

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydrochlorothiazidum Polpharma, 12,5 mg, tabletki

Hydrochlorothiazidum Polpharma, 25 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hydrochlorothiazidum Polpharma, 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 12,5 mg hydrochlorotiazazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletki zawiera 65,2 mg laktozy jednowodnej.

Hydrochlorothiazidum Polpharma, 25 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 25 mg hydrochlorotiazazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletki zawiera 130,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Hydrochlorothiazidum Polpharma, 12,5 mg, tabletki

Tabletki białe, okrągłe, obustronnie wypukłe.

Hydrochlorothiazidum Polpharma, 25 mg, tabletki

Tabletki białe, okrągłe, płaskie, z linią podziału.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Obrzęki o różnej etiologii

- w zastoinowej niewydolności serca
- w marskości wątroby
- w zaburzeniach czynności nerek (np. w zespole nerczycowym, w ostrym kłębuszkowym zapaleniu nerek)

##### Nadciśnienie tętnicze

Produkt stosuje się zwykle w skojarzeniu z innymi lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas lub z innymi lekami hipotensyjnymi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę produktu należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od ciężkości choroby i reakcji na leczenie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Zwykle stosuje się:

## **Niemowlęta i dzieci**

Nie zaleca się stosowania produktu u niemowląt i dzieci.

## **Dorośli**

W obrzękach

Początkowo od 25 mg do 75 mg na dobę jednorazowo lub w 2 dawkach podzielonych. Po uzyskaniu poprawy dawkę zmniejsza się stopniowo do dawki podtrzymującej, którą podaje się co drugą dobę. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.

W nadciśnieniu tętniczym

Początkowo 25 mg na dobę jednorazowo lub w dawkach podzielonych.

U niektórych pacjentów efekt leczniczy występuje już po dawce 12,5 mg (w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem hipotensyjnym). Nie należy przekraczać dawki 50 mg na dobę. Hydrochlorotiazyd nasila działanie innych leków hipotensyjnych, dlatego podczas jednoczesnego stosowania należy zmniejszyć dawkę jednego z nich, aby zapobiec nadmiernemu obniżeniu ciśnienia.

## **Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)**

U tych pacjentów dawkę produktu należy dobrać w zależności od czynności nerek i klinicznej reakcji na produkt.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

Bezmocz

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby

Choroba Addisona

Podwyższone stężenie wapnia w surowicy

Stosowanie związków litu

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Hydrochlorotiazyd może zaburzać równowagę elektrolitową i wywoływać hiponatremię, alkalozę hipochloremiczną, hipokaliemię i hipomagnezemię.  
Pacjentów w czasie leczenia należy dokładnie kontrolować, szczególnie tych, którzy otrzymują parenteralnie płyny lub u których występują uporczywe wymioty.  
Następujące objawy wskazują na zaburzenia równowagi elektrolitowej: suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, drgawki, dezorientacja, bóle i skurcze mięśni, nużliwość mięśni, niedociśnienie, oliguria, tachykardia, nudności i wymioty.  
Hiponatremia spowodowana lekiem przebiega najczęściej łagodnie i bezobjawowo. Rzadko występuje ciężka hiponatremia (stężenie sodu w surowicy mniejsze niż 120 mEq/l).  
U pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia i schorzeniami wątroby może wystąpić hiponatremia (podczas upałów), na którą narażeni są szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, kobiety z niską masą ciała, osoby stosujące dietę niskosodową i przyjmujące doustnie mało płynów i elektrolitów. Wyżej wymienione osoby powinny ograniczać podaż płynów do około 500 ml na dobę i odstawić lek moczopędny.  
W hiponatremii zagrażającej życiu nie należy podawać sodu chlorku.  
Należy zachować ostrożność podczas leczenia sodu chlorkiem ciężkiej, objawowej hiponatremii. Zaleca się wyrównanie stężenia sodu w surowicy podczas pierwszych 24 godzin leczenia o nie więcej niż 20 mEq/l. Szybkie doprowadzenie do normonatremii lub hipernatremii może być przyczyną uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.
- U pacjentów leczonych hydrochlorotiazylem przez dłuższy czas oraz u pacjentów z marskością

wątroby może wystąpić hipokaliemia.

Hipokaliemia zwiększa wrażliwość mięśnia sercowego na toksyczne działanie glikozydów naparstnicy.

