

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MODURETIC 5 mg + 50 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: amiloride cloridrato biidrato 5,7 mg (pari ad amiloride cloridrato anidro 5,0 mg) e idroclorotiazide 50 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MODURETIC è indicato nel trattamento dei pazienti con edema di origine cardiaca, con cirrosi epatica ascitogena e nei pazienti ipertesi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'appropriata posologia dovrà essere definita dal medico. Salvo diversa indicazione, si applicano le seguenti linee guida per la posologia.

Moduretic di solito comincia ad agire entro 2-4 ore dall'assunzione.

Edema di origine cardiaca

La terapia con MODURETIC può essere iniziata con 1 compressa al giorno. Se necessario, la dose potrà essere aumentata, ma il dosaggio massimo non dovrà superare le 2 compresse di MODURETIC al giorno. Una volta ottenuta la diuresi, si dovrà cercare di ridurre il dosaggio per la terapia di mantenimento. La terapia di mantenimento potrà essere effettuata in modo non continuativo.

Ipertensione

Il dosaggio abituale è di 1 compressa al giorno, in monosomministrazione o in dosi separate. Alcuni pazienti possono avere bisogno solo di mezza compressa di MODURETIC al giorno.

Cirrosi epatica ascitogena

Il trattamento dovrà iniziare con una posologia minima di MODURETIC (una compressa una volta al giorno). Se necessario, il dosaggio potrà essere gradualmente aumentato fino ad ottenere una diuresi efficace. Il dosaggio non dovrà superare le due compresse al giorno. Il dosaggio di mantenimento potrà essere inferiore a quello richiesto per provocare la diuresi; di conseguenza, si dovrà cercare di ridurre la dose giornaliera quando il peso del paziente si sarà stabilizzato. La riduzione graduale del peso dei pazienti cirrotici è particolarmente auspicabile per ridurre la probabilità di reazioni sfavorevoli associate alla terapia diuretica.

Somministrazione e durata del trattamento

La durata del trattamento è stabilita dal medico.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri medicinali derivati dalla sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Iperkaliemia (superiore a 5,5 mEq/l).
- Contemporanea somministrazione di altri medicinali risparmiatori di potassio o di sali di potassio (vedere paragrafo 4.4).
- Disturbi della funzione renale: anuria, insufficienza renale acuta, nefropatie progressive gravi e la nefropatia diabetica sono controindicazioni all'uso di MODURETIC. I pazienti nei quali l'azotemia supera 60 mg/100 ml, la creatinina sierica supera 1,5 mg/100 ml, o l'azoto ureico supera 30 mg/100 ml o i pazienti con diabete mellito non devono essere trattati con MODURETIC senza attenti e frequenti controlli dei livelli degli elettroliti serici, della creatinina sierica e dell'azotemia. La ritenzione di potassio associata all'uso di un agente antikaluretico è accentuata in presenza di danno renale e può causare il rapido sviluppo di iperkaliemia.
- Nei bambini.
- Nefropatia diabetica, con o senza insufficienza renale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Diabete mellito

Nei pazienti diabetici, è stata rilevata iperkaliemia con l'uso di tutti i diuretici risparmiatori di potassio, incluso amiloride cloridrato, persino in pazienti senza evidenza di nefropatia diabetica. MODURETIC dovrà quindi essere evitato, se possibile, nei pazienti diabetici e, se viene usato, gli elettroliti serici e la funzionalità renale dovranno essere monitorati di frequente. MODURETIC dovrà essere sospeso almeno tre giorni prima di un test di tolleranza al glucosio.

Acidosi metabolica o respiratoria

Il trattamento antikaluretico deve essere iniziato con cautela nei malati gravi in cui può verificarsi acidosi respiratoria o metabolica, come pazienti con malattie cardiopolmonari o pazienti con diabete scompensato. Le variazioni dell'equilibrio acido-base alterano l'equilibrio tra il potassio extracellulare e il potassio intracellulare, e ai rapidi aumenti dei valori potassiemici può seguire acidosi.

