

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 12,5 mg, tabletki

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 12,5 mg, tabletki:

Każda tabletki zawiera 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 27,125 mg laktozy jednowodnej.

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 25 mg, tabletki:

Każda tabletki zawiera 25 mg hydrochlorotiazidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 54,250 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Hydrochlorothiazide Aurovitas, tabletki, 12,5 mg:

Białe lub prawie białe, okrągłe (5 mm), płaskie, niepowlekane tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „HC 12,5” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Hydrochlorothiazide Aurovitas, tabletki, 25 mg:

Białe lub prawie białe, okrągłe, okrągłe (6,4 mm), płaskie, niepowlekane tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „HC 25” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas jest wskazany u dorosłych w leczeniu:

- obrzęków pochodzenia sercowego lub nerkowego;
- obrzęków pochodzenia wątrobowego, zwykle w połączeniu z lekiem moczopędnym oszczędzającym potas;
- nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podanie doustne

Tak jak w przypadku wszystkich innych leków moczopędnych, leczenie należy rozpocząć od najniższej możliwej dawki. Dawkę należy dostosować w zależności od odpowiedzi każdego pacjenta,

aby osiągnąć maksymalne korzyści terapeutyczne przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. Dzienna dawka produktu leczniczego Hydrochlorothiazide Aurovitas może być podana jako pojedyncza dawka lub podzielona na dwie dawki, z posiłkiem lub bez.

Obrzęki

Dawka początkowa wynosi 50 do 100 mg/dobę, możliwe jest 200 mg/dobę. Najniższą skuteczną dawkę należy określić poprzez dostosowanie dawki i podawać ją tylko przez ograniczony czas.

Dawka podtrzymująca wynosi 25 mg do 50 mg/dobę lub co drugi dzień.

Nadciśnienie tętnicze

Obecnie zalecane dawki w nadciśnieniu tętniczym wynoszą 12,5 lub 25 mg/dobę.

Dla danej dawki maksymalny efekt osiąga się w ciągu 3 do 4 tygodni. Jeśli ciśnienie krwi nie jest wystarczająco obniżone dawką 25 mg/dobę, zaleca się leczenie skojarzone z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym. Przed użyciem hydrochlorotiazidu w połączeniu z inhibitorem ACE, antagonistą angiotensyny II lub bezpośrednim inhibitorem reniny należy skorygować niedobór sodu i (lub) płynów. W przeciwnym razie leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas jest przeciwwskazany u pacjentów z bezmoczem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić uwagę na możliwe ograniczenia czynności nerek.

Ciężka dekompensacja serca

U pacjentów z ciężką dekompensacją czynności serca wchłanianie hydrochlorotiazidu może być wyraźnie ograniczone.

Populacja pediatryczna

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży. Dlatego hydrochlorotiazidu nie należy podawać dzieciom i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować z wystarczającą ilością płynu.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia jest nieograniczony i zależy od rodzaju i ciężkości choroby. Po długotrwałym leczeniu, terapię hydrochlorotiazidem należy odstawiać stopniowo.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na hydrochlorotiazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Bezmocz
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieczerniakowy rak skóry

Na podstawie duńskiego Krajowego Rejestru Nowotworów, w dwóch badaniach epidemiologicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko nieczerniakowego raka skóry (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [raka podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) i raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC)] wraz ze wzrostem łącznej dawki hydrochlorotiazidu (ang. *hydrochlorothiazide*, HCTZ). Fotouczulające działania HCTZ może stanowić potencjalny mechanizm rozwoju NMSC.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku wystąpienia NMSC i zalecić regularnie sprawdzanie skóry w celu wykrycia nowych zmian i niezwłoczne zgłaszanie wszelkich podejrzanych zmian skórnych. W celu zminimalizowania ryzyka raka skóry należy zalecić pacjentom możliwe sposoby zapobiegania, takie jak ograniczanie ekspozycji na światło słoneczne i promienie UV a w przypadku ekspozycji odpowiednią ochronę. Podejrzane zmiany skórne należy niezwłocznie zbadać, w tym możliwie stosując badania histologiczne biopsji. Może być również konieczne ponowne rozważenie zastosowania HCTZ u pacjentów, którzy wcześniej doświadczyli NMSC (patrz także punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Hydrochlorothiazide Aurovitas i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

Specjalne ostrzeżenia

Hydrochlorotiazyd na ogół nie jest zalecany u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub z jedną czynną nerką albo z hipokaliemią.

