High-density polyethyleen container met polypropyleen schroefdeksel (Jaysquare): 30 en 90 tabletten.

PVC/Al en PVC/PVdC-Al stripverpakking, (doordrukstrips): 30 tabletten (Doosjes met 3 blisters à 10 tabletten).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht, Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amiloride HCl/hydrochloorthiazide Accord 5/50 mg, tabletten: RVG 57555

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juli 1992
Datum van laatste verlenging: 30 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 05 april 2024