Iperkaliemia

L'iperkaliemia (livelli di potassio serico > 5,5 mEq/l) è stata osservata nei pazienti trattati con amiloride cloridrato, sia da solo che in associazione ad altri diuretici. In particolare, tale fenomeno è stato osservato in pazienti anziani, in pazienti diabetici ed in pazienti ricoverati in ospedale con cirrosi epatica o edema di origine cardiaca, che presentavano alterazione accertata della funzione renale o erano gravemente malati o ricevevano un trattamento diuretico energico. Detti pazienti devono essere attentamente monitorizzati al fine di rilevare segni clinici, elettrocardiografici o biochimici di iperkaliemia. In questo gruppo di pazienti si sono verificati alcuni decessi. Apporti supplementari di potassio sotto forma di medicinali o di una dieta ricca di potassio non debbono essere adottati con MODURETIC eccetto nei casi di ipokaliemia grave e/o refrattaria. Se vengono somministrati integratori del potassio, si raccomanda l'attento monitoraggio del potassio

ematico. Segni di iperkaliemia sono: parestesia, debolezza muscolare, stanchezza, paralisi flaccida delle estremità, bradicardia, shock, anomalie nel potassio ematico e nell'ECG. È importante tenere sotto stretto controllo il livello di potassio sierico, poiché l'iperkaliemia non è sempre accompagnata da modificazioni elettrocardiografiche.

Trattamento dell'iperkaliemia

Ogni qualvolta si presenti iperkaliemia nel corso del trattamento con MODURETIC, il medicinale dovrà essere immediatamente sospeso e, se necessario, dovranno essere prese misure energiche per ridurre il livello di potassio sierico. La sospensione del trattamento antikalurietico dovrebbe essere seguita dalla somministrazione per via endovenosa di lattato di sodio a concentrazione molare, o di glucosio per via orale o parenterale associato ad insulina ad azione rapida. Se necessario, si potrà somministrare per via orale o per enteroclisi una resina a scambio cationico, per es. polistirensolfonato sodico. Nei pazienti in cui la iperkaliemia persiste potrà essere necessaria l'emodialisi.

Squilibrio elettrolitico e innalzamento dell'azotemia

Sebbene la probabilità di squilibrio elettrolitico sia diminuita con MODURETIC, si dovranno attentamente controllare i segni di squilibrio idroelettrolitico quali: iponatriemia, alcalosi ipocloremica, ipokaliemia ed ipomagnesemia. È particolarmente importante eseguire le analisi quantitative degli elettroliti sierici e delle urine quando il paziente vomita in modo eccessivo o riceve liquidi per via parenterale. Segni e sintomi di allarme di squilibrio idroelettrolitico comprendono: secchezza della mucosa orale, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, convulsioni, confusione, crampi o dolori muscolari, faticabilità muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea e vomito.

L'ipokaliemia può svilupparsi con idroclorotiazide così come con qualsiasi altro diuretico forte, specialmente con diuresi intensa, dopo trattamento prolungato o in presenza di una cirrosi grave. L'ipokaliemia può sensibilizzare o aumentare la risposta del cuore agli effetti tossici della digitale (per es., aumentata irritabilità ventricolare).

L'iponatriemia indotta dal diuretico è solitamente lieve e asintomatica. In alcuni pazienti può diventare severa o sintomatica; tali pazienti richiedono attenzione immediata e trattamento appropriato.

Con amiloride cloridrato e con idroclorotiazide sono stati osservati innalzamenti dei livelli di azoto ureico. Detti innalzamenti sono solitamente associati a intensa eliminazione di liquidi, specialmente quando il trattamento diuretico è adottato per i pazienti gravemente malati, come per coloro che soffrono di cirrosi epatica ascitogena e di alcalosi metabolica, o per coloro che soffrono di edema refrattario. Di conseguenza, quando MODURETIC viene somministrato a detti pazienti, è importante un attento monitoraggio dei livelli degli elettroliti sierici e dell'azoto ureico.

I livelli di azotemia possono essere aumentati dall'idroclorotiazide. Gli effetti cumulativi del medicinale possono svilupparsi nei pazienti con funzione renale compromessa. Se si verifica un innalzamento dell'azotemia e oliguria durante il trattamento della malattia renale progressiva grave, il trattamento deve essere sospeso.