Przewlekłe nadużywanie leków moczopędnych może spowodować wystąpienie zespołu pseudo-Barttera z powstaniem obrzęku. Obrzęk jest efektem wzrostu poziomu reniny jako konsekwencji wtórnego hiperaldosteronizmu.

Hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem. Możliwość reaktywności krzyżowej, szczególnie z innymi środkami przeciwbakteryjnymi, w tym sulfonamidami, jest teoretyczna i nie została potwierdzona klinicznie.

Zaburzenia czynności wątroby

Tiazydy, podobnie jak inne leki moczopędne, mogą powodować zaburzenia równowagi elektrolitowej, encefalopatię wątrobową lub zespół wątrobowo-nerkowy, gdy są stosowane w leczeniu wodobrzusza w przebiegu marskości wątroby. Hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8).

Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, należy przerwać leczenie. Jeśli konieczne jest ponowne podanie leczenia, należy chronić okolice ekspozowane na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Brak równowagi elektrolitowej

Sód w surowicy

Stężenie sodu w surowicy należy monitorować przed leczeniem, a następnie w regularnych odstępach czasu.

Tiazydowe leki moczopędne mogą prowadzić do hiponatremii lub zaostrzenia wcześniejszej hiponatremii. U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem stężenia sodu w surowicy i (lub) znacznym zmniejszeniem objętości obserwowanym u pacjentów otrzymujących duże dawki leków moczopędnych, po rozpoczęciu leczenia hydrochlorotiazylem może w rzadkich przypadkach wystąpić objawowe niedociśnienie.

Zmniejszenie stężenia sodu w osoczu może początkowo przebiegać bezobjawowo; niezbędne jest regularne monitorowanie, które musi być częstsze w populacjach zagrożonych, takich jak pacjenci w podeszłym wieku a zwłaszcza niedożywieni i z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Monitorowanie jest szczególnie ważne u pacjentów z wodobrzuszem w wyniku marskości wątroby oraz u pacjentów z obrzękiem w wyniku zespołu nerczycowego.

Obserwowano pojedyncze przypadki hiponatremii, którym towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, narastająca dezorientacja, apatia). Tiazydy powinny być stosowane tylko po normalizacji poziomu potasu bez wszelkich występujących objawów niedoborów sodu i (lub) płynów lub ciężkiej hipoalbuminemii i (lub) istniejącej objętości krwi. W przeciwnym razie leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza.

Potas w surowicy

Tiazydowe środki moczopędne mogą również prowadzić do hipokaliemii lub zaostrzenia wcześniej istniejącej hipokaliemii. Tiazydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą, która może powodować znaczną utratę potasu, taką jak choroba nerek z utratą soli lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia przednerkowego (kardiogenne).

Ryzyku wystąpienia hipokaliemii (< 3,5 mmol/l) należy zapobiegać w niektórych populacjach zagrożonych, tj. u osób w podeszłym wieku i (lub) niedożywionych i (lub) pacjentów leczonych wieloma lekami, marskością wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem, pacjentów z chorobą wieńcową lub niewydolnością serca. Jak się okazuje, w tych przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność sercową naparstnicy i ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Zagrożeni są również pacjenci z długim odstępem QT w EKG, niezależnie od przyczyn wrodzonych, czy związanych z leczeniem. Hipokaliemia (taka jak z bradykardią) działa następnie jako czynnik wywołujący ciężkie zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza *torsades de pointes*, potencjalnie śmiertelne, szczególnie w przypadku bradykardii.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi należy rozpocząć dopiero po skorygowaniu hipokaliemii i jednocześnie występującej hipomagnezemii.

Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia.

Następnie zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy. U wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy monitorować równowagę elektrolitową, zwłaszcza potasu.

W przypadku długotrwałego leczenia stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć na początku leczenia. W zależności od czynników ryzyka można rozważyć kontrolę po 3-4 tygodniach. Następnie zaleca się regularne kontrole, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka.

Kwas moczowy

Podobnie jak w przypadku innych leków moczopędnych, hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy, ze względu na zmniejszenie jego wydalania z moczem, a w konsekwencji sprzyjać hiperurykemii lub nasileniu istniejącej hiperurykemii. Może to wywoływać ataki dny u podatnych pacjentów. Dawkę należy dostosować do stężenia kwasu moczowego w surowicy.

