

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uretren comp tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää triamtereenia 50 mg ja trikloorimetiatsidia 1 mg.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Keltainen, pyöreä, kupera, päällystämätön tabletti, Ø 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio. Sydän-, munuais- ja maksaperäiset sekä muista syistä johtuvat turvotukset.

4.2 Annostus ja antotapa

1–2 tablettia 1–2 kertaa vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

- Hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta
- Sulfonamidi- tai sulfonyyliurea-allergia
- Kihti
- Yliherkkyys valmisteeseen vaikuttaville aineille tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteeseen turvallisuudesta lasten hoidossa ei ole riittävästi kokemusta. Pitkäaikaisessa Uretren comp -hoidossa olevien potilaiden, erityisesti vanhusten tai munuaisten tai sydämen toiminnanvajausta, maksakirroosia tai sokeritautia sairastavien, elektrolyytti-tasapainoa on seurattava.

Triamtereeni on heikko dihydrofoolihapporeduktaasin estäjä. Tämän vuoksi triamtereeni-hoidon aikana on syytä suorittaa hematologisia tutkimuksia pansytopenian ja megaloblastoosin toteamiseksi/poissulkemiseksi potilaille, joilla on foolihapon puutteelle altistavia tekijöitä, kuten esim. maksakirroosi ja puutteellinen ravitsemustila.

Uretren comp -tabletit sisältävät apuaineena laktoosia 24 mg/tabletti. Lääke ei sovi potilaille, joilla on harvinainen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosin/galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Trikloorimetiatsidilla on yhteinen interaktiokirjo muiden tiatsididiureettien kanssa:

- Tiatsididiureetit voimistavat verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta ja voivat heikentää

verenpainetta kohottavien lääkkeiden vaikutusta.

- Ne voivat voimistaa keskushermostoa lamaavien lääkkeiden ja lihasrelaksanttien vaikutusta.
- Ne lisäävät digoksiini- ja litiumintoksikaation riskiä.
- Kortikosteroidit ja kortikotropiini pahentavat tiatsidien aiheuttamaa hypokaleemiaa.
- Yhteiskäytössä beetasalpaajien kanssa tiatsidit voivat aiheuttaa hypertriglyseridemian ja hyperglykemian voimistumista.
- Kolestyramiini ja kolestipoli vähentävät tiatsidien imeytymistä.
- Kalsiumsuolojen käyttö yhdessä tiatsididiureettien kanssa on johtanut maitoalkalioire-yhtymään
- Siklosporiinin käyttö lisää tiatsidien aiheuttaman kihdin riskiä.
- Tiatsidien on epäilty lisäävän allopurinolin vakavien haittavaikutusten vaaraa.
- Aminoglykosidien munuaistoksisuus ja solunsalpaajien luuydintoksisuus saattavat lisäntyä tiatsididiureettien käytöstä.
- Hydroklooritiatsidin ja furosemidin on kuvattu karbamatsepiinin kanssa liittyneen vakavaan hyponatremiaan.
- Tulehduskipulääkkeet vähentävät trikloorimetiatsidin antihypertensiivistä ja diureettista tehoa.

Triamtereenin lääkeaineyhteisvaikutukset:

- Triamtereeni vähentää tiatsidi- ja loopdiureettien aiheuttamaa hypokalemian riskiä.
- Se tehostaa muiden lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.
- Sen käyttö kaliumsuolojen, kaliumia sisältävien lääkevalmisteiden, amiloridin, spironolaktonin, angiotensiinikonvertaasin estäjän tai angiotensiinireseptorin salpaajan kanssa lisää hyperkalemian riskiä.
- Ranitidiini pienentää triamtereenin ja sen aktiivisen metaboliitin munuaispuhdistumaa. Triamtereenin farmakodynaaminen vaikutus ei kuitenkaan oleellisesti muutu, koska myös triamtereenin imeytyminen vähenee.
- Hydroklooritiatsidin ja triamtereenin käytön on kuvattu lisänneen amantadiinin toksisuutta ja liittyneen trimetopriimin käytön yhteydessä vakavaan hyponatremiaan.
- Tulehduskipulääkkeet heikentävät triamtereenin tehoa ja lisäävät triamtereenihoidon aikana munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