I tiazidici devono essere usati con cautela in pazienti con funzione epatica alterata o malattia epatica progressiva, in quanto alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico possono precipitare in coma epatico.

Effetti metabolici ed endocrini

I tiazidi possono ridurre i livelli sierici di iodio legato alle proteine senza segni di disturbi tiroidei.

A causa del componente idroclorotiazide, nei pazienti diabetici il fabbisogno di insulina può essere aumentato, ridotto o inalterato. Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la somministrazione di diuretici tiazidici.

Dato che l'escrezione di calcio è ridotta da idroclorotiazide, MODURETIC dovrà essere sospeso prima della esecuzione dei test di funzionalità paratiroidea. In alcuni pazienti sottoposti a trattamento prolungato con tiazidi sono state osservate modificazioni patologiche nelle ghiandole paratiroidee con ipercalcemia e ipofosfatemia. Tuttavia, non sono state osservate le comuni complicazioni dell'iperparatiroidismo quali litiasi renale, riassorbimento osseo e ulcera gastrica.

In alcuni pazienti che assumono tiazidici può comparire iperuricemia o può insorgere la gotta.

Aumenti dei livelli di colesterolo e dei trigliceridi possono essere associati alla terapia diuretica tiazidica.

Reazioni di ipersensibilità

Possono presentarsi in pazienti con e senza precedenti di allergie o di asma bronchiale. Con l'uso dei tiazidi è stata riferita la possibilità di esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Patologie dell'occhio

Effusione coroideale, miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso: I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroideale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono insorgenza acuta di acuità visiva diminuita o dolore oculare e in genere si manifestano in un periodo che va da qualche ora a settimane dall'inizio dell'assunzione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è interrompere l'assunzione del medicinale il prima

possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un immediato trattamento medico o chirurgico. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono comprendere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

Uso nei bambini

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia nei bambini.

Per chi svolge attività sportiva:

L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

Questo medicinale contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Litio: I diuretici riducono la *clearance* renale del litio, comportando un alto rischio di tossicità da litio; non è raccomandato l'uso concomitante. Leggere attentamente la scheda tecnica del preparato a base di litio, prima di utilizzare tali preparazioni.

Agenti antinfiammatori non steroidei compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2)

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) possono diminuire l'effetto di farmaci antiipertensivi, compresi gli effetti diuretici, natriuretici e antiipertensivi dei diuretici.

In alcuni pazienti con compromissione della funzione renale (come ad esempio gli anziani o i pazienti che sono volume depleti, compresi quelli in terapia diuretici) che sono in trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di ACE inibitori può causare un ulteriore deterioramento della funzione renale. Pertanto, nei pazienti con funzione renale compromessa la somministrazione concomitante deve essere utilizzata con cautela.

La somministrazione concomitante di FANS e agenti risparmiatori di potassio, compreso l'amiloride cloridrato, può causare iperkaliemia, specie nei pazienti anziani. Quindi, qualora si somministri l'amiloride cloridrato in concomitanza a FANS, devono essere attentamente monitorizzati i livelli sierici di potassio.

Amiloride cloridrato

Quando l'amiloride cloridrato viene usato in concomitanza ad inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, ciclosporina o tacrolimus, il rischio di iperkaliemia può aumentare. Quindi, se l'uso concomitante di questi agenti è indicato a causa di ipokaliemia accertata, devono essere usati con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio sierico.

Idroclorotiazide

I seguenti medicinali, se somministrati in concomitanza, possono interagire con i diuretici tiazidici.

Alcool, barbiturici o narcotici: Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina): Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco antidiabetico.

Altri farmaci antiipertensivi: Effetto additivo. La terapia diuretica deve essere interrotta 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con un ACE-inibitore al fine di ridurre le probabilità di un'ipotensione da prima dose.

Colestiramina e resine di colestipolo: L'assorbimento dell'idroclorotiazide viene compromesso dalla presenza di resine a scambio anionico. Dosi singole di colestiramina o di colestipolo si legano con l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento a livello del tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43%, rispettivamente.