Efekty metaboliczne

Wapń w surowicy

Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia z moczem i mogą powodować niewielki, przemijający wzrost stężenia wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie u pacjentów z hiperkalcemią i należy go podawać wyłącznie po skorygowaniu wcześniejszej hiperkalcemii. Podawanie hydrochlorotiazydu należy przerwać, jeśli podczas leczenia wystąpi hiperkalcemia. Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi należy regularnie kontrolować stężenie wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem testów czynności przytarczyc należy przerwać podawanie tiazydów.

W trakcie leczenia hydrochlorotiazydem pacjenci powinni zadbać o odpowiednią podaż płynów oraz ze względu na zwiększoną utratę potasu spożywać pokarmy bogate w potas (np. banany, warzywa, orzechy).

Stężenia glukozy i lipidów w surowicy

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

Czynność nerek i leki moczopędne

Tiazydowe leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub nieznacznie zaburzona (oceniane, na przykład poprzez obliczenie klirensu kreatyniny z kreatyniny w surowicy). U osób w podeszłym wieku wartość klirensu kreatyniny należy skorygować odpowiednio do wieku pacjenta, masy ciała i płci, na przykład zgodnie z wzorem Cockrofta:

$CrCl = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa} / 0,814 \times \text{kreatynina w surowicy}$

gdzie:

- wiek podaje się w latach,
- masę ciała w kg,
- kreatyninę w mikromolach/l.

Ten wzór dotyczy mężczyzn w podeszłym wieku i powinien być skorygowany dla kobiet przez pomnożenie wyniku przez 0,85.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu indukowanej przez lek moczopędny na początku leczenia, prowadzi do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej. Może to spowodować wzrost stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. To przemijające zaburzenie czynności nerek może pogorszyć istniejące wcześniej zaburzenia czynności nerek.

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, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pojawienie się zmniejszonej ostrości wzroku lub bólu oka i zwykle występują w ciągu kilku godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym leczeniem jest jak najszybsze zaprzestanie przyjmowania leku. Konieczne może być rozważenie szybkiego leczenia medycznego lub chirurgicznego, jeśli ciśnienia

wewnątrzgałkowego nie będzie można kontrolować. Czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem mogą obejmować historię alergii na sulfonamid lub penicylinę.

Inne

Łączenie leków przeciwnadciśnieniowych

Zaleca się zmniejszenie dawki podczas stosowania łącznie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, przynajmniej na początku. Przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub inhibitorów reniny jest nasilane przez leczenie zwiększające aktywność reninową osocza (leki moczopędne).

Zaleca się ostrożność, gdy jednocześnie z hydrochlorotiazydem podaje się inhibitor ACE, antagonistę angiotensyny II lub bezpośredni inhibitor reniny, szczególnie u pacjentów z ciężkim niedoborem sodu i (lub) płynów.

Badanie antydopingowe

Hydrochlorotiazyd może dawać dodatni wynik analityczny w badaniu antydopingowym.

Inne

Toczeń rumieniowaty: zgłaszano zaostrzenie lub aktywację toczenia rumieniowatego układu podczas stosowania diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergiami i astmą.

Ten lek zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Poniższe leki mogą powodować interakcje z hydrochlorotiazydem przy jednoczesnym podawaniu:

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy

Hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do zaburzeń rytmu serca (w szczególności *torsade de pointes*) oraz do zwiększania toksyczności niektórych leków, takich jak digoksyna. Dlatego leki, które mogą powodować hipokaliemię, biorą udział w wielu interakcjach. Są to leki moczopędne obniżające stężenie potasu, same lub w połączeniu, drażniące środki przeczyszczające, glukokortykoidy, tetrakozaktyd i amfoterycyna B (droga IV).

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy

Niektóre leki są często powiązane z wywoływaniem hiponatremii. Są to leki moczopędne, desmopresyna, leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyty zwrotne serotoniny, karbamazepina i okskarbazepina. Połączenie tych leków zwiększa ryzyko hiponatremii.

Jednoczesne stosowanie niezalecane:

Lit

Zwiększone stężenie litu w surowicy z objawami przedawkowania litu, jak w diecie bez soli (zmniejszone wydalanie litu z moczem).

