

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydrochlorothiazide Orion, 12,5 mg, tabletki
Hydrochlorothiazide Orion, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hydrochlorothiazide Orion, 12,5 mg
Każda tabletką zawiera 12,5 mg hydrochlorotiazidydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletką zawiera 50,5 mg laktozy jednowodnej.

Hydrochlorothiazide Orion, 25 mg
Każda tabletką zawiera 25 mg hydrochlorotiazidydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletką zawiera 101 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Hydrochlorothiazide Orion, 12,5 mg
Białe, okrągłe tabletki o średnicy 6 mm, z linią podziału z jednej strony tabletki.
Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Hydrochlorothiazide Orion, 25 mg
Białe, okrągłe tabletki o średnicy 8 mm, z linią podziału z jednej strony tabletki.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Obrzęki w przebiegu niewydolności serca.
- Obrzęki spowodowane innymi zaburzeniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dawkę dobową należy przyjmować rano.

Dorośli

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa to 12,5-50 mg na dobę. Należy stosować najmniejszą możliwą dawkę podtrzymującą, ponieważ obniżenie ciśnienia tętniczego nie zależy od dawki.

Hydrochlorothiazide Orion może być podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi i może nasilać ich działanie. Dawkę leku należy zatem odpowiednio dostosować.

Obrzęki

Zalecana dawka początkowa wynosi 25-50 mg na dobę, a w ciężkich przypadkach 75-100 mg na dobę. Należy stosować najmniejszą możliwą dawkę podtrzymującą. W trakcie leczenia podtrzymującego można uzyskać zadowalające działanie, stosując dawkowanie przerywane, tj. co dwa do trzech dni.

Hydrochlorothiazide Orion może być podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi i może nasilać ich działanie. Dawkę leku należy zatem odpowiednio dostosować.

Kontrola leczenia

W przypadku niewydolności nerek należy monitorować stężenie kreatyniny i elektrolitów w surowicy. Podczas długotrwałego leczenia Hydrochlorothiazide Orion należy upewnić się, że dieta pacjenta zawiera odpowiednią ilość potasu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Należy stosować dawki takie jak dla pacjentów dorosłych, jednak w przypadku większej wrażliwości na działanie hydrochlorotiazidu konieczne może być zmniejszenie dawki.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej < 18 lat)

Brak doświadczeń w leczeniu dzieci i młodzieży. W związku z tym hydrochlorotiazidu nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stosowanie hydrochlorotiazidu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie hydrochlorotiazidu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku podawania hydrochlorotiazidu pacjentom z chorobami wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- nadwrażliwość na tiazidy lub inne pochodne sulfonamidowe
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek
- dna moczanowa

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

U niektórych pacjentów może wystąpić niedociśnienie objawowe. Obserwowano je rzadko u pacjentów z niepokrzywanym nadciśnieniem tętniczym, natomiast wystąpienie niedociśnienia objawowego jest bardziej prawdopodobne u pacjentów odwodnionych lub z zaburzeniem równowagi elektrolitowej. Należy zatem regularnie oznaczać stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia wodno-elektrolitowe (w tym hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną).

Tiazydy mogą zmniejszać ilość wapnia wydalanego z moczem i powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, mimo braku rozpoznanych zaburzeń metabolizmu wapnia. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii konieczne są dalsze badania diagnostyczne. Znaczna hiperkalcemia może wskazywać na ukrytą nadczynność przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed badaniem czynności przytarczyc.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

W odosobnionych przypadkach obserwowano hiponatremię z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (nudności, osłabienie, postępująca dezorientacja i apatia).

Potas

Tak jak w przypadku wszystkich diuretyków tiazydowych, wydalanie potasu powodowane przez hydrochlorotiazyd zależy od wielkości dawki. Podczas stosowania dawki 12,5 mg na dobę zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi wynosi średnio 0,36 mmol/l po 6 miesiącach leczenia. W przypadku długotrwałego leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy krwi na początku leczenia, a następnie po upływie 3-4 tygodni. Stężenie potasu należy monitorować co 4-6 miesięcy, o ile inne czynniki nie wpływają na to stężenie (np. wymioty, biegunka i zaburzenia czynności nerek).

Monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy krwi jest szczególnie istotne u osób w podeszłym wieku, pacjentów z wodobrzuszem spowodowanym marskością wątroby oraz pacjentów z obrzękiem spowodowanym zespołem nerczycowym.