- U niektórych pacjentów, zwłaszcza z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie, mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na produkt.
- Hydrochlorotiazyd zmniejsza wiązanie jodu z białkami osocza, nie zaburzając czynności gruczołu tarczowego.
- Produkt należy odstawić przed wykonaniem badań czynnościowych przytarczyc.
- Hydrochlorotiazyd zmniejsza wydalanie wapnia z moczem, a u niektórych pacjentów (bez zaburzeń metabolicznych) nieznacznie podwyższa stężenie tego jonu w surowicy krwi.
- Hydrochlorotiazyd nie jest skuteczny, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min.
- Hydrochlorotiazyd może przyspieszyć wystąpienie lub nasilić objawy mocznicy (kumulacja produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek). U tych pacjentów należy przerwać leczenie hydrochlorotiazydem.
- Hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nieznaczne zaburzenia równowagi elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.
- Hydrochlorotiazyd może podwyższać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i wywołać dnę.
- Hydrochlorotiazyd zmniejsza tolerancję glukozy oraz podwyższa stężenie cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi.  
U pacjentów z cukrzycą utajoną w czasie leczenia hydrochlorotiazydem może ujawnić się cukrzyca.
- Hydrochlorotiazyd może wywołać lub zaostrzyć objawy układowego toczenia rumieniowatego.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych uwzględnionych w duńskim krajowym rejestrze 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 przypadku narażenia na zwiększającą się łączną dawkę hydrochlorotiazylu (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMSC 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 oraz szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek nietypowych 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).

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta.

Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj pojawiają się w ciągu kilku godzin do tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku.

Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu produktu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć natychmiastowe podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

### 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 Hydrochlorothiazidum Polpharma i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Hydrochlorothiazidum Polpharma zawiera laktozę. Produkt leczniczy 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**

- Stosowanie hydrochlorotiazydu jednocześnie z kortykosteroidami, kortykotropiną i amfoterycyną B nasila hipokaliemię.
- Hydrochlorotiazyd zwiększa zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe - może być konieczna zmiana dawki.
- Hydrochlorotiazyd stosowany z barbituranami, opioidami lub alkoholem nasila niedociśnienie ortostatyczne.
- Hydrochlorotiazyd zwiększa pobudliwość komórek serca u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicy. Hipokaliemia wywołana przez lek zwiększa toksyczność glikozydów naparstnicy.
- Hydrochlorotiazyd stosowany jednocześnie z solami litu zwiększa ich toksyczność (zmniejsza się klirens litu i zwiększa się jego stężenie w surowicy krwi).  
Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy zmniejszyć o 50% dawkę soli litu i kontrolować stężenie litu w surowicy. W zasadzie należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.
- Podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zwiększa się ryzyko wystąpienia niewydolności nerek; NLPZ poprzez hamowanie prostaglandyn zmniejszają przepływ nerkowy i mogą zmniejszać diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe działanie hydrochlorotiazydu.
- Hydrochlorotiazyd nasila działanie wielu leków przeciwnadciśnieniowych; podczas jednoczesnego stosowania z guanetydyną, metyldopą lub lekami blokującymi zwoje może wystąpić ciężkie niedociśnienie ortostatyczne.
- Kolestyramina lub kolestypol mogą wiązać tiazydy i zmniejszać ich wchłanianie z przewodu pokarmowego - hydrochlorotiazyd należy stosować na 2 godziny przed zastosowaniem tych produktów.
- Hydrochlorotiazyd nasila zwiotczające działanie tubokuraryny.

### **Wpływ na wyniki testów laboratoryjnych**

Hydrochlorotiazyd może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych.

- Fałszywie ujemne wyniki można uzyskać w oznaczeniach tyraminy i fentolaminy oraz w teście histaminowym guza chromochłonnego nadnerczy.
- Hydrochlorotiazyd wpływa na metabolizm wapnia, dlatego produkt należy odstawić przed wykonaniem badań czynnościowych przytarczyc.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację**

#### Ciąża

Dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, a szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, są ograniczone. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogorszyć perfuzję łożysko-płód oraz może powodować u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenię.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, w związku z ryzykiem zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być wykorzystywany w celu leczenia nadciśnienia samoistnego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy żadne inne leczenie nie może być zastosowane.