Jeśli takie połączenie okaże się niezbędne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy i dostosować dawkę litu.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności:

Kwas acetylosalicylowy

W przypadku przeciwwzpalnych dawek kwasu acetylosalicylowego (≥ 1 g na dawkę i (lub) ≥ 3 g dziennie) albo dawek przeciwbólowych lub przeciwgorączkowych (≥ 500 mg na dawkę i / lub <3 g na dobę):

ostra niewydolność nerek u odwodnionych pacjentów ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową wtórną do zmniejszonej syntezy prostaglandyn w nerkach. Ponadto zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego. Należy nawadniać pacjenta i monitorować czynność nerek na początku leczenia.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Ostra niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka [w podeszłym wieku i (lub) odwodnionych] z powodu zmniejszonej filtracji kłębuszkowej (hamowanie prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne przez niesteroidowe leki przeciwzapalne). Ponadto zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Należy nawadniać pacjenta i monitorować czynność nerek na początku leczenia.

Karbamazepina

Ryzyko objawowej hiponatremii. Monitorowanie kliniczne i biologiczne. Jeśli to możliwe, należy zastosować lek moczopędny z innej grupy.

Żywice chelatujące

Żywice chelatujące mogą zmniejszać wchłanianie jelitowe i skuteczność innych leków przyjmowanych jednocześnie. Ogólnie, żywicę należy podawać w odstępie czasu od innych leków, w miarę możliwości dłuższym niż 2 godziny.

Naparstnica

Hipokaliemia zwiększa toksyczne działanie naparstnicy.

Należy wcześniej skorygować hipokaliemię i prowadzić monitorowanie kliniczne, elektrolitowe i elektrokardiograficzne.

Leki moczopędne oszczędzające potas (same lub w skojarzeniu)

To rozsądne połączenie, przydatne dla niektórych pacjentów, nie wyklucza wystąpienia hipokaliemii lub hiperkaliemii, szczególnie w niewydolności nerek i cukrzycy.

Należy monitorować stężenie potasu w surowicy, w miarę możliwości EKG i, jeśli to konieczne, powtórnie rozważyć leczenie.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści angiotensyny II

Ryzyko nagłego niedociśnienia i (lub) ostrej niewydolności nerek podczas rozpoczynania lub zwiększania dawki inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II w przypadku wcześniejszego niedoboru sodu.

W nadciśnieniu tętniczym, gdy wcześniejsze leczenie moczopędne prowadzi do zmniejszenia soli, należy:

- albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem leczenia antagonistą angiotensyny II lub inhibitorem ACE, a następnie, jeśli to konieczne, ponownie wprowadzić leki moczopędne obniżające stężenie potasu;
- lub podać niższe dawki początkowe antagonisty angiotensyny II lub inhibitora ACE i stopniowo zwiększać dawkę.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca otrzymujących leki moczopędne należy rozpocząć od bardzo małej dawki inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II, możliwie po zmniejszeniu dawki jednocześnie stosowanego leku moczopędnego obniżającego stężenie potasu.

We wszystkich przypadkach należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy) w pierwszych tygodniach leczenia inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II.

Leki, które mogą powodować torsade de pointes (amiodaron, amisulpryd, arsen, artemimol, chlorochina, chloropromazyna, cytalopram, cyjamemazyna, difenil, dizopiramid, dofetylid, dolasetron, domperidon, dronedaron, droperydol, erytromycyna, escytalopram, flupentiksol, flufenazyna, halofantryna, haloperydol, hydrochinidyna, hydroksyzyna, ibutyliid, lewofloksacyna, lewomepromazyna, lumefantryna, mekwitazyna, metadon, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, pimozyd, pipamperon, piperachina, pipotiazyna, prukalopryd, chinidyna, sotalol, spiramycyna, sulpiryd, sultopryd, tiapryd, toremifen, wandetanib, winkamina, zuklopentiksol)

Zwiększone ryzyko arytmii komorowych, zwłaszcza *torsade de pointes*.

Przed podaniem leku należy skorygować hipokaliemię i prowadzić monitorowanie kliniczne, elektrolitowe i elektrokardiograficzne.

Inne leki obniżające stężenie potasu

Zwiększone ryzyko hipokaliemii. Monitorowanie stężenia potasu w surowicy z korektą w razie potrzeby.