Należy rozważyć jednoczesne, doustne podawanie soli potasu (np. KCl) lub leków moczopędnych oszczędzających potas u pacjentów otrzymujących glikozydy naparstnicy, w przypadku objawów choroby wieńcowej, u pacjentów otrzymujących duże dawki β -adrenomimetyków oraz we wszystkich przypadkach, w których stężenie w osoczu wynosi $< 3,0$ mmol/l.

We wszystkich przypadkach leczenia skojarzonego należy regularnie oznaczać stężenie potasu w surowicy krwi. Jeżeli hipokaliemii towarzyszą objawy kliniczne (np. osłabienie mięśni, niedowłady i zmiany w EKG), należy zaprzestać podawania hydrochlorotiazydu.

U pacjentów otrzymujących inhibitor ACE należy unikać leczenia skojarzonego hydrochlorotiazydem i solami potasu lub diuretykami oszczędzającymi potas.

Wpływ na metabolizm

Podobnie jak w przypadku innych leków moczopędnych hydrochlorotiazyd może powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, jednak rzadko obserwowano napady dny moczanowej związane z długotrwałym stosowaniem preparatu.

U pacjentów z jawną cukrzycą nie należy stosować hydrochlorotiazydu jako leku pierwszego wyboru w leczeniu długotrwałym. Podobnie jak w przypadku wszystkich diuretyków tiazydowych tolerancja glukozy może się zmieniać podczas długotrwałego leczenia – wpływ leku jest słabszy podczas stosowania mniejszych dawek. Jednak cukrzyca rzadko pojawia się w trakcie leczenia, szczególnie u pacjentów, u których nie występują żadne inne czynniki predysponujące. Pogorszenie stanu metabolicznego rzadko występuje u pacjentów z cukrzycą.

U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu tiazydami lub diuretykami tiazydopodobnymi zgłaszano nieznaczne, niekiedy odwracalne zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów lub cholesterolu LDL w osoczu. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest niejednoznaczne.

U pacjentów leczonych z powodu hipercholesterolemii (leczenie połączone z dietą) nie należy stosować hydrochlorotiazydu jako leku pierwszego wyboru.

Niewydolność nerek

Hydrochlorotiazyd jest nieskuteczny u pacjentów z niewydolnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 1,8 mg/100 ml). Może zaszkodzić takim pacjentom, powodując dalsze zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego. W związku z tym stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi.

Niewydolność wątroby

Hydrochlorotiazyd wywołuje wahania stężenia elektrolitów w surowicy krwi, co może prowadzić do zaburzeń równowagi elektrolitowej i wystąpienia śpiączki wątrobowej u podatnych pacjentów. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku podawania hydrochlorotiazydu pacjentom z chorobą wątroby.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną, wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzrocznością i ostrą jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawy to nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, które pojawiają się zazwyczaj w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty widzenia.

Podstawowe leczenie to jak najszybsze odstawienie produktu leczniczego. Jeżeli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć podjęcie natychmiastowego leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może być alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Orion i zastosować odpowiednie leczenie.

Hydrochlorotiazyd nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Inne ostrzeżenia

Ponieważ może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, dawkę należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta.

U pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie, lub bez takiego wywiadu, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości.

W trakcie leczenia tiazydami może nasilić się lub wystąpić toczeń rumieniowaty.

Należy zaprzestać leczenia hydrochlorotiazydem w następujących przypadkach:

- zaburzenia elektrolitowe odporne na leczenie,
- niedociśnienie ortostatyczne,
- reakcje nadwrażliwości,
- ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego,
- zapalenie trzustki,
- zaburzenia krwi (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość),
- ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego,
- zapalenie naczyń krwionośnych,
- zaostrzenie istniejącej wcześniej krótkowzroczności,
- u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 1,8 mg/100 ml i klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, odpowiednio.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przypadku jednoczesnego stosowania z następującymi lekami może być konieczne dostosowanie dawki.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i produktów leczniczych związanych z utratą potasu i hipokaliemią, np. kaliuretycznych leków moczopędnych (np. furosemidu), glikokortykosteroidów, ACTH, leków przeczyszczających, karbenoksolonu, amfoterycyny B, soli sodowej penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych może nasilić działanie zmniejszające stężenie potasu. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu. Stosowanie takiego leczenia skojarzonego wymaga zachowania ostrożności.

Lit

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i litu może prowadzić do zmniejszonej eliminacji litu i zwiększonej kardio- i neurotoksyczności litu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i hydrochlorotiazydu, a jeśli jest to konieczne, należy stosować takie leczenie skojarzone tylko pod ścisłym nadzorem lekarza oraz należy monitorować stężenie litu w surowicy.

