

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**МОДУРЕТИК®**  
**(MODURETIC®)**

**Склад.**

*Діючі речовини:* амілориду гідрохлорид, гідрохлортіазид

1 таблетка містить 5 мг амілориду гідрохлориду і 50 мг гідрохлортіазиду

*допоміжні речовини:* кальцію фосфат двоосновний водний, лактоза водна, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний, гуарова камедь, лак алюмінієвий жовтий (E 110), магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Діуретики з помірно вираженою активністю в комбінації з калійзберігаючими засобами.

Код АТС С03Е А01.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Як монотерапія або в комбінації з іншими гіпотензивними засобами при артеріальній гіпертензії, набряках серцевого походження, асцитам та набрякам при цирозі печінки. Стани, при яких можуть виникати ознаки надмірних втрат калію в період інтенсивної діуретичної терапії та коли вкрай важливо зберегти нормальний баланс калію в організмі.

***Протипоказання.***

- Гіперкаліємія (рівень калію в плазмі > 5,5 мЕкв/л).
- Одночасне проведення лікування іншими калійзберігаючими засобами або засобами, що відновлюють вміст калію.
- Ниркова недостатність (анурія, гостра ниркова недостатність, тяжке прогресуюче захворювання нирок і діабетична нефропатія).
- Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до інших ліків сульфаніламідного походження.

***Спосіб застосування та дози.***

***Загальні рекомендації:***

Препарат можна застосовувати в дозі 2 таблетки на добу.

***Артеріальна гіпертензія***

Стандартна доза – 1 таблетка МОДУРЕТИК®а на добу, що застосовується в один або два прийоми. Для деяких хворих достатньо половинної дози (еквівалентна половині таблетки) на добу.

***Набряки серцевого походження***

Терапію МОДУРЕТИК®ом можна розпочинати з дози 1 таблетка на добу. У разі необхідності дозу можна збільшувати, але вона не повинна перевищувати 2 таблетки на добу. Оптимальна доза визначається досягнутим сечогінним ефектом і рівнем калію в плазмі. Після досягнення бажаного діуретичного ефекту слід спробувати зменшити дозу для переходу на підтримуючу терапію. При підтримуючій терапії препарат можна приймати періодично.

***Цироз печінки з асцитом***

Лікування починається з малої дози МОДУРЕТИК®а (1 таблетка на добу). За потреби дозу поступово збільшують до досягнення бажаного сечогінного ефекту, але вона не повинна перевищувати 2 таблетки на добу. Підтримуючі дози можуть бути меншими за ті, які потрібні для ініціації діурезу, – тому, після стабілізації маси тіла хворого, слід спробувати знизити денну дозу. Для зменшення ймовірності розвитку побічних проявів, пов'язаних із застосуванням діуретиків, особливо бажаним є поступове зниження маси тіла пацієнта.

## **Побічні реакції.**

Серед побічних проявів, зареєстрованих при застосуванні препарату, зустрічаються такі, які пов'язані з посиленням діурезом, лікуванням тіазидами або з основним захворюванням, з приводу якого проводиться лікування. Під час клінічних випробувань було показано, що ризик розвитку небажаних проявів, відмічених при застосуванні окремо взятих амілориду і гідрохлортіазиду, не підвищується при застосуванні їхньої комбінованої форми.

При застосуванні МОДУРЕТИК®а були зареєстровані такі побічні ефекти:

### **Загальні**

Головний біль\*, слабкість\*, втомлюваність, нездужання, біль у грудях, біль у спині, втрата свідомості.

### **Серцево-судинна система**

Аритмія, тахікардія, ортостатична гіпотензія, стенокардія, токсичність дигіталісу.

### **Травна система**

Нудота/анорексія\*, блювання, пронос, запор, біль у животі, кровотечі з шлунково-кишкового тракту, зміни апетиту, відчуття переповнення живота, метеоризм, спрага, гикавка.

### **Метаболізм**

Підвищення рівня калію сироватки (> 5,5 мЕкв/л), порушення електролітного балансу, гіпонатріємія, подагра, дегідратація, симптоматична гіпонатріємія.

### **Шкірні покриви**

Висипання\*, свербіж, гіперемія, підвищена пітливість.

### **М'язово-скелетна система**

Біль у ногах, судоми м'язів, біль у суглобах.

### **Нервова система**

Запаморочення\*, вертиго, парестезії, ступор.