Jodowe środki kontrastujące

W przypadku odwodnienia spowodowanego przez leki moczopędne istnieje większe ryzyko ostrego upośledzenia czynności nerek, szczególnie w przypadku dużych dawek środków kontrastowych zawierających jod.

Nawodnienie przed podaniem jodowanego produktu.

Połączenia, które należy uwzględnić

Alfa-blokery stosowane w zaburzeniach urologicznych (alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, sylodosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Zwiększone działanie hipotensyjne. Większe ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Przeciwnadciśnieniowe leki alfa-adrenolityczne

Efekt hipotensyjny. Większe ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Leki powodujące niedociśnienie ortostatyczne

Oprócz leków przeciwnadciśnieniowych wiele innych leków może powodować niedociśnienie ortostatyczne. Złuszczają azotany, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, alfa-adrenolityki stosowane w zaburzeniach urologicznych, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i fenotiazyny, agoniści dopaminy, lewodopa, baklofen, amifostyna.

Zwiększone ryzyko niedociśnienia, zwłaszcza niedociśnienia ortostatycznego.

Żywice jonowymiennie

Cholestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazidu. Jednak interakcję można potencjalnie zminimalizować, jeśli dawka hydrochlorotiazidu i żywicy zostanie dostosowana tak, że hydrochlorotiazyd będzie podawany co najmniej 4 godziny przed lub 4 do 6 godzin po podaniu żywicy.

Wapń

Ryzyko hiperkalcemii z powodu zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.

Cyklosporyna

Ryzyko zwiększonego stężenia kreatyniny bez zmian stężenia cyklosporyny we krwi, nawet przy braku niedoboru sodu. Ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny.

Pochodne azotanowe

Zwiększone ryzyko niedociśnienia, zwłaszcza niedociśnienia ortostatycznego.

Aminy presyjne

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać odpowiedź amin presyjnych, takich jak noradrenalina, jednak kliniczne znaczenie tego działania nie jest wystarczające, aby zapobiec jego stosowaniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać perfuzję płodu i łożyska oraz powodować żółtaczkę płodu i noworodka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie wolno stosować u kobiet z obrzękiem ciążowym, nadciśnieniem tętniczym lub białkomoczem stanem przedrzucawkowym, zatruciem ciążowym, ponieważ istnieje również ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, podczas gdy ten lek nie wpływa na postęp obrazu klinicznego.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, w których nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Zastosowanie tiazydów w dużych dawkach nasila diurezę i hamuje wytwarzanie mleka.

Nie zaleca się stosowania hydrochlorotiazydu podczas karmienia piersią. Jeśli wskazany jest hydrochlorotiazyd, dawki powinny być możliwie jak najniższe.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu hydrochlorotiazydu na płodność u ludzi.

W badaniach na zwierzętach hydrochlorotiazyd nie miał wpływu na płodność i poczęcie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy to wziąć pod uwagę zwłaszcza na początku terapii lub w przypadku zwiększenia dawki, zmiany leku lub przyjmowania w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Częstości występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej zostały określone następująco: 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 ($< 1/10\ 000$); nieznanne: częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.

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

Nieznana	Nieczerniakowy rak skóry (rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	małopłytkowość (niekiedy z plamicą)
Bardzo rzadko	depresja szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, agranulocytoza
Nieznana	niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hipokaliemia, podwyższone stężenie lipidów we krwi
Często	hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko	hiperkalcemia, hiperglikemia i glikozuria, zaostrzenie cukrzycy metabolicznej
Bardzo rzadko	alkaloza hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	zaburzenia snu, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	ból głowy, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	
Rzadko	zaburzenia widzenia
Nieznana	ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamknięciem kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką (wysięk do naczyniówki)
Zaburzenia serca	
Rzadko	arytmie
Zaburzenia naczyń	
Często	niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Często	biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty
Rzadko	dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia
Bardzo rzadko	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	pokrzywka i inne reakcje skórne
Rzadko	reakcja nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko	toczeń rumieniowaty, reaktywacja tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń, toksyczna martwica naskórka
Nieznana	rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	ostre zaburzenie czynności nerek
Nieznana	zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowy rak skóry: Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych zaobserwowano skumulowany zależny od dawki związek między HCTZ i NMSC (patrz także 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, fax: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy ostrego i przewlekłego przedawkowania zależą od stopnia utraty płynów i elektrolitów.