Inne leki moczopędne, leki obniżające ciśnienie tętnicze, beta-adrenolityki, azotany, barbiturany, fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki rozszerzające naczynia, alkohol

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i powyższych produktów może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie hydrochlorotiazydu.

Inhibitory ACE (np. kaptopryl, enalapryl)

W przypadku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE (np. kaptopryl, enalapryl) może wystąpić ciężkie niedociśnienie tętnicze i pogorszenie czynności nerek po podaniu pierwszej dawki. Należy

zatem przerwać leczenie diuretykami 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora ACE, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki.

Salicylany i inne NLPZ (np. indometacyna), w tym wybiórcze inhibitory COX-2

Salicylany i inne NLPZ (np. indometacyna), w tym wybiórcze inhibitory COX-2 mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe i moczopędne działanie hydrochlorotiazydu.

Podczas jednoczesnego stosowania NLPZ u pacjentów, u których wystąpiła hipowolemia podczas leczenia hydrochlorotiazydem może wystąpić ostra niewydolność nerek. Obserwacje kliniczne wskazują, że ryzyko hospitalizacji jest dwukrotnie większe w grupie pacjentów leczonych NLPZ i lekami moczopędnymi, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi tylko leki moczopędne. Wystąpiły pojedyncze przypadki pogorszenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek.

Hydrochlorotiazyd może nasilać toksyczne działanie salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

Glikozydy nasercowe

W przypadku wystąpienia hipokaliemii lub hipomagnezemia jako działania niepożądanego w trakcie leczenia diuretykami, u pacjentów przyjmujących jednocześnie glikozydy naparstnicy mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca. Zaleca się monitorowanie stężenia elektrolitów i korygowanie wszelkich zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne lub insulina)

Diuretyki tiazydowe zmniejszają wrażliwość na insulinę, zwiększając nietolerancję glukozy i hiperglikemię. Z tego powodu hydrochlorotiazyd wykazuje interakcje z wszystkimi lekami przeciwcukrzycowymi, doustnymi lub insuliną, i powoduje niedostateczną kontrolę cukrzycy. Pacjenci z cukrzycą, którzy rozpoczynają leczenie hydrochlorotiazydem, powinni monitorować stężenie glukozy we krwi. Konieczne może być dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Metformina

Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez prawdopodobną czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Allopuryinol

Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych może zwiększać ryzyko reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Amantadyna

Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powodowanych przez amantadynę ze względu na zmniejszenie wydalania kanalikowego.

Cytostatyki (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych może zmniejszać wydalanie leków cytostatycznych przez nerki i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, typu kurary

Działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, typu kurary, ulega nasileniu i wydłużeniu. Należy poinformować anestezjologa, jeżeli nie można zaprzestać podawania hydrochlorotiazydu przed zastosowaniem leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, typu kurary.

Leki o działaniu przeciwcholinergicznym (np. atropina, biperiden)

Leki przeciwcholinergiczne mogą doprowadzić do zwiększenia dostępności biologicznej tiazydopodobnych leków moczopędnych na skutek zwolnienia motoryki jelit oraz szybkości opróżniania żołądka.

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Kolestyramina zmniejsza wchłanianie diuretyków tiazydowych. Można oczekiwać osłabienia ich działania farmakologicznego. Kolestypol może opóźnić lub zmniejszyć wchłanianie jednocześnie podawanego hydrochlorotiazydu, ponieważ może wykazywać silne powinowactwo do anionów innych niż kwasy żółciowe. Jeżeli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zachować odstęp kilku godzin między podaniem żywicy i hydrochlorotiazydu.

Produkty lecznicze, na działanie których mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi

Podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i leków, na działanie których mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydów naporstnicy i leków przeciwaritmicznych) oraz następujących leków mogących wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektórych leków przeciwaritmicznych) zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy oraz wykonanie badania EKG, ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpiryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- inne leki, np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna iv, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina iv.

Karbamazepina

Jednoczesne podawanie hydrochlorotiazydu i karbamazepiny może zmniejszać stężenie sodu w surowicy krwi. W związku z tym należy monitorować stężenie sodu w surowicy.

Chinidyna

W przypadku jednoczesnego podawania hydrochlorotiazydu i chinidyny klirens chinidyny może ulec zmniejszeniu.

Tetracykliny

Jednoczesne podawanie hydrochlorotiazydu i tetracyklin może powodować zwiększenie stężenia mocznika w surowicy krwi.