### **Психічні функції**

Безсоння, знервованість, сплутаність свідомості, депресія, сонливість.

### **Дихальна система**

Задишка.

### **Органи чуття**

Зміни смаку, порушення зору, закладеність носа Сечостатева

### **система**

Імпотенція, дизурія, ніктурія, нетримання сечі, дисфункція нирок, включаючи ниркову недостатність.

\*Побічні реакції, які найчастіше зустрічалися під час контрольованих клінічних випробувань.

Нижче перераховані додаткові побічні ефекти, які були зареєстровані в окремих компонентів препарату, і можуть бути можливими побічними ефектами МОДУРЕТИК®а.

## **Амілорид гідрохлорид**

### **Загальні**

Біль у ділянці шиї/плеча, біль у кінцівках.

### **Травна система**

Порушення функції печінки; загострення виразки шлунка, що, можливо, існувала раніше; диспепсія, жовтяниця.

### **Шкірні покриви**

Сухість у роті, алопеція.

### **Неврологічні**

Тремор, енцефалопатія.

### **Гематологічні**

Апластична анемія, нейтропенія.

### **Серцево-судинна система**

Був одиничний випадок, коли у хворого неповна блокада серця перейшла у повну поперечну блокаду; серцебиття.

### **Психічні функції**

Зниження лібідо, сонливість.

### Дихальна система

Кашель.

### Органи чуття

Шум у вухах, підвищення внутрішньоочного тиску.

### Сечостатева система

Поліурія, прискорене сечовипускання, спазм сфінктера сечового міхура.

### Гідрохлортіазид

#### Загальні

Анафілактичні реакції, гарячка.

#### Серцево-судинна система

Некротичний ангіт (васкуліт, шкірний васкуліт).

#### Травна система

Жовтяниця (внутрішньопечінковий холестатичний варіант), панкреатит, спазми, подразнення слизової оболонки шлунка.

#### Ендокринні порушення/порушення метаболізму

Глюкозурія, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія.

#### Гематологічні

Агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лейкопенія, пурпура, тромбоцитопенія.

#### Шкірні покривта слизові оболонки

Фотосенсибілізація, запалення слинних залоз, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз.

#### Психічна функція

Занепокоєння.

#### Сечостатева система

Інтерстиціальний нефрит.

### Дихальна система

Порушення функцій легень, включаючи розвиток пневмонії та набряку легень.

### Органи чуття та органи зору

Тимчасова нечіткість зображення, ксантопсія.

### **Передозування.**

Не існує даних про випадки передозування у людей. Невідомо, чи піддається препарат діалізу. Немає спеціальної інформації щодо лікування передозування МОДУРЕТИК<sup>®</sup>ом, і немає специфічної антидотної терапії. У разі передозування необхідно проводити симптоматичну і підтримуючу терапію. Слід припинити лікування МОДУРЕТИК<sup>®</sup>ом і здійснювати ретельне спостереження за пацієнтом. Рекомендується викликати блювання та промити шлунок.

Найбільш звичними ознаками і симптомами, які можна очікувати при передозуванні амілориду, є дегідратація та електролітний дисбаланс. Якщо виникає гіперкаліємія, слід вжити активних заходів щодо зменшення рівня калію в сироватці. При передозуванні гідрохлортіазиду найбільш очікуваними є прояви втрати електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія), а також дегідратація внаслідок надмірного діурезу. У разі застосування дигіталісу гіпокаліємія може спричинити посилення серцевих аритмій.

### **Застосування у період вагітності і годування груддю.**

Препарат не рекомендується приймати вагітним з незначними набряками, оскільки тим самим вони наражають себе і плід на зайвий ризик виникнення побічних реакцій. Діуретики не запобігають розвитку токсикозу вагітності. Також не існує переконливих даних на користь того, що вони є ефективними при лікуванні токсикозу.

Тіазиди проникають крізь плацентарний бар'єр, тому призначення препарату при встановленій чи підозрюваній вагітності проводиться з урахуванням співвідношення користі для матері та ризику для плода. До побічних реакцій належать жовтяниця плода або новонародженого, тромбоцитопенія і, можливо, інші побічні реакції, що спостерігаються у дорослих.

### Застосування при лактації

Діуретики тіазидового ряду виділяються згрудним молоком. Якщо їхнє призначення необхідне, слід припинити годування груддю.

## Діти.

Вивчення впливу амілориду гідрохлориду на дітей не проводилось. У зв'язку з цим МОДУРЕТИК® не рекомендується призначати дітям.