4.6 Raskaus ja imetys

Trikloorimetiatsidin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi kokemusta, mutta hydroklooritiatsidin tiedetään läpäisevän istukan; sen pitoisuus napaveressä on sama ja lapsivedessä suurempi kuin äidissä. Tiatsidit voivat aiheuttaa sikiön hypoglykemiaa ja allergiselta tai idiosynkraattiselta pohjalta sikiön trombosytopeniaa ja nostaa äidin veren androgeenisten steroidien pitoisuutta. Hydroklooritiatsidi pääsee hyvin vähäisessä määrin äidinmaitoon; imeväiseen ei kuitenkaan tule mitattavia pitoisuuksia. Trikloorimetiatsidi käyttäytyy mahdollisesti samoin. Triamtereeni läpäisee istukan ja pääsee maitoon eläimillä. Foolihappoantagonistina triamtereenia ei tule käyttää raskauden aikana. Myös valmisteiden imetyksenaikaiseen käyttöön on syytä suhtautua harkiten.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Uretren comp -valmisteiden käyttö voi hoidon alussa heikentää potilaan suorituskykyä. Potilaan reagointi lääkevaikutukselle tulee olla tiedossa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä vaativaa työtä. Hyvän hoitotasapainon vallitessa trikloorimetiatsidin tai triamtereenin ei tiedetä heikentävän suorituskykyä liikenteessä tai työssä.

4.8 Haittavaikutukset

Uretren comp -valmisteiden tärkeimmät haittavaikutukset ovat hypo- ja hyperkalemia ja hypomagnesemia, joiden välttäminen vähentää muitakin haittavaikutuksia (heikentynyttä glukoosinsietoa ja lihas- ja hermosto-oireita). Allergiset ja hengenvaaralliset haittavaikutukset ovat harvinaisia. Metabolisia haittavaikutuksia voi välttää käyttämällä pienintä hoidon kannalta tehokasta

annosta.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset (>1/100), Melko harvinaiset (>1/1000 ja <1/100), Harvinaiset (<1/1000).

		Triamtereeni	Trikloorimetiatsidi
Veri ja imukudos	Harvinaiset	Megaloblastinen anemia, pansytopenia	Trombosytopenia, hemolyysi, granulositytopenia, leukopenia, aplastinen anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Hyperkalemia	Hypokalemia, hypomagnesemia, dehyrdaatio, lisääntynyt insuliiniresistenssi, heikentynyt glukoosinsieto, hyperglykemia, hyperurikemia, vähentynyt kalsiumin erityys
	Melko harvinaiset		Hyperkalsemia, hyponatremia, lisääntynyt sinkin erityys
	Harvinaiset	Hypovolemia, hyperurikemia	Plasman lipidiarvojen kohoaminen (hoidon alussa), kihti
Psyykkiset haitat	Harvinaiset		Masentuneisuus
Hermosto	Yleiset		Parestesia
	Melko harvinaiset		Huimaus (hoidon alussa)
	Harvinaiset	Päänsärky	
Silmät	Harvinaiset		Vähentynyt kyynelnesteen erityys
Verisuonisto	Harvinaiset		Allerginen vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinaiset		Allerginen pneumoniitti
Ruuansulatuselimistö	Yleiset	Oksentelu, ripuli, pahoinvointi (voi välttää ottamalla lääkkeen ruokailun jälkeen)	
	Harvinaiset	Suun kuivuus	Pankreatiitti
Maksa ja sappi	Harvinaiset		Kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinaiset	Ihottuma	Ihottuma
		Valoihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinaiset		Myalgia

Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Palautuva, lievä munuaisten toiminnan vaje	
	Harvinainen	Interstitiaalinen nefriitti, virtsatiekivet, seerumin kreatiniinin ja jäännöstyypen lisääntyminen	Akuutti interstitiaalinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset		Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset		Heikotus
	Harvinaiset	Lääkekuume, heikotus	Valoyliherkkyys

4.9 Yliannostus

Tiatsididiureettien annos-vastekäyrä on loiva, joten tiatsidien hengenvaarallinen yliannostus on harvinaista. Yksittäisiä kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Hoito on oireiden ja löydösten mukainen.