Witamina D

Jednoczesne podawanie tiazydu i suplementów witaminy D może powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi ze względu na zmniejszenie wydalania wapnia.

Cyklosporyna

Jednoczesne podawanie z diuretykami może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań o typie dny moczanowej.

Sole wapnia

Jednoczesne podawanie z diuretykami tiazydopodobnymi może prowadzić do hiperkalcemii ze względu na zwiększenie kanalikowej reabsorpcji wapnia spowodowanej zmniejszonym wydalaniem wapnia z moczem.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć hiperglikemizujące działanie diazoksydu i beta-adrenolityków.

Metylodopa

Opisywano przypadki niedokrwistości hemolitycznej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i metylodopy.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Podczas leczenia skojarzonego selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i lekami moczopędnymi, takimi jak tiazidy i furosemid istnieje zwiększone ryzyko hiponatremii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazynu podczas ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyn przenika przez łożysko. Farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazynu wskazuje, że użycie hydrochlorotiazynu w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać płodowo-łożyskowy przepływ krwi i powodować u płodu i noworodka takie działania niepożądane jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyn nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyn nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdy nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią

Hydrochlorotiazyn przenika do mleka kobiecego w małych ilościach. Tiazidy stosowane w dużych dawkach, powodujących intensywną diurezę, mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania hydrochlorotiazynu podczas karmienia piersią. Jeśli hydrochlorotiazyn jest stosowany podczas karmienia piersią, należy podawać możliwie najmniejsze dawki.

Płodność

Brak danych odnośnie wpływu hydrochlorotiazynu na płodność u ludzi.

W badaniach na zwierzętach hydrochlorotiazyn nie wykazywał szkodliwego wpływu na płodność lub reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hydrochlorotiazyn, zwłaszcza na początku leczenia, wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawione poniżej sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania według następującego podziału

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić z powodu zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej:

Podczas długotrwałego, ciągłego leczenia często zgłaszane są zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej. Przede wszystkim może wystąpić hipokaliemia i hiponatremia, a także hipomagnezemia, hipochloremia i hiperkalcemia

Podczas stosowania większych dawek może dojść do utraty płynu i sodu z powodu zwiększonej diurezy, co może niezbyt często powodować takie objawy jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, zawroty głowy, ból i kurcze mięśni (np. łydek), ból głowy, nerwowość, kołatania serca, niedociśnienie i niedociśnienie ortostatyczne.

Nadmierna diureza może prowadzić do odwodnienia i hipowolemii skutkujących zagęszczeniem krwi i w rzadkich przypadkach powodujących drgawki, śpiączkę, splątanie, zapaść i ostrą niewydolność nerek. U pacjentów w podeszłym wieku lub z chorobami żył zagęszczenie krwi może wywołać zakrzepicę lub zator.

Hipokaliemia może prowadzić do zmęczenia, senności, osłabienia mięśni, parestezji, niedowładów, apatii, zmniejszenia kurczliwości mięśni gładkich z zaparciem i wzdęciem brzucha lub do zaburzeń rytmu serca. Znaczna utrata potasu może powodować częściową niedrożność jelit, porażoną niedrożność jelit lub utratę przytomności i śpiączkę.

Mogą wystąpić zaburzenia EKG oraz zwiększona wrażliwość na glikozydy nasercowe. Często rozwija się hipermagnezuria, która w niezbyt częstych przypadkach prowadzi do hipomagnezemu, ponieważ magnez jest pozyskiwany z kości.

Na skutek utraty elektrolitów i płynów może wystąpić lub nasilić się zasadowica metaboliczna.

Następujące działania niepożądane mogą również wystąpić niezależnie od zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Częstość nieznana: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często: małopłytkowość (czasami z plamicą)

Niezbyt często: leukopenia

Bardzo rzadko: agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, immunologiczna niedokrwistość hemolityczna spowodowana tworzeniem przeciwciał przeciw hydrochlorotiazydowi podczas jednoczesnego stosowania metylodopy.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często: zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, zwłaszcza hipokaliemia, hiponatremia, hipochloremia i hiperkalcemia; hiperglikemia i cukromocz u pacjentów bez zaburzeń metabolicznych oraz u pacjentów z utajoną lub jawną cukrzycą lub u pacjentów z hipokaliemią; hiperurykemia z napadami dny moczanowej u predysponowanych pacjentów; zwiększenie stężenia lipidów w surowicy krwi (cholesterol, triglicerydy).