W oczywistych przypadkach przedawkowania utraty płynów i elektrolitów może dojść do wzmożonego pragnienia, osłabienia, zawrotów głowy, wymiotów, bólu mięśni i skurczów mięśni (np. skurczów łydek), bólu głowy, tachykardii, niedociśnienia i niedociśnienia ortostatycznego. Odwodnienie i hipowolemia mogą prowadzić do zagęszczenia krwi, drgawek, letargu, splątania, zapaści i ostrej niewydolności nerek. Mogą wystąpić zaburzenia elektrolitowe z zaburzeniami rytmu serca.

Hipokaliemia może powodować zmęczenie, osłabienie mięśni, parestezje, niedowład, apatię, wzdęcia oraz zaparcia lub zaburzenia rytmu serca. Ciężka utrata potasu może powodować porażenną niedrożność jelit lub utratę przytomności i śpiączkę hipokaliemiczną.

Postępowanie

Leczenie hydrochlorotiazydem należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

Po niedawnym przedawkowaniu można podjąć próby zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania hydrochlorotiazydu poprzez pierwotną eliminację leku (wywołane wymioty, płukanie żołądka) lub poprzez zmniejszenie wchłaniania (węgiel aktywowany).

Należy kontrolować czynności życiowe. Ponadto należy regularnie sprawdzać równowagę wodno-elektrolitową oraz metabolizm kwasowo-zasadowy i stężenie cukru we krwi. Należy przeprowadzić kliniczną analizę moczu. Odchylenia od normalnych wartości należy skorygować.

Środki terapeutyczne:

- w przypadkach hipowolemii: substytucja płynów
- w przypadkach hipokaliemii: substytucja potasu
- w przypadku zapaści: pozycja Trendelenburga, w razie potrzeby terapia szokowa.

Leczenie

- Leczenie podtrzymujące powinno być stosowane we wszystkich przypadkach przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: tiazydowe leki moczopędne, kod ATC: C03A A03

Mechanizm działania

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym pochodnym benzotiadiazyny.

Tiazydowe leki moczopędne wywierają swoje działanie przede wszystkim w dystalnej części kanalików nerkowych przez hamowanie wchłaniania zwrotnego NaCl (poprzez antagonizm względem transportera NaCl).

Zwiększona ilość Na⁺ i wody w przewodzie zbiorczym i (lub) zwiększona szybkość filtracji prowadzą do zwiększonego wydzielania i wydalania K⁺ oraz H⁺.

Hamowanie wchłaniania zwrotnego NaCl powoduje również pośrednie pobudzenie wchłaniania zwrotnego Ca²⁺.

Działanie moczopędne i natriuretyczne staje się zauważalne 1-2 godziny po doustnym podaniu hydrochlorotiazylu, osiągając szczyt po 4-6 godzinach i może trwać 10-12 godzin.

Diureza indukowana przez tiazyd początkowo prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego. Aktywowany może zostać układ renina-angiotensyna-aldosteron. Działanie hipotensyjne utrzymuje się, gdy podawanie jest kontynuowane, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia oporności obwodowej, pojemność minutowa serca wraca do poziomu wyjściowego, objętość osocza pozostaje nieco niższa a aktywność reninowa w osoczu może wzrosnąć.

Hydrochlorotiazyl nie jest skuteczny u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny < 30 ml/min i (lub) kreatynina w surowicy większa niż 1,8 mg/100 ml].

Nadciśnienie

Przy długotrwałym stosowaniu przeciwnadciśnieniowe działanie hydrochlorotiazylu zależy od dawki, u większości pacjentów w zakresie 12,5 do 50-75 mg na dobę.

Powyżej określonej dawki działanie terapeutyczne hydrochlorotiazylu utrzymuje się na stałym poziomie, podczas gdy działania niepożądane nadal się nasilają. Jeśli leczenie jest nieskuteczne, zwiększenie dawki ponad zalecaną jest źle tolerowane i rzadko jest konieczne z terapeutycznego punktu widzenia (patrz punkt 4.2).

W nefrogennej moczówce prostej, hydrochlorotiazyl zmniejsza objętość moczu i zwiększa osmolalność moczu.