Triamterenin osalta ei tiedetä annosta, joka aiheuttaisi ihmisellä äkillisen tai hengen-vaarallisen myrkytyksen. Hoito on oireiden ja löydösten mukainen. Dialyysistä saattaa olla hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tiatsidit tai niiden kaltaiset diureetit ja kaliumia säästävät diureetit, ATC-koodi: C03EA02.

Trikloorimetriatsidi kuuluu tiatsididiureetteihin. Se eritetään aktiivisesti alkuvirtsaan. Se estää distaaliossa munuaistubuluksessa natriumin ja kloridin yhteiskuljetusta alkuvirtsasta. Ennen tätä noin 90 % natriumista on imeytynyt takaisin. Natriumin takaisinimeytymisestä trikloori-metiatsidi voi siis estää noin 10 %. Sen todennäköisin vaikutusmekanismi on Na⁺:n ja Cl⁻:n kuljetusmolekyylin suora salpaus. Kyseessä voi myös olla fosfodiesteriäasin esto, munuaissolujen oksidatiivisen fosforylaation esto tai prostaglandiinisalpaus. Trikloorimetriatsidi estää heikosti hiilihappoanhydraasia. Tiatsidit edistävät kaliumin, vetykarbonaatin, magnesiumin ja fosfaatin erittymistä ja vähentävät kalsiumin ja virtsahapon erittymistä. Tiatsidit vähentävät munuaissuodoksen määrää ja pienentävät solunulkoisen nesteen tilavuutta. Ne heikentävät verisuonten supistumisvastetta, laajentavat jonkin verran verisuonia ja vähentävät näin veren-virtauksen ääreisvastusta. Vesitystaudissa (diabetes insipidus) ne vähentävät virtsaneritystä. Verenpainetta laskeva vaikutus riippuu munuaisten toiminnasta, verenpaineen lähtötasosta ja ravinnon suolasta. Terapeuttisen vaikutuksen osalta tiatsidien annosvastekuvaaja on loiva, haittavaikutusten osalta jyrkempi. Tiatsidit vähentävät kalsiumin eritystä ja sen vuoksi niillä voi olla edullisia vaikutuksia luihin. Virtsan kalsiumin vähenemisellä voi olla myös virtsatiekiviltä suojaavaa vaikutusta.

Triamtereeni on kaliumia säästävä diureetti, se estää natriumin takaisinimeytymistä distaaliossa munuaistubuluksessa ja pienentyneen varauspotentiaalın seurauksena kaliumin erittymistä. Triamterenin vaikutus ei riipu aldosteronista. Yksinään triamtereeni voi aiheuttaa K⁺:n erityksen vähäisen lisääntymisen, mutta se vähentää muilla diureeteilla ja mineralo-kortikoideilla aiheutettua K⁺:n ja Mg⁺⁺:n erittymistä. Yksin käytettynä annoksella 150–250 mg/vrk triamtereeni estää sydämen vajaatoiminnasta ja nefroottisesta oireyhtymästä johtuvaa ja lääkkeitten aiheuttamaa turvotusta sekä vähentää K⁺:n erittymistä virtsaan ja nestekuormaa maksakirroosipotilailla. Triamterenin käytöstä

yksinään ei ole laajaa julkaistua tutkimusta. Triamtereeni nostaa seerumin K⁺- ja solunsisäistä Mg⁺⁺- ja K⁺-pitoisuutta diureeteilla aiheutetussa hypokalemiassa.

Eurooppalaisessa yli 60-vuotiaita korkeaverenpaineisia koskevan tutkimuksen kaksoissokeassa osassa hydroklooritiatsidin (25 mg) ja triamtereenin (50 mg) yhdistelmää käyttäneillä sydän-peräinen kuolleisuus väheni 47 % lumeryhmään verrattuna.