#### Karmienie piersią

Hydrochlorotiazyd w małych ilościach jest wydzielany do mleka matki. Stosowanie tiazydów w dużych dawkach nasila diurezę i może hamować wytwarzanie mleka. Stosowanie hydrochlorotiazylu w okresie karmienia piersią nie jest zalecane, a przyjmowane dawki powinny być najmniejszymi dawkami skutecznymi.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt może wywołać objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia). Należy ostrzec pacjenta o niebezpieczeństwie związanym z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Hydrochlorotiazyd może wywołać następujące działania niepożądane.

<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) (częstość nieznana)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	leukopenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	plamice, nadwrażliwość na światło, wysypka, pokrzywka, guzkowe zapalenie okołotętnicze, złuszczające zapalenie skóry, gorączka, zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc, reakcje anafilaktyczne, toksyczna martwica naskórka
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	hiperglikemia, glikozuria, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	zawroty głowy, parestezje, bóle głowy, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia oka</b>	widzenie w żółtym kolorze, niewyraźne widzenie (przemijające), nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką (częstość nieznana)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	niedociśnienie, również ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) (bardzo rzadko)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	brak łaknienia, podrażnienie błony śluzowej żołądka, nudności, wymioty, skurcze, biegunka, zaparcie, zapalenie trzustki, zapalenie ślinianek
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	żółtaczka

<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	skurcze mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	zaburzenia czynności nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	impotencja
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	osłabienie

W razie wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza umiarkowanych lub ciężkich, należy zmniejszyć dawkę produktu lub odstawić produkt.

#### 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 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 przypadków zgonów po przedawkowaniu hydrochlorotiazyd.

Najwyższe znane dawki, powodujące zatrucie, wynosiły u dzieci: 500 mg u 14 letniej dziewczynki i 125 mg u 2,5 letniego dziecka.

#### Objawy zatrucia

Najpoważniejsze objawy zatrucia to utrata wody i elektrolitów, a także tachykardia, niedociśnienie, wstrząs, osłabienie, stany splątania, zawroty głowy, skurcze mięśni łydek, parestezje, zmęczenie, utrata świadomości, nudności, wymioty, pragnienie, poliuria, oliguria lub anuria, hipokaliemia, hiponatremia, alkaloza, podwyższone stężenie azotu mocznikowego w surowicy krwi, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek.

#### Leczenie zatrucia

Nie ma swoistej odtrutki w zatruciach hydrochlorotiazydem.

W razie zatrucia należy spowodować wymioty, ewentualnie wykonać płukanie żołądka z dodatkiem węgla aktywnego. Należy stosować leczenie objawowe; w razie konieczności zastosować tlen lub oddychanie wspomagane.

Pacjenta z niedociśnieniem lub we wstrząsie należy ułożyć w odpowiedniej pozycji (nogi uniesione w stosunku do tułowia), podać płyny i elektrolity, zwłaszcza potas, sód. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą do chwili ustąpienia zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne tiazydowe, kod ATC: C03AA03

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym o średnio silnym działaniu.

Mechanizm tego działania polega na bezpośrednim wpływie na hamowanie zwrotnego transportu jonów sodowych w kanalikach dystalnych krętych, co w efekcie powoduje zwiększenie natriurezy i diurezy.

Zwiększone wydalanie sodu pociąga za sobą wydalanie jonów potasu, na skutek zahamowania wymiany jonów sodu i potasu w kanalikach dystalnych. Długotrwałe leczenie za pomocą tiazydów może również wywołać łagodną postać alkalozji metabolicznej z hipokaliemią i hipochloremią.

Hydrochlorotiazyd - podobnie jak inne tiazydy - zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia i zmniejsza jego wydalanie z moczem.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie jonów magnezowych, co może być przyczyną hipomagnezemii.

Hydrochlorotiazyd hamuje wydalanie kwasu moczowego, co może być przyczyną hiperurykemii.

Wynikiem pozanerkowego działania hydrochlorotiazyd jest hiperglikemia występująca na czczo oraz występowanie nieprawidłowej krzywej glikemicznej po obciążeniu glukozą.

Hydrochlorotiazyd powoduje niewielkie zmniejszenie przesączania kłębuszkowego, co ogranicza jego zastosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek.

Tiazydy obniżają ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem.

