CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diuramid, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 250 mg acetazolamidu (*Acetazolamidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Jaskra
- przewlekła z otwartym kątem,
- wtórna,
- z zamkniętym kątem (krótkotrwałe leczenie przedoperacyjne w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego).

Obrzęki
- w niewydolności serca,
- wywołane przez leki.

Padaczka
w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi
- *petit mal* u dzieci,
- *grand mal*,
- postacie mieszane.

Ostra choroba wysokościowa
produkt skraca czas aklimatyzacji, ale jego działanie na objawy choroby wysokościowej jest niewielkie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jaskra
Dawkę produktu należy ustalać indywidualnie w zależności od wielkości ciśnienia wewnątrzgałkowego.
Zwykle zaleca się u dorosłych następujące dawkowanie:

W *jaskrze z otwartym kątem* 250 mg (1 tabletka) od 1 do 4 razy na dobę.
Dawki większe niż 1000 mg (4 tabletki) nie zwiększają skuteczności

leczenia.

W jaskrze wtórnej	250 mg (1 tabletka) co 4 godziny. U niektórych pacjentów produkt jest skuteczny w dawce 250 mg (1 tabletka) 2 razy na dobę (w krótkotrwałym leczeniu).
W ostrych napadach jaskry	250 mg (1 tabletka) 4 razy na dobę.

Padaczka

Dorośli i dzieci:	Zwykle od 8 do 30 mg/kg masy ciała na dobę, w 1 do 4 dawek podzielonych. Optymalna dawka wynosi od 375 mg do 1000 mg ($1^1/_2$ do 4 tabletek) na dobę.

Podczas jednoczesnego stosowania acetazolamidu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi, początkowo stosuje się 250 mg (1 tabletkę) raz na dobę, zwiększając dawkę stopniowo w razie potrzeby. U dzieci nie należy stosować dawki większej niż 750 mg na dobę.

Obrzęki w niewydolności krążenia i wywołane przez leki
Początkowo od 250 mg do 375 mg (1 do $1^1/_2$ tabletki) raz na dobę, rano.
Optymalne działanie moczopędne występuje, jeśli produkt stosuje się co drugi dzień lub przez kolejne 2 dni z jednodniową przerwą.
Podczas podawania acetazolamidu należy kontynuować leczenie zalecane w niewydolności krążenia, np. stosowanie glikozydów naparstnicy (patrz punkt 4.5), ograniczenie soli w diecie i uzupełnianie potasu.

Ostra choroba wysokościowa
Zaleca się stosowanie produktu w dawce od 500 mg do 1000 mg (2 do 4 tabletek) na dobę, w dawkach podzielonych.
W przypadku szybkiego zdobywania wysokości (ponad 500 m dziennie): 1000 mg (4 tabletki) na dobę w dawkach podzielonych.
Produkt należy stosować na 24 do 48 godzin przed planowanym wejściem na znaczną wysokość, a w razie wystąpienia objawów choroby leczenie należy kontynuować przez następne 48 godzin lub dłużej, jeśli to konieczne.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Lek można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Acetazolamid jest przeciwwskazany w sytuacjach, gdy we krwi występują obniżone stężenia sodu i (lub) potasu, w przypadku zaburzeń czynności nerek i wątroby, niewydolności nadnerczy i kwasicy hiperchloremicznej. Acetazolamid nie powinien być stosowany u pacjentów z marskością wątroby, gdyż może zwiększać ryzyko encefalopatii wątrobowej.

Długotrwałe podawanie acetazolamidu jest przeciwwskazane u pacjentów z przewlekłą niewyrównaną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, ponieważ w przypadku pełnego zamknięcia kąta przesączania, pogorszenie jaskry będzie maskowane obniżonym ciśnieniem śródgałkowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwpadaczkowych wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli

i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wystąpienia zwiększonego ryzyka także podczas stosowania acetazolamidu. W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują myśli i zachowania samobójcze i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Zwiększenie dawki nie prowadzi do zwiększenia diurezy, może natomiast zwiększać częstotliwość występowania senności i (lub) zaburzeń czucia.

Zwiększenie dawki produktu często prowadzi do zmniejszenia diurezy. Jednakże, w pewnych przypadkach bardzo wysokie dawki podawano w połączeniu z innymi diuretykami w celu zabezpieczenia diurezy w sytuacji całkowitej opornej niewydolności.

U pacjentów leczonych acetazolamidem odnotowano zarówno podwyższenie jak i obniżenie stężenia glukozy we krwi. Należy to wziąć pod uwagę w odniesieniu do pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą.

Podczas długotrwałego leczenia acetazolamidem wskazane są specjalne środki ostrożności. Należy poinformować pacjenta, aby zgłaszał wszelkie nietypowe zmiany skórne. Zaleca się okresową kontrolę morfologii krwi i stężenia elektrolitów. W następstwie ciężkiej reakcji na sulfonamidy stwierdzano rzadkie przypadki zgonów. Gwałtowny spadek liczby krwinek lub pojawienie się toksycznych objawów skórnych powinno być sygnałem do natychmiastowego zaprzestania leczenia acetazolamidem.