Corticosteroidi, ACTH: Possono intensificare la deplezione elettrolitica, in particolare l'ipopotassiemia.

Amine pressorie (es. noradrenalina): È possibile una riduzione della risposta alle amine pressorie, ma non tale da precluderne la somministrazione.

Miorilassanti, non depolarizzanti (es. tubocurarina): È possibile un potenziamento della responsività al miorilassante.

Interazioni farmaco/esami di laboratorio: A causa dei loro effetti sul metabolismo del calcio, i tiazidi possono interferire con gli esami per la funzione paratiroidea (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

L'uso abituale di diuretici nelle donne sane in gravidanza, con o senza edema di lieve entità, non è raccomandato ed espone sia la madre che il feto a rischi non necessari. I diuretici non impediscono lo sviluppo della tossiemia gravidica e non c'è evidenza soddisfacente della loro utilità nel trattamento della tossiemia. I tiazidici attraversano la barriera placentare e compaiono nel sangue del cordone ombelicale. Di conseguenza, nel caso di somministrazione di MODURETIC durante una gravidanza certa o presunta, i potenziali benefici del medicinale devono essere attentamente valutati rispetto ai possibili rischi per il feto. Tali rischi comprendono ittero fetale o neonatale, trombocitopenia e possibilmente altri effetti avversi che si sono manifestati negli adulti.

I tiazidici sono stati rilevati nel latte materno. Se l'uso di MODURETIC è considerato indispensabile, la paziente deve interrompere l'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono dati che suggeriscano effetti di MODURETIC sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere

informati che, seppure raramente, il trattamento con MODURETIC può causare sonnolenza, vertigini e disturbi temporanei della visione.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con MODURETIC sono generalmente quelli ben noti associati alla diuresi, alla terapia con tiazidici o alla malattia di base che viene curata. Studi clinici non hanno dimostrato che l'associazione di amiloride-idroclorotiazide aumenta i rischi di effetti indesiderati oltre a quelli riscontrati con la somministrazione separata delle due sostanze.

Con MODURETIC sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Disturbi del sistema immunitario

reazione anafilattica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

anoressia*
alterazione dell'appetito
disidratazione
squilibrio elettrolitico
gota
iponatremia (vedere paragrafo 4.4)
iponatremia sintomatica

Disturbi psichiatrici

depressione
insonnia
confusione mentale
nervosismo
sonnolenza

Patologie del sistema nervoso

alterazione del gusto
capogiro*
cefalea*
parestesie
stupor
sincope

Patologie dell'occhio

disturbi della visione

Patologie dell'orecchio e del labirinto

vertigine

Patologie cardiache

angina pectoris
aritmie
tachicardia

Patologie vascolari

* Effetti indesiderati che sono stati segnalati più di frequente nel corso degli studi clinici controllati con MODURETIC

vampate
ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

dispnea
congestione nasale

Patologie gastrointestinali

senso di pienezza addominale
dolore addominale
stipsi
diarrea
flatulenza
sanguinamento gastrointestinale
singhiozzo
nausea*
vomito

Patologie della cute del tessuto sottocutaneo

diaforesi
prurito
eruzione cutanea*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

lombalgia
dolore articolare
dolore alle gambe
crampi muscolari

Patologie renali ed urinarie

disuria
incontinenza
nicturia
disfunzione renale inclusa insufficienza renale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

dolore toracico
faticabilità
malessere
sete
astenia*

Esami diagnostici

livelli elevati del potassio sierico (> 5,5 mEq per litro)

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

tossicità da digitale.

* Effetti indesiderati che sono stati segnalati più di frequente nel corso degli studi clinici controllati con MODURETIC

Sono stati riportati anche altri effetti collaterali con la somministrazione separata delle due sostanze.