Sugeruje się, że mechanizm tego działania polega nie tylko na zmniejszeniu objętości płynów pozakomórkowych, ale również na bezpośrednim działaniu na naczynia i zmniejszeniu oporu obwodowego. Zmniejszenie stężenia sodu w ścianach naczyń krwionośnych zmniejsza ich wrażliwość na endogenne aminy katecholowe.

Ponadto nasila się aktywność reniny w osoczu na skutek zmiany objętości płynów krążących, co należy brać pod uwagę w czasie leczenia tiazydami.

#### 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. Narażenie dużego stopnia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązało 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 między występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC) i narażeniem na HCTZ: 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 reakcją ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które zwiększało się do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku narażenia dużego stopnia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Tiazydy wchłaniają się z przewodu pokarmowego w różnym stopniu.

Początek działania hydrochlorotiazyd po podaniu doustnym występuje po około 2 godzinach, a maksymalny efekt po około 3 do 6 godzinach.

Czas działania diuretycznego zależy od szybkości wydalania i może być różny u poszczególnych pacjentów. Po pojedynczej dawce wynosi 6 do 12 godzin.

Początek działania hipotensyjnego występuje po 3 lub 4 dniach. Po przerwaniu długotrwałego podawania działanie hipotensyjne zanika podczas pierwszego tygodnia po odstawieniu produktu.

### Dystrybucja

Tiazydy przenikają do przestrzeni pozakomórkowych i przekraczają barierę łożyska.

Nie przenikają przez barierę krew-mózg. Przenikają również do mleka kobiecego. Hydrochlorotiazyd łączy się z białkami osocza w 40-68%.

### Metabolizm

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany.

### Eliminacja

Produkt jest eliminowany z moczem, głównie w postaci niezmienionej. W ciągu 24 godzin wydalą się nie mniej niż 61% produktu.

Wydalanie następuje w wyniku przesączania kłębuszkowego i czynnego wydzielenia w kanalikule proksymalnym.

Okres półtrwania wynosi od 5,6 do 14,8 godzin.

U pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca lub zaburzeniami czynności nerek wydalanie produktu przebiega wolniej; należy wówczas zmodyfikować dawkowanie.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wartość LD<sub>50</sub> dla szczurów po podaniu produktu p.o. > 2750 mg/kg mc. na dobę.

W badaniach na myszach (samice) i szczurach (samice i samce), którym podawano produkt w dawce odpowiednio 600 mg/kg mc. na dobę i 100 mg/kg mc. na dobę przez 2 lata, nie obserwowano działania karcynogennego hydrochlorotiazydu.

Mutagenność:

W następujących badaniach *in vitro*:

- na szczepach *Salmonella typhimurium* TA 98 i 100, TA 1535,1537 i 1538 (test Ames).
- w teście aberracji chromosomalnej na jajniku chomika chińskiego.  
oraz w badaniach *in vivo*:
- z użyciem mysich zawiązków chromosomów komórkowych i chromosomów szpiku kostnego chomika chińskiego, pozytywne wyniki uzyskano jedynie w teście *in vitro* na jajniku chomika chińskiego, zmiany siostrzanej chromatydy (clastogenicity) i w komórkach chłoniaka mysiego, po zastosowaniu hydrochlorotiazydu w dawce od 43 do 1300 µg/ml.

Hydrochlorotiazyd podawany ciężarnym myszom i szczurom w różnych okresach ciąży, w dawce odpowiednio 3000 i 1000 mg/kg mc. na dobę, nie miał znaczącego wpływu na płód.

Wpływu na reprodukcję u zwierząt nie można odnieść w pełni do ludzi, dlatego lek w czasie ciąży można stosować tylko wtedy, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana modyfikowana

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie stwierdzono.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat



#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku.

30 tabletek

#### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Bez specjalnych wymagań, oprócz podanych w punkcie 4.2.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Hydrochlorothiazidum Polpharma, 12,5 mg, tabletki  
Pozwolenie nr R/3746

Hydrochlorothiazidum Polpharma, 25 mg, tabletki  
Pozwolenie nr R/0346

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

Hydrochlorothiazidum Polpharma, 12,5 mg, tabletki  
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.11.1995 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.09.2010 r.

Hydrochlorothiazidum Polpharma, 25 mg, tabletki  
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.12.1969 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.02.2013 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**