## **Особливості застосування.**

### Гіперкаліємія

Гіперкаліємія (рівень калію сироватки  $>5,5$  мЕкв/л) спостерігалась у хворих, які приймали амілориду гідрохлорид або окремо, або у поєднанні з іншими сечогінними засобами. Гіперкаліємія спостерігалась особливо у хворих літнього віку та пацієнтів, госпіталізованих з приводу цирозу печінки або набряків серцевого походження з ураженням нирок, або які отримували інтенсивну діуретичну терапію; окремі випадки були з летальним наслідком. Стан таких хворих потребує пильного нагляду, аби вчасно помітити клінічні, лабораторні або електрокардіографічні (ЕКГ) ознаки гіперкаліємії. Під час лікування МОДУРЕТИК®ом не слід застосовувати препарати, які збільшують вміст калію, або вживати багату на калій дієту, за винятком тяжких та/або стійких до лікування випадків гіпокаліємії. У разі проведення калійпоповнюючої терапії необхідно уважно спостерігати за рівнем калію сироватки.

### Лікування гіперкаліємії

Якщо під час лікування МОДУРЕТИК®ом виникає гіперкаліємія, введення препарату слід негайно ж припинити і, в разі потреби, вжити активних заходів щодо зниження рівня калію у сироватці.

### Порушення функції нирок

Якщо кліренс креатиніну становить нижче 30 мл/хв, застосування діуретиків тіазидового ряду є неефективним. У хворих з підвищеною концентрацією азоту сечовини в крові (АСК) понад 30 мг на 100 мл, креатиніну сироватки - понад 1,5 мг на 100 мл або загальної сечовини крові - понад 60 мг на 100 мл та хворим на діабет, терапія МОДУРЕТИК®ом повинна проводитись за умови ретельної та частої перевірки рівнів електролітів сироватки і АСК. Затримка калію за наявності порушень функції нирок потенціюється впливом калійзберігаючих препаратів і може призводити до швидкого розвитку гіперкаліємії.

### Порушення електролітного балансу

Незважаючи на те, що ймовірність розвитку порушень електролітного балансу при лікуванні МОДУРЕТИК®ом знижується, слід уважно спостерігати за станом хворого, щоб не пропустити появи ознак порушення водно-електролітної рівноваги, а саме: гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпокаліємії та гіпомагніємії. Визначення концентрації електролітів у сироватці та сечі особливо важливе, коли у хворого розвивається масивне блювання або коли йому парентерально вводять розчини у великій кількості. До ознак та симптомів, що вказують на порушення водно-електролітного балансу, належать: сухість у роті, спрага, слабкість, летаргія, сонливість, неспокій, судомні напади, сплутаність свідомості, м'язові болі або спазми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, розлади з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання). Як і при лікуванні будь-яким іншим потужним сечогінним засобом, при лікуванні гідрохлортіазидом може виникати гіпокаліємія, особливо при інтенсивному діурезі, після тривалої терапії або за наявності цирозу печінки тяжкого ступеня. Гіпокаліємія може підвищити чутливість серцевого м'яза до токсичної дії препаратів наперстянки або посилити прояви такої інтоксикації (наприклад, збільшити збудливість шлуночків). Спричинена діуретиками гіпонатріємія минає, як правило, м'яко і безсимптомно. У небагатьох хворих вона може переходити у тяжку форму і проявляти низкою симптомів. Такі хворі потребують невідкладної допомоги та призначення відповідного лікування.

Тіазидові діуретики можуть знижувати виведення кальцію з сечею. Вони можуть також призводити до короткострокового і незначного зростання рівня кальцію сироватки за відсутності встановлених порушень кальцієвого метаболізму. Перед дослідженням функції паращитоподібних залоз застосування тіазидів необхідно відмінити.

### Азотемія

Лікування гідрохлортіазидом може прискорити розвиток азотемії або призвести до посилення її проявів. Кумулятивна дія цього препарату може спостерігатись у хворих з порушенням ниркових функцій. Якщо під час лікування ниркового захворювання наростає азотемія або розвивається олігурія, введення діуретика слід припинити.

### Захворювання печінки

Тіазидові діуретики слід з обережністю застосовувати у хворих з порушенням функції печінки або з прогресуючим захворюванням печінки, оскільки навіть найменші порушення водно-електролітної рівноваги можуть прискорити розвиток печінкової коми.