5.2 Farmakokinetiikka

a) Yleiskuvaus

Trikloorimetiatsidi imeytyy muiden tiatsididiureettien tapaan hyvin suun kautta otettuna. Kirjallisuudessa on vain niukalti tietoa sen farmakokinetiikasta. Se vaikuttanee muuttumattomana. Eliminaation puoliintumisaika on 1-4 tuntia. 60 – 100 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Vaikutuksen kesto on 24 tuntia. Trikloorimetiatsidi läpäisee istukan muiden tiatsidien tapaan ja pääsee pieninä pitoisuuksina myös maitoon.

Suun kautta otetun triamtereenin farmakokinetiikka vaihtelee yksilöittäin suuresti. Imeytyneen lääkeaineen osuus on 30–83 % ja biologinen hyötyosuus 54±12 %. Triamtereenin ensikierron metabolia on luokkaa 40 %. Huippupitoisuus saavutetaan 2–4 tuntia annostelusta. Triamtereenin eliminaatiovaiheen puoliintumisajan keskiarvoksi on raportoitu 2–4,2 tuntia. Triamtereenilla on aktiivinen metaboliitti 4-hydroksitriamtereenisulfaatti, jonka diureettinen ja kaliumia säästävä vaikutus on yhtä voimakas kuin kanta-aineenkin ja jonka eliminaatiovaiheen puoliintumisajaksi on raportoitu 3,1±1,2 tuntia. Noin 80 % kanta-aineesta muuttuu metaboliitiksi. Triamtereenista erittyy muuttumattomana virtsaan 1–10 %, triamtereenista ja aktiivisesta metaboliitista 52±10 %. Kokonaispuhdistuma on triamtereenilla 63±20 ml/min/kg. Triamtereenin munuaispuhdistuma on 3,6±0,7 ml/min/kg ja aktiivisen metaboliitin 2,3±0,6 ml/min/kg. Jakaantumistilavuus on n. 3 l/kg–13,4± 4,9 l/kg. Plasmassa on albumiiniin sitoutuneena triamtereenista 61±2 % ja aktiivisesta metaboliitista 90,4±1,3 %. Triamtereeni kulkeutuu istukan läpi sikiöön, eläimillä myös vähäisessä määrin maitoon. Ihmisillä maitoon kulkeutumisesta ei ole tietoa.

b) Ominaisuudet potilaassa

Trikloorimetiatsidilla ei ole pitoisuuden ja terapeuttista vaikutuksen välistä riippuvuutta, vaikka yksilölläisen herkkyyden perusteella annostusta voi ihanteellisen vaikutuksen saamiseksi joutua muuttamaan. Vanhuksilla jakaantumistilavuus pienenee elimistön vesitilan pienentyessä. Munuaisten vajaatoiminnassa tiatsidien eliminaatio hidastuu. Trikloorimetiatsidin diureettinen vaikutus kestää 24–48 tuntia. Tiatsidit läpäisevät istukan ja pääsevät pienessä määrin maitoon; imeväiseen ei tule kuitenkaan mitattavia pitoisuuksia.

Triamtereenin ja etenkin sen aktiivisen metaboliitin eliminaatio on hidastunut munuaisten vajaatoiminnassa. Kreatiiniinipuhdistuman ollessa alle 25 ml/min triamtereenin käyttö katsotaan vasta-aiheiseksi kohonneen hyperkalemiariskin vuoksi. Maksasairaudet nostavat veren triamtereenipitoisuuksia ja pidentävät vaikutusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Trikloorimetiatsidin LD50 on rotalla po. > 20 g/kg. Triamtereenilla ei ole kliinisesti merkittävää toksisuuspotentiaalia, hiirelle po. LD50 on 380 mg/kg. Rotalla ja kaniinilla tehdyt toksisuuskokeet eivät ole osoittaneet triamtereenin vaikuttavan sikiökuolleisuuteen, sikiön kokoon, eivätkä epämuodostumien määrään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Liivate
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä (15-25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

50 ml:n ruskea lasitölkki (Tyypin III lasia), alumiininen suljin, kuivausainekapseli; 100 tablettia.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

2982

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.2.1966 / 14.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.3.2008