U chorych z niedrożnością dolnych dróg oddechowych lub rozedmą płuc, u których wentylacja pęcherzykowa może być osłabiona, acetazolamid może nasilać kwasicę. Należy zachować ostrożność stosując acetazolamid.

U pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z zastosowania produktu do ryzyka dalszego wytrącania się kamieni.

Acetazolamid alkalizuje mocz.

Pojawienie się na początku leczenia uogólnionego rumienia z występującymi jednocześnie krostkami i gorączką może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. AGEP) (patrz punkt 4.8). Jeśli zdiagnozuje się AGEP, należy odstawić acetazolamid i przeciwwskazane jest wszelkie dalsze podawanie acetazolamidu.

<u>Sód</u>
Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acetazolamid jest pochodną sulfonamidową. Może wystąpić nasilenie działania antagonistów kwasu foliowego, leków hipoglikemizujących oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Jednoczesne podawanie acetazolamidu i kwasu acetylosalicylowego może spowodować ciężką kwasicę oraz nasilić toksyczność względem ośrodkowego układu nerwowego.
Acetazolamid powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących duże dawki kwasu acetylosalicylowego ze względu na możliwość wystąpienia anoreksji, przyspieszonego oddechu, stanu letargu, śpiączki, a nawet zgonu.

Modyfikacja dawki może być potrzebna w przypadku, gdy acetazolamid podawany jest z glikozydami nasercowymi lub lekami obniżającymi ciśnienie krwi.

Stosowany jednocześnie, acetazolamid zmienia metabolizm fenytoiny, prowadząc do zwiększenia jej stężenia w surowicy. U kilku pacjentów przyjmujących acetazolamid w połączeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi stwierdzono ciężką postać osteomalacji.

Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące obniżonego poziomu prymidonu i zwiększonego poziomu karbamazepiny w surowicy przy jednoczesnym podawaniu acetazolamidu.

Ze względu na możliwe działanie addycyjne, jednoczesne stosowanie acetazolamidu z innymi inhibitorami anhydrazy węglanowej jest niewskazane.

Zwiększając wartość pH moczu w kanalikach nerkowych, acetazolamid zmniejsza wydalanie amfetaminy i chinidyny z moczem, co może prowadzić do zwiększenia i wydłużenia czasu działania amfetaminy oraz nasilić działanie chinidyny.

Cyklosporyna: acetazolamid może zwiększać stężenie cyklosporyny.

Metenamina: acetazolamid może znosić działanie antybakteryjne metenaminy na drogi moczowe.

Lit: acetazolamid zwiększa wydalanie litu i może powodować obniżenie stężenia litu we krwi.

Sodu wodorowęglan: jednoczesne stosowanie acetazolamidu i sodu wodorowęglanu zwiększa ryzyko tworzenia się kamieni nerkowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Acetazolamid przenika przez barierę łożyska.
Wykazuje działanie teratogenne i embriotoksyczne u myszy, szczurów, chomików i królików po zastosowaniu dawki doustnej lub pozajelitowej dziesięciokrotnie wyższej niż zalecana u ludzi.
Nie przeprowadzono odpowiednich badań u kobiet w ciąży. Produktu nie należy stosować u kobiet w ciąży, szczególnie w I trymestrze.

Karmienie piersią
Acetazolamid w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego. Z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt, należy podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lub zaprzestaniu karmienia piersią podczas przyjmowania produktu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Zwiększenie dawki nie prowadzi do zwiększenia diurezy, może natomiast zwiększać częstość występowania senności i (lub) zaburzeń czucia.
Rzadziej zgłaszano przypadki zmęczenia, zawrotów głowy i ataksji.
Odnotowano kilka przypadków stanów dezorientacji u pacjentów z obrzękami, spowodowanymi marskością wątroby. Takie przypadki należy ściśle monitorować.
Odnotowano przemijającą krótkowzroczność.
Zaburzenia te zawsze ustępują po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu stosowania produktu.
W trakcie leczenia pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane podczas krótkotrwałego leczenia zazwyczaj nie są ciężkie.

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane: parestezje (szczególnie uczucie „mrowienia” w kończynach), utrata apetytu, zaburzenia smaku, wielomocz, uderzenia gorąca, pragnienie, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, drażliwość, depresja, zmniejszenie libido, sporadycznie senność i dezorientacja.
Rzadko obserwowano nadwrażliwość na światło.

Podczas długotrwałego leczenia może sporadycznie wystąpić kwasica metaboliczna i zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia. Hipokaliemia jest najczęściej przejściowa i rzadko ma znaczenie kliniczne. W przypadku kwasicy metabolicznej należy podać wodorowęglan.

Podczas długotrwałego leczenia może wystąpić hiperglikemia i hipoglikemia.

Obserwowano też krótkowzroczność, przemijającą po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania produktu.

Zaburzenia układu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, biegunka.

Acetazolamid jako pochodna sulfonamidowa może wywoływać działania niepożądane charakterystyczne dla sulfonamidów. Są to: gorączka, agranulocytoza, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, wysypka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, plamica małopłytkowa, anafilaksja, krystaluria, kamienie nerkowe, kolka nerkowa i uszkodzenie nerek. Zgłaszano rzadkie przypadki piorunującej martwicy wątroby.