#### Метаболічні розлади

У деяких хворих лікування тіазидовими діуретиками може призвести до виникнення гіперурикемії або сприяти розвитку подагри. Діуретики тіазидового ряду можуть знижувати толерантність до глюкози. У зв'язку з цим може виникнути необхідність у коригуванні дози протидіабетичних засобів, у тому числі й інсуліну, у хворих на діабет. З проведенням лікування тіазидовими препаратами може бути пов'язане підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів у сироватці. Для зменшення ризику розвитку гіперкаліємії у хворих на цукровий діабет та у пацієнтів з підозрою на цукровий діабет перед призначенням МОДУРЕТИК®а слід ретельно дослідити стан функції нирок. Прийом МОДУРЕТИК®а слід припинити щонайменше за три дні до проведення проби на толерантність до глюкози. Лише за умови дотримання надзвичайної обережності можна проводити протикалійуретичну терапію у тяжких хворих, у яких високоюмовірним є розвиток дихального або метаболічного ацидозу, зокрема у пацієнтів із серцево-легеневими захворюваннями та декомпенованим цукровим діабетом. Порушення кислотно-лужної рівноваги призводять до порушень співвідношення зовнішньоклітинного і внутрішньоклітинного калію, а розвиток ацидозу може бути пов'язаний зі швидким зростанням концентрації калію у сироватці.

#### Реакції підвищеної чутливості

Спостерігалися випадки загострення або активізації системного червоного вовчаку під час приймання тіазидових діуретиків.

Під час лікування препаратом необхідно утримуватися від застосування алкогольних напоїв.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Під час лікування препаратом необхідно утримуватися від керування автотранспортом.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

***Літій*** - зазвичай його не можна приймати одночасно з діуретиками. Сечогінні засоби знижують нирковий кліренс літію і підвищують ризик розвитку літійової інтоксикації.

***Нестероїдні протизапальні препарати*** - у деяких пацієнтів застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) може зменшити діуретичний, натрійуретичний і антигіпертензивний ефекти діуретиків. При одночасному застосуванні НПЗП і калійзберігаючих препаратів, включаючи амilorиду гідрохлорид, зростає ризик розвитку гіперкаліємії ниркової недостатності, особливо у пацієнтів літнього віку. Якщо через наявну гіпокаліємію необхідним є одночасне застосування цих препаратів, призначати їх слід з обережністю, часто перевіряючи рівень калію сироватки, а також ретельно проводити контроль ниркової функції.

#### Амilorиду гідрохлорид

***Інгібітори АПФ*** - при одночасному застосуванні амilorиду гідрохлориду та інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), блокаторів рецепторів до ангіотензину II, циклоспорину, такролімусу підвищується ризик розвитку гіперкаліємії. У тих випадках, коли підтверджено гіпокаліємію, слід застосовувати їх з обережністю, часто контролюючи рівень калію в плазмі.

#### Гідрохлортіазид

Нижче перелічені препарати можуть взаємодіяти з гідрохлортіазидом при їхньому одночасному застосуванні:

#### ***Алкоголь, барбітурати або наркотики***

Може спостерігатись потенціювання ортостатичної гіпотензії.

#### ***Протидіабетичні препарати*** (пероральні засоби та інсулін)

Може виникнути потреба в корекції дози цукрознижувального препарату.

#### ***Інші гіпотензивні засоби***

Можлива сумація ефектів МОДУРЕТИК®а та інших гіпотензивних засобів. Доцільно припинити лікування сечогінними засобами за 2 - 3 дні до початку терапії інгібітором АПФ з метою зменшення ймовірності розвитку гіпотензії після прийому першої дози інгібітора АПФ.

***Колестирамін і колестипол*** - абсорбція гідрохлортіазиду порушується при застосуванні аніонообмінних смол. Одноразові дози колестираміну або колестиполу зв'язують гідрохлортіазид і зменшують його всмоктування із шлунково-кишкового тракту відповідно на 85% і 43%.

#### ***Кортикостероїди, АКГГ***

Посилюють електролітний дисбаланс, особливо збільшують втрату калію.

#### ***Пресорні аміни*** (наприклад, норадреналін)

Можливим є зниження реакції на пресорні аміни, що не виключає їхнього застосування.

*Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад, тубокурарин)*

Можливе посилення дії міорелаксантів.