Bardzo rzadko: zasadowica hipochloremiczna

Częstość nieznana: zaostrzenie cukrzycy u pacjentów z cukrzycą jawną, ujawnienie cukrzycy utajonej.

Zaburzenia psychiczne:

Rzadko: zaburzenia snu, depresja.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: parestezja, ból głowy, zawroty głowy lub uczucie „pustki” w głowie.

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, widzenia na żółto), zmniejszenie wydzielania łez, nasilenie krótkowzroczności

Częstość nieznana: ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką.

Zaburzenia serca:

Często: kołatanie serca

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie u pacjentów ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych (które może ulec nasileniu pod wpływem alkoholu, środków znieczulających lub uspokajających)

Rzadko: zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia naczyń:

Niezbyt często: zapalenie naczyń (w pojedynczych przypadkach martwicze zapalenie naczyń).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: ostre śródmiąższowe zapalenie płuc

Bardzo rzadko: obrzęk płuc ze wstrząsem, prawdopodobnie na skutek reakcji alergicznej, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: utrata apetytu, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka, bolesne skurcze jelit i ból brzucha)

Rzadko: zaparcia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: zapalenie trzustki, hiperamylazemia, żółtaczką (cholestaza wewnątrzwątrobową)

Częstość nieznana: u pacjentów z wcześniej istniejącą kamicią żółciową może rozwinąć się ostra cholestaza, żółtaczką.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: alergiczne reakcje skórne (np. świąd, rumień, wysypka na skutek nadwrażliwości na światło, plamica, pokrzywka)

Bardzo rzadko: martwicze zapalenie naczyń i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, skórna postać tocznia rumieniowatego, reakcje o typie tocznia rumieniowatego, reaktywacja skórnej postaci tocznia rumieniowatego.

Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych:

Bardzo często: cukromocz

Często: odwracalne zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy

Niezbyt często: śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: gorączka polekowa.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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 181 C, 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

Objawy zatrucia

Objawy, które mogą wystąpić po przyjęciu leku, to gwałtowna utrata płynów, objawy żołądkowo-jelitowe, wielomocz lub skąpomocz, zawroty głowy i zaburzenia świadomości. Ciężka hipokaliemia może powodować: osłabienie mięśni, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, uczucie „pustki” w głowie, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie i śpiączkę. Ostra hiponatremia może powodować: niepokój, bóle głowy, ból lub kurcze oraz drgawki.

Leczenie zatrucia

Leczenie polega na wywołaniu wymiotów, wielokrotnym podawaniu węgla aktywnego i picciu dużych ilości płynów. Jeśli jest to konieczne, należy wykonać płukanie żołądka (które będzie skuteczne, jedynie krótko po zażyciu). Należy utrzymywać równowagę wodno-elektrolitową, uzupełnić niedobór potasu, jeśli jest to konieczne oraz stosować dalsze leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: diuretyki o umiarkowanym działaniu, tiazidy, kod ATC: C03AA03

Diuretyki tiazydowe oddziałują zwłaszcza na dystalną część kanalików nerkowych, hamując resorpcję NaCl (poprzez antagonizm wobec nośnika Na^+Cl). Zwiększona ilość Na^+ i wody w cewkach zbiorczych i (lub) zwiększenie współczynnika przesączania prowadzi do zwiększenia wydzielania i wydalania K^+ oraz H^+ .

U osób z prawidłową czynnością nerek diureza jest pobudzana już po podaniu 12,5 mg hydrochlorotiazyd. Wynikające z tego zwiększenie wydalania sodu i chlorków z moczem oraz relatywnie nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w moczu są zależne od dawki. Działanie diuretyczne i natriuretyczne hydrochlorotiazyd jest zauważalne po 1-2 godzinach po podaniu doustnym, osiąga maksimum po 4-6 godzinach i może trwać przez 10-12 godzin.

Diureza wywołana przez tiazidy początkowo prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego. Aktywowany może zostać układ renina-angiotensyna-aldosteron. Działanie hipotensyjne utrzymuje się w trakcie przyjmowania leku, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia oporu obwodowego. Pojemność minutowa serca powraca do wartości wyjściowej, a objętość osocza pozostaje nieco zmniejszona.

W przypadku długotrwałego podawania działanie przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazyd jest zależne od dawki w zakresie od 12,5 mg do 50 mg na dobę. Maksymalne działanie hipotensyjne jest zazwyczaj osiągane u większości pacjentów podczas stosowania dawki 50 mg na dobę. Zwiększenie dawki powyżej 50 mg na dobę zwiększa powikłania metaboliczne i z terapeutycznego punktu widzenia rzadko jest konieczne.