Inne, sporadycznie występujące, działania niepożądane to: pokrzywka, krew w kale, krwiomocz, cukromocz, zaburzenia słuchu i szum w uszach, zaburzenia wątroby, niewydolność nerek oraz, rzadko, zapalenie wątroby lub żółtaczka cholestatyczna, porażenia wiotkie, drgawki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Częstość nieznana: ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano objawów przedawkowania i ostrego zatrucia u ludzi.
Brak swoistej odtrutki na acetazolamid. W wyniku przedawkowania mogą wystąpić zaburzenia równowagi elektrolitowej i kwasica oraz zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego należy kontrolować stężenia elektrolitów w surowicy, szczególnie potasu, oraz pH krwi. Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.
W przypadku kwasicy stosuje się wodorowęglany. Hemodializa usuwa acetazolamid z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory anhydrazy węglanowej, kod ATC: S01EC01

Acetazolamid jest inhibitorem anhydrazy węglanowej, działającym moczopędnie. Mechanizm działania polega na zahamowaniu wymiany jonów Na^+ na jony H^+ pochodzące z kwasu węglowego. Anhydraza węglanowa katalizuje reakcję, w której powstaje kwas węglowy. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez acetazolamid hamuje syntezę kwasu węglowego w cewkach proksymalnych. Niedobór kwasu węglowego, będącego źródłem jonów H^+, powoduje zwiększenie wydalania wody i sodu. Skutkiem działania acetazolamidu jest więc zwiększenie natriurezy i diurezy. Po upływie około 3 dni stosowania acetazolamidu działanie moczopędne ustaje.
Kilkudniowa przerwa w podawaniu powoduje przywrócenie normalnej aktywności anhydrazy węglanowej i działania moczopędnego.
Acetazolamid zwiększa wydalanie sodu i wodorowęglanów, co może prowadzić do rozwoju kwasicy metabolicznej.
Dopływ znacznych ilości sodu do dystalnych części nefronu wywołany przez acetazolamid powoduje zwiększenie wymiany jonów Na^+ na K^+. Prowadzi to do dużej utraty potasu, czego następstwem może być niedobór i hipokaliemia.
Acetazolamid powoduje także zwiększenie wydalania w moczu fosforanów, magnezu i wapnia, co może prowadzić do ciężkich zaburzeń metabolicznych.
Ze względu na mechanizm działania acetazolamid jest stosowany również w leczeniu jaskry. Zmniejsza on ilość wytwarzanej cieczy wodnistej w oku i dzięki temu zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe.
Acetazolamid jest również stosowany jako lek wspomagający w leczeniu padaczki. Hamowanie anhydrazy węglanowej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego opóźnia nieprawidłowe wyładowania neuronów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Acetazolamid jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego.
Po doustnym podaniu dawki 500 mg, C_{max} (12 - 27 µg/ml) występuje po 1 - 3 godzinach.
Acetazolamid w mniejszych stężeniach utrzymuje się w krwi przez 24 godziny od chwili podania.

Dystrybucja
Acetazolamid przenika do wielu tkanek. Ulega dystrybucji głównie w erytrocytach, osoczu i nerkach, w mniejszym stopniu w wątrobie, mięśniach, gałkach ocznych i ośrodkowym układzie nerwowym. Nie kumuluje się w tkankach.
Frakcja związana z białkami osocza stanowi 70 - 90% całkowitej zawartości acetazolamidu we krwi.
Okres półtrwania wynosi od 3 do 6 godzin (według niektórych źródeł nawet do 8 godzin).
Produkt przenika przez barierę łożyska.
Acetazolamid w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego.

Metabolizm
Acetazolamid nie jest metabolizowany.

Eliminacja
Acetazolamid wydalany jest przez nerki w postaci niezmienionej.
Po doustnym podaniu, około 90% przyjętej dawki wydalane jest w moczu w ciągu 24 godzin.
Niewielka ilość może być eliminowana z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego u zwierząt.
W testach mutagenności przeprowadzonych na bakteriach nie wykazano działania mutagennego.
Acetazolamid nie wpływał na płodność szczurów po podaniu w dawkach czterokrotnie większych od zalecanych u ludzi (1000 mg/50 kg mc.).
Po podaniu doustnym i parenteralnym acetazolamid działał teratogennie u myszy, szczurów, chomików i królików. Zmiany dotyczyły głównie kośćca: niedorozwój kośćca, zmiany kształtu lub brak członów palców (*ectodactylia*) oraz niedorozwój kręgów piersiowych i lędźwiowych.
Wysunięto szereg hipotez dotyczących mechanizmu działania:

- zmiany genotypu jaja płodowego,
- kwasica,
- zaburzenia ukrwienia (częstsze zmiany w kończynach).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Krzemionka koloidalna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0339

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.01.1959 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.08.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.02.2021 r.

Charakterystyka produktu leczniczego zgodna z decyzją Nr UR/ZM/0060/21 z dn. 05.02.2021 r.