*Взаємодія лікарського засобу/лабораторних тестів*

В зв'язку з впливом на метаболізм кальцію, тіазиди можуть взаємодіяти з тестами, за допомогою яких визначається функція парашитовидної залози.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

МОДУРЕТИК® (гідрохлортіазид і амілориду гідрохлорид) – комбінований діуретичний/гіпотензивний препарат, який чинить інтенсивну натрійуретичну дію гідрохлортіазиду і калійзберігаючу дію амілориду гідрохлориду.

МОДУРЕТИК® забезпечує сечогінний і гіпотензивний ефект (зумовлений в першу чергу дією гідрохлортіазиду), і водночас дія амілориду запобігає надмірним втратам калію, які можуть спостерігатись у хворих, які отримують діуретики тіазидового ряду. Оскільки МОДУРЕТИК® містить амілорид, виділення з сечею магнію при його застосуванні є меншим, ніж при застосуванні окремо тіазидових сечогінних засобів або препаратів, що діють на рівні петлі Генле. М'яку діуретичну і гіпотензивну дію амілориду гідрохлориду доповнює натрійуретичний, діуретичний і гіпотензивний ефект тіазидів, зводячи при цьому до мінімуму втрати з сечею калію і бікарбонатів і знижуючи можливість порушення кислотно-лужної рівноваги. Сечогінна дія МОДУРЕТИК® а проявляється через 2 години після його прийому і триває майже 24 години.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид є діуретичним і гіпотензивним засобом, ефективним при прийомі внутрішньо. Початок дії гідрохлортіазиду настає через 2 години; а максимально виражений ефект спостерігається приблизно через 4 години. Сечогінна дія триває майже протягом 6-12 годин. Гідрохлортіазид не впливає на нормальний артеріальний тиск.

Амілориду гідрохлорид

Амілориду гідрохлорид є калійзберігаючим засобом, якому притаманна м'яка натрійуретична, діуретична і гіпотензивна дія. Основна мета застосування амілориду – обмежити виведення калію у хворих, у яких внаслідок лікування сечогінними засобами розвинулась гіпокаліємія або її розвиток передбачається. Дія амілориду гідрохлориду розпочинається, як правило, протягом 2-х годин після його прийому внутрішньо. Пік його впливу на виділення електролітів досягається між 6-ою та 10-ою годинами і триває майже 24 години. Максимальна концентрація препарату в плазмі визначається через 3-4 години, а час напіввиведення з плазми становить від 6 до 9 годин. МОДУРЕТИК®, що є поєднанням амілориду гідрохлориду та гідрохлортіазиду, знижує ймовірність розвитку надмірних втрат калію у хворих, діурез яких протягом тривалого часу активно стимулюється.

*Фармакокінетика*

Амілориду гідрохлорид

Пікові рівні амілориду в плазмі досягаються через 3-4 години, а період напівжиття в плазмі коливається від 6 до 9 годин. Ефекти щодо електролітів збільшуються при застосуванні одноразових доз амілориду приблизно до 15 мг. Амілорид не метаболізується печінкою і виділяється у незміненому вигляді нирками. Приблизно 50% від дози амілориду 20 мг виділяється з сечею, а 40% - з калом протягом 72 год. Амілорид незначно впливає на швидкість клубочкової фільтрації або нирковий кровотік. Оскільки амілорид не метаболізується печінкою, у пацієнтів з дисфункцією печінки не очікується накопичення препарату, але накопичення може мати місце при розвитку гепаторенального синдрому.

Гідрохлортіазид

Період напівжиття гідрохлортіазиду становить 5,6-14,8 годин. Плазмові рівні гідрохлортіазиду можуть виявляти протягом 24 год. Гідрохлортіазид не метаболізується, і швидко виділяється нирками. Щонайменше 61% дози, прийнятої внутрішньо, виділяється у незміненому вигляді протягом 24 год. Гідрохлортіазид проникає через плацентарний бар'єр, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, виділяється в грудне молоко.

## **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** ромбоподібні таблетки рожево-кремового кольору з насічками з обох боків і написом MSD 917 на одному боці.

**Термін придатності.**

3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати у сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей, місці, при температурі нижче 30 °С.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блистері з ПВХ/ПВДХ. По 3 блистери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Фросст Іберика, С.А., Іспанія

Мерк Шарп и Доум Б.В./ Merk Sharp & Dohme B.V.

**Місцезнаходження.**

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди /

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

Via Комплютенсе, 140, 28805 Алкалья де Енарес, Мадрид, Іспанія.