AMILORIDE

Patologie del sistema emolinfopoietico

anemia aplastica
neutropenia

Disturbi psichiatrici

diminuzione della libido

Patologie del sistema nervoso

encefalopatia
sonnolenza
tremori

Patologie dell'orecchio e del labirinto

tinnito

Patologie cardiache

un paziente con arresto cardiaco parziale ha sviluppato un arresto cardiaco totale
palpitazioni

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

tosse

Patologie gastrointestinali

attivazione di ulcera peptica probabilmente preesistente
secchezza della mucosa del cavo orale
dispepsia

Patologie epatobiliari

ittero
disturbi della funzionalità epatica

Patologie della cute del tessuto sottocutaneo

alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

dolore del collo/spalla
dolore alle estremità

Patologie renali ed urinarie

spasmo vescicale
poliuria
pollachiuria

Esami diagnostici

anormalità della funzione renale
aumento della pressione intraoculare

IDROCLOROTIAZIDE

Infezioni ed infestazioni

sialoadenite

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Frequenza "non nota": cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Patologie del sistema emolinfopoietico

agranulocitosi
anemia aplastica
anemia emolitica
leucopenia
porpora
trombocitopenia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

iperglicemia
iperuricemia
ipokalemia

Disturbi psichiatrici

inquietudine

Patologie dell'occhio

appannamento transitorio della visione
xantopsiaeffusione coroideale (frequenza non nota)

Patologie vascolari

angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

distress respiratorio inclusa polmonite e edema polmonare

Patologie gastrointestinali

crampi
irritazione gastrica
pancreatite

Patologie epatobiliari

ittero colostatico intraepatico

Patologie della cute del tessuto sottocutaneo

fotosensibilità
necrolisi epidermica tossica
orticaria

Patologie renali ed urinarie

glicosuria
nefrite interstiziale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

febbre

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1). Sono stati segnalati casi di effusione coroidale con difetti del campo visivo dopo l'uso di diuretici tiazidici e simil-tiazidici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio nell'uomo. La DL₅₀ orale dell'associazione delle due sostanze è di 189 e 422 mg/kg nei topi femmina e nei ratti maschi rispettivamente. Non è noto se il farmaco sia dializzabile. Non esistono indicazioni particolari per il trattamento del sovradosaggio con MODURETIC e non è disponibile un antidoto specifico. Il trattamento è sintomatico e di supporto. Il trattamento con MODURETIC dovrà essere sospeso ed il paziente osservato attentamente. Le misure raccomandate consigliate nel caso di sovradosaggio includono vomito e/o lavanda gastrica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: diuretici e farmaci risparmiatori di potassio, codice ATC: C03EA01

MODURETIC è un diuretico antiipertensivo che associa in sé la potente azione natriuretica dell'idroclorotiazide con l'effetto di risparmio potassico proprio dell'amiloride cloridrato. MODURETIC fornisce un'attività diuretica ed antiipertensiva (principalmente dovuta alla componente idroclorotiazide) mentre attraverso la componente amiloride previene l'eccessiva perdita di potassio che può aversi in pazienti che ricevono un diuretico tiazidico. Per effetto dell'amiloride, con MODURETIC si ha una minore escrezione urinaria di magnesio rispetto ad un tiazidico od un diuretico dell'ansa impiegati da soli. Le lievi azioni diuretica ed antiipertensiva dell'amiloride cloridrato sono additive all'attività natriuretica, diuretica ed antiipertensiva del tiazidico mentre minimizzano la perdita di potassio e di bicarbonato riducendo la possibilità di uno squilibrio acido-base.

L'amiloride cloridrato è un farmaco risparmiatore di potassio che possiede lieve attività natriuretica, diuretica ed antiipertensiva. L'impiego principale è di conservare il potassio nei pazienti che ricevono farmaci diuretici nei quali si abbiano o siano previste eccessive perdite di potassio.

L'idroclorotiazide generalmente non determina variazioni clinicamente importanti della pressione arteriosa normale.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~ 25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~ 100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'inizio dell'azione diuretica di MODURETIC si ha entro 2 ore e questa azione sembra che si prolunghi per circa 24 ore.