Nieczerniakowy rak skóry: Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych zaobserwowano zależny od dawki skumulowanej związek między HCTZ i NMSC. Jedno badanie obejmowało populację złożoną z 71 533 przypadków BCC i 8629 przypadków SCC dopasowanych odpowiednio do 1430 833 i 172 462 osób z populacji kontrolnej. Zastosowanie wysokie dawek HCTZ (≥ 50,000 mg łącznie) wiązało się ze skorygowanym OR wynoszącym 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) dla BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) dla SCC. Wyraźny związek odpowiedzi na skumulowaną dawkę zaobserwowano zarówno dla BCC, jak i SCC. Inne badanie wykazało możliwy związek między rakiem warg (SCC) a ekspozycją na HCTZ: 633 przypadki raka warg dopasowano do 63 067 osób z populacji kontrolnej, stosując strategię próbkowania z ustalonym ryzykiem. Wykazano zależność skumulowana dawka-odpowieź przy skorygowanym OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) rosnącym do OR 3,9

(3,0-4,9) dla wysokiego użycia (~ 25,000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla najwyższej dawki skumulowanej (~100,000 mg) (patrz także punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym hydrochlorotiazyd jest szybko wchłaniany (T_{max} około 2 godzin). Wzrost średniej wartości AUC jest liniowy i proporcjonalny do dawki w zakresie terapeutycznym.

Zmiany wchłaniania wynikające z postu lub przyjmowania pokarmu mają ograniczone znaczenie kliniczne. Po podaniu doustnym bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazylu wynosi 70%.

Wchłanianie hydrochlorotiazylu jest zmniejszone u pacjentów z niewydolnością serca.

Ciągłe podawanie nie zmienia metabolizmu hydrochlorotiazylu. Po 3 miesiącach leczenia dobową dawką 50 mg hydrochlorotiazylu wchłanianie, eliminacja lub wydalanie są podobne do obserwowanych podczas krótkotrwałego leczenia.

Dystrybucja

Hydrochlorotiazyl gromadzi się w erytrocytach i osiąga maksymalne stężenie około 4 godzin po podaniu doustnym. Po 10 godzinach stężenie w erytrocytach jest około trzykrotnie wyższe niż w osoczu. Donoszono o wiązaniu z białkami osocza w około 40-70%, a pozorną objętość dystrybucji można oszacować na 4-8 l/kg

Okres półtrwania jest bardzo zmienny w zależności od pacjenta i wynosi od 6 do 25 godzin.

Biotransformacja i wydalanie

Hydrochlorotiazyl jest wydalany z osocza głównie w postaci niezmienionej, z okresem półtrwania wynoszącym około 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. W ciągu 72 godzin 60 do 80% pojedynczej dawki doustnej jest wydalane z moczem, 95% w postaci niezmienionej, a 4% w postaci produktu hydrolizy: 2-amino-4-chloro-m-benzenodisulfonamidu (ABCS). Do 24% dawki doustnej wydalane jest z kałem a znikoma ilość jest wydalana z żółcią.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i niewydolnością serca szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się. To samo dotyczy osób w podeszłym wieku, z dalszym wzrostem maksymalnego stężenia w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Chociaż w niektórych modelach eksperymentalnych znaleziono niejednoznaczne dowody genotoksyczności lub działania rakotwórczego, szerokie doświadczenie z hydrochlorotiazylu u ludzi nie wykazało związku między jego stosowaniem a wzrostem nowotworów.

Hydrochlorotiazyl nie wykazywał działania teratogennego i nie miał wpływu na płodność i zapłodnienie u myszy i szczurów.

Czas rozpoczęcia aktywności hipotensyjnej wynosi około 3-4 dni.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Skrobia żelowana, kukurydziana
Skrobia, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Blister:

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Opakowanie HDPE:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas jest pakowany w przezroczyste blistry PVC/Aluminium oraz białe, nieprzezroczyste okrągłe pojemniki HDPE zamknięte białą nieprzezroczystą polipropylenową zakrętką z watą i z indukcyjną wkładką uszczelniającą. Każdy pojemnik HDPE zawiera żel krzemionkowy jako środek pochłaniający wilgoć.

Wielkości opakowań:

Blister:

12,5 mg: 20, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek

25 mg: 20, 30, 40, 50, 60, 90 i 100 tabletek

Opakowanie HDPE dla wszystkich mocy.

Tabletki są również dostępne w pojemnikach HDPE po 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26193

Pozwolenie nr: 26194

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-01-12

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-03-10