W przypadku podawania w monoterapii, hydrochlorotiazyd okazuje się skuteczny u około 40-50% pacjentów, podobnie jak inne leki moczopędne. Zazwyczaj osoby w podeszłym wieku i pacjenci rasy czarnej dobrze reagują na leki moczopędne stosowane jako leczenie podstawowe.

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi nasila działanie obniżające ciśnienie tętnicze. U dużego odsetka pacjentów, którzy wykazują niezadowolającą reakcję na monoterapię, można w ten sposób osiągnąć dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.

Ponieważ diuretyki tiazydowe, takie jak hydrochlorotiazyd, zmniejszają wydalanie Ca^+ , stosowane są w celu zapobiegania nawrotom kamieni nerkowych zbudowanych ze szczawianu wapnia u pacjentów z normokalcemiczną hiperkalcemią idiopatyczną.

W wyniku długotrwałego leczenia osoby przyjmujące diuretyki tiazydowe wykazują znacznie większą mineralizację kości niż osoby nieprzyjmujące takich diuretyków.

W przypadku nerkopochodnej moczówki prostej hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość moczu i zwiększa osmolalność moczu.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\ 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\ 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\ 000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Stopień wchłaniania hydrochlorotiazydu podawanego w postaci tabletek wynosi około 70% dawki. Różnice w absorpcji w wyniku niespożycia lub spożycia pokarmu mają małe znaczenie kliniczne. Wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zmniejszone u pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca.

W zakresie terapeutycznym, biodostępność i maksymalne stężenie są wprost proporcjonalne do dawki. Po ciągłym podawaniu farmakokinetyka hydrochlorotiazydu nie zmienia się, a średnie stężenie wynosi około 100 ng/ml dla dawki 75 mg na dobę, przyjmowanej codziennie przez sześć tygodni.

Dystrybucja

Hydrochlorotiazyd gromadzi się w erytrocytach i osiąga maksymalne stężenie około 4 godziny po podaniu doustnym. Po 10 godzinach stężenie w erytrocytach jest około trzy razy większe niż w osoczu. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 40-70%, a pozorna objętość dystrybucji 5-6 l/kg.

Hydrochlorotiazyd przenika barierę łożyska, a w krwi pępowinowej osiąga stężenie zbliżone do stężenia w osoczu matki. Produkt leczniczy gromadzi się w płynie owodniowym, w którym jego stężenie może być dziewiętnaście razy większe od stężenia w krwi pępowinowej.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest eliminowany z osocza z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym średnio 9,5-13 godzin. W ciągu 72 godzin 60-80% dawki podanej doustnie jest wydalane z moczem, 95% w postaci niezmienionej i około 4% w postaci hydrolizatu 2-amino-4-chloro-m-benzeno- disulfonamidu (ACBS). Do 24% dawki podanej doustnie jest wydalane z kałem oraz nieznaczna ilość jest wydalana z żółcią.

U pacjentów w podeszłym wieku stężenie hydrochlorotiazydu w stanie równowagi dynamicznej jest zwiększone, a klirens ogólnoustrojowy jest znacznie mniejszy w porównaniu z młodszymi pacjentami. W związku z tym leczenie pacjentów w podeszłym wieku wymaga ścisłej kontroli.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 ml/min do około 70 ml/min) wydalanie produktu z moczem przebiega wolniej oraz zauważa się większe maksymalne stężenie w osoczu i większe AUC. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji jest dwukrotnie dłuższy.

Choroby wątroby nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu, jednak w przypadku podawania hydrochlorotiazydu pacjentom z chorobą wątroby zalecana jest ostrożność.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności przewlekłej i podprzewlekłej u zwierząt, przeprowadzone na psach i szczurach, nie wykazały znaczących skutków, z wyjątkiem zaburzeń równowagi elektrolitowej. Wyniki badań mutagenności *in vitro* i *in vivo* dotyczące mutacji genów i chromosomów były ujemne. Długoterminowe badania rakotwórczości hydrochlorotiazydu u myszy i szczurów nie wykazały istotnego zwiększenia liczby nowotworów w grupach dawkowania. W badaniach na zwierzętach hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u szczurów ani działania teratogennego u szczurów, myszy i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian (E572)

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 PVC/Aluminium: 10, 20, 30, 50, 90, 98 i 100 tabletek.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12,5 mg – 24247
25 mg – 24248

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05/09/2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.02.2022