Amiloride cloridrato

L'amiloride cloridrato inizia generalmente ad agire entro 2 ore da una dose orale. Il suo effetto sull'escrezione elettrolitica raggiunge un picco fra le 6-10 ore e dura circa 24 ore. I livelli plasmatici massimi sono ottenuti in 3-4 ore e l'emivita plasmatica varia da 6 a 9 ore.

L'amiloride cloridrato non viene metabolizzato dal fegato, ma viene eliminato immodificato dai reni. Ha uno scarso effetto sul volume di filtrazione glomerulare e sul flusso ematico renale. Poiché l'amiloride cloridrato non viene metabolizzato dal fegato, non si prevede accumulo della sostanza in pazienti con disfunzione epatica, ma si può verificare accumulo nel caso in cui si sviluppi una sindrome epato-renale.

Idroclorotiazide

L'effetto diuretico dell'idroclorotiazide inizia entro due ore dopo la somministrazione orale, raggiunge un picco dopo circa 4 ore e dura circa 6-12 ore. L'idroclorotiazide viene eliminato rapidamente dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Amiloride cloridrato

La DL₅₀ acuta per via orale dell'amiloride (calcolata come base) è di 56 mg/kg nel topo e di 36-85 mg/kg nel ratto, in relazione alla razza. In uno studio di tossicità cronica della durata di 78 settimane condotto su ratti, la dose massima tollerata per un periodo superiore ad alcune settimane era di 10 mg/kg/die (calcolata come amiloride cloridrato). Con questo dosaggio, ma non con uno di 2,5-5 mg/kg, si sono rilevati una riduzione del peso corporeo e del sodio serico ed un aumento del potassio serico.

Non si è osservato alcun effetto cancerogeno quando l'amiloride cloridrato veniva somministrato per 92 settimane a topi ad un dosaggio fino a 10 mg/kg/die (25 volte la dose giornaliera massima impiegata per l'uomo). L'amiloride cloridrato è stato anche somministrato per 104 settimane a ratti maschi e femmine a dosi fino a 6-8 mg/kg/die (rispettivamente 15 e 20 volte la dose giornaliera massima impiegata per l'uomo). Non si sono osservati effetti di cancerogenicità.

L'amiloride cloridrato è privo di attività mutagenica in numerosi ceppi di Salmonella typhimurium con o senza un'attivazione microsomiale di fegato di mammifero (test di Ames). Sono stati condotti studi di teratologia con associazioni di amiloride cloridrato e idroclorotiazide nei conigli e topi a dosi fino a 25 volte la dose giornaliera massima impiegata per l'uomo; non si sono rilevati danni al feto.

Idroclorotiazide

In studi di tossicologia acuta e cronica è stato osservato che l'idroclorotiazide presenta una tossicità relativamente bassa. In studi di tossicologia animale acuta la DL₅₀ nei topi è maggiore di 10.000 mg/kg in sospensione per os e 884 mg/kg per endovena. Nei ratti la DL₅₀ acuta è maggiore di 10.000 mg/kg in sospensione per os e 3.130 mg/kg in sospensione per via intraperitoneale. Nei conigli la DL₅₀ acuta endovena è 461 mg/kg e nel cane circa 1.000 mg/kg. I cani tollerano fino a 2.000 mg/kg per os senza segni di tossicità. Negli studi di tossicologia orale cronica nel ratto, utilizzando dosi fino a 2.000 mg/kg/die per 5 giorni a settimana per 26 settimane, non sono stati osservati segni dell'effetto del farmaco, né alterazioni correlate al farmaco all'autopsia. L'idroclorotiazide è stato somministrato in ratti in uno studio di due cucciolate, nel topo in uno studio di 2 generazioni e in conigli con test di gravidanza positivo. Nessuno di questi studi ha mostrato effetti teratogeni dell'idroclorotiazide. La prole accresciuta fino allo svezzamento o alla maturità non ha mostrato segni di effetti correlabili al trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio fosfato dibasico diidrato, lattosio monoidrato, amido di mais, amido pregelatinizzato, gomma guar, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC ed alluminio.
Confezione da 20 compresse 5 mg + 50 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 compresse 5 mg + 50 mg

AIC n.023070016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 1974

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO