

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ИНФОРМАЦИОННА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Р.з. №	20070120
Авторизационен №	BG/MK/MP-52109
Дата на издаване	21. 10. 2020

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХипоДехидра 25 mg таблетки  
HypoDehydra 25 mg tablets

## 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25mg Хидрохлоротиазид.  
За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.  
Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна.  
Таблетката може да бъде разделена на две равни части.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

ХипоДехидра таблетки са показани при възрастни за лечение на:

- Отоци със сърдечен и бъбречен произход
- Артериална хипертония
- Отоци с чернодробен произход, обикновено в комбинация с калий-съхраняващ диуретик

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Както всички диуретици, лечението трябва да започне с най-ниската възможна доза. Тази доза трябва да бъде коригирана спрямо реакцията на всеки отделен пациент, така че да се постигне максимална терапевтична полза, като се сведат до минимум нежеланите събития. Дневната доза ХипоДехидра може да се прилага като една или две отделни дози със или без храна.

#### Отоци

Началната доза е 50 до 100 mg дневно, евентуално до 200 mg дневно. Най-ниската ефективна доза трябва да се определи с титруване и да се прилага за ограничени периоди.  
Поддържащата доза е 25 mg до 50 mg дневно или през ден.

#### Артериална хипертония

Препоръчителните към момента дози при артериална хипертония са 12,5 или 25 mg, дневно. За дадена доза, максималният ефект се достига след 3 до 4 седмици. Ако кръвното налягане не се понижава достатъчно с доза от 25 mg дневно, се препоръчва комбинирано лечение с други антихипертензивни лекарства. Трябва да се коригира натриевото и/или обемното изчерпване преди употреба на хидрохлоротиазид в комбинация с АСЕ инхибитор, с антагонист на ангиотензин II и с директен ренинов инхибитор. В противен случай лечението трябва да започне под строго лекарско наблюдение.

#### Специални популации

*Бъбречна недостатъчност*



Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вижте точка 5.2). ХипоДехидра е противопоказана при пациенти с анурия и с тежко бъбречно увреждане.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вижте точка 5.2). ХипоДехидра трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точка 4.4).

#### *Хора в старческа възраст (над 65 години)*

При лечението на пациенти в старческа възраст трябва да се внимава за възможни ограничения в бъбречната функция.

#### *Недиатрична популация*

Няма опит при деца и юноши. Следователно хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

#### Начин на приложение

За перорално приложение. Таблетката(ите) трябва да се приема(т) с достатъчно количество течност.

#### Продължителност на лечението

Продължителността на лечението не е ограничена и зависи от вида и тежестта на заболяването. След продължително лечение терапията с хидрохлоротиазид трябва да бъде постепенно прекратена.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, сулфонамиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анурия
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min)

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### **Специални предупреждения**

Хидрохлоротиазид не се препоръчва при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или с един работещ бъбрек или с хипокалиемия.

Хидрохлоротиазид е сулфонамид. Възможността за кръстосана алергия с други сулфонамиди, по-специално антибактериални продукти, остава теоретична и клинично непотвърдена.

#### Чернодробна недостатъчност

Тиазидите, както и останалите диуретици, могат да предизвикат електролитен дисбаланс, чернодробна енцефалопатия, или хепаторенален синдром, когато се използват за лечение на циротичен асцит. Хидрохлоротиазид трябва да се използва с повишено внимание, особено при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на Датския национален раков център, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.



Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум риска от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

### **Предпазни мерки при употреба**

#### **Водно-електролитен баланс**

##### Серумен натрий

Нивата на натрий в плазмата трябва да бъдат наблюдавани преди лечението и на редовни интервали след това.

Тиазидните диуретици могат да предизвикат хипонатриемия или да обострят вече съществуваща такава. При пациенти със значително понижаване на серумния натрий и/или значително изчерпване на обема му, каквото се наблюдават при пациенти, които получават високи дози диуретици, може да настъпи симптоматична хипотония в редки случаи след започване на лечение с хидрохлортиазид.

Тъй като понижаването на серумния натрий може първоначално да бъде безсимптомно, редовното му проследяване е от съществено значение и трябва да бъде още по-често при рискови групи, като хората в старческа възраст, пациенти с недохранване и пациенти с цироза (вижте точки 4.8 и 4.9).

Необходимо е да се извършва специално наблюдение при пациенти с асцит в резултат на чернодробна цироза, и при пациенти с оток поради нефротичен синдром.

Наблюдавани за изолирани случаи на хипонатриемия, придружени от неврологични симптоми (гадене, прогресираща дезориентация, апатия). Тиазидните диуретици трябва да се използват само след нормализиране на съществуващо натриево и/или обемно изчерпване. В противен случай лечението трябва да започне под строго лекарско наблюдение.

##### Серумен калий

Тиазидите и тиазид-подобните диуретици могат да причинят хипокалиемия или да обострят вече съществуваща такава. Тиазидните диуретици трябва да се използват с повишено внимание при пациенти страдащи от заболяване, което може да причини значителна загуба на калий, например *бъбречно заболяване със загуба на соли* или нарушения на бъбречната функция от пре-ренален (кардиогенен) произход.

Рискът от настъпване на хипокалиемия (<3,5 mmol/l) трябва да бъде предотвратен при определени рискови групи, като пациенти в старческа възраст и/или пациентите с недохранване и/или третирани с много лекарства, пациенти с цироза с оток и асцит, пациенти с коронарна болест на сърцето, сърдечна недостатъчност. В тези случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталиса и риска от аритмия.

Пациентите с удължен QT интервал на ЕКГ също са изложени на риск, независимо дали произходът е вроден или поради прием на лекарства. Хипокалиемията (както и брадикардията) са предразполагащи фактори за развитието на тежки аритмии, по-специално на *torsades de pointes*, особено фатални при наличие на брадикардия.

Лечението с тиазидни диуретици трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и едновременната съпътстваща хипомагниемия.



Плазмената концентрация на калий трябва да бъде определена през седмицата след започване на лечението. След това се препоръчва редовно проследяване на серумния калий. Електролитният баланс, особено този на калия, трябва да бъде наблюдаван при всички пациенти, които приемат тиазидни диуретици.

При хронично лечение, плазмената концентрация на калия, трябва да се определи при започване на терапията. В зависимост от рисковите фактори може да се обмисли контрол на всеки 3-4 седмици. След това трябва да се препоръча редовно проследяване, особено при пациентите в риск.

#### Пикочна киселина

Хидрохлоротиазид, подобно на други диуретици, може да предизвика повишаване на плазмената концентрация на пикочната киселина, поради намаленото ѝ отделяне с урината и впоследствие да причини хиперурикемия или влошаване на съществуваща хиперурикемия, която може да предизвика пристъпи на подагра при чувствителни пациенти.

#### **Метаболитни ефекти**

##### Серумен калий

Тиазидните диуретици понижават отделянето на калий с урината и могат да причинят леко, преходно повишаване на нивата му при липса на известни аномалии в калциевия метаболизъм. Хидрохлоротиазид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на всяка съществуваща преди това хиперкалциемия. Ако по време на лечението се появи хиперкалциемия, приема на хидрохлоротиазид трябва да бъде прекратен.

Серумните нива на калия трябва да се проследяват внимателно по време на лечението с тиазидни диуретици. Изразената хиперкалциемия може бъде признак на прикрит хиперпаратиреоидизъм. Приема на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди да се проведе изследване за функцията на паращитовидната жлеза.

##### Гликемия и липидемия

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да понижат глюкозния толеранс и да повишат нивата на серумния холестерол и триглицериди. Може да се наложи коригиране на дозата на инсулин или перорални хипогликемични средства при пациенти с диабет.

##### Бъбречна и диуретична функция

Тиазидните диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или минимално увредена (оценява се чрез изчисляване на креатининовия клирънс от серумния креатинин). При пациенти в старческа възраст стойността на креатининовия клирънс трябва да се коригира според възрастта, теглото и пола, съгласно формулата на Cockcroft:  $CrCl = (140 - \text{възраст}) \times \text{тегло} / 0,814 \times \text{серумен креатинин}$ , с:

- Възраст в години,
- Тегло в kg,
- Креатинин в  $\mu\text{mol/l}$ .

Тази формула е валидна за възрастни мъже и трябва да бъде коригирана за жени, като резултатът се умножи по 0.85.

Хиповолемията, вторична загуба на вода и натрий, предизвикана от диуретика в началото на лечението, води до намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване стойностите на урея и креатинин в кръвта.

Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

##### Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарства, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна



миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват намаляване на зрителната острота или болка в очите, които обикновено настъпват няколко часа или седмици след приема на лекарството. Пелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение включва възможно най-бързо прекратяване приема на лекарството. Ако вътреочното налягане не може да бъде контролирано, може да се наложи спешно медикаментозно или оперативно лечение. Рисковите фактори за появата на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

## **Други**

### Антихипертензивни комбинации

При провеждане на комбинирана терапия с други антихипертензивни продукти е препоръчително понижаване на дозата, поне в началото на лечението.

Антихипертензивният ефект на ACE инхибиторите, антагонистите на ангиотензин II или рениновите инхибитори се усилва при лечение, което повишава плазмената активност на ренина (диуретици).

Необходимо е повишено внимание, при едновременното прилагане на ACE инхибитори, антагонисти на ангиотензин II или директен ренинов инхибитор и хидрохлоротиазид, особено при пациенти със значително натриево и/или обемно изчерпване.

### Анти-допинг тест

Трябва да се обърне внимание на спортистите, че този продукт съдържа активна съставка, която може да предизвика положителен резултат при допинг тестове.

## Други

Лупус еритематозус: съобщавани са случаи за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус в хода на лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид възникват по-често при пациенти с алергии или астма.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на хидрохлоротиазид със следните лекарствени продукти може да предизвика взаимодействия.

### Лекарства понижавачи серумните нива на калий

Хипокалиемията е благоприятен фактор за появата на нарушения на сърдечния ритъм (по-специално *torsades de pointes*) и за повишаване на токсичността на някои лекарства, като дигоксин. Следователно лекарства, които предизвикват хипокалиемия, участват в голям брой взаимодействия. Това са хипокалиемични диуретици, прилагани самостоятелно или в комбинация, стимулиращи лаксативи, глюкокортикоиди, тетракозактид и амфотерицин В (i.v приложение).

### Лекарства понижавачи серумните нива на натрий

Някои лекарства по-често предизвикват хипонатриемия. Пример за такива продукти са диуретиците, дезмопресин, антидепресантите, инхибитори на обратното захващане на серотонин, карбамазепин и окскарбазепин. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хипонатриемия.

## **Комбинации, които не се препоръчват**

### Литий

Повишаване на серумните нива на литий с признаци на предозиране с литий, като по време на диета с ниско съдържание на мазнини (намалена бъбречна екскреция на литий).



Ако комбинацията не може да бъде избегната, серумните нива на лития трябва да бъдат стриктно проследявани, а дозата коригирана.

#### **Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба**

##### ***Ацетилсалицилова киселина***

За противовъзпалителни дози ацетилсалицилова киселина ( $\geq 1$  g на доза и/или  $\geq 3$  g дневно) или за аналгетични или антипиретични дози ( $\geq 500$  mg на доза и/или  $< 3$  g дневно):

Остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти чрез понижаване на гломерулната филтрация вторично до намаляване на синтеза на бъбречни простагландини. В допълнение, намаляване на антихипертензивния ефект.

В началото на лечението е необходимо хидратиране на пациента и проследяване на бъбречната функция.

##### ***Нестероидни противовъзпалителни средства***

Остра бъбречна недостатъчност при рискови групи пациенти (пациенти в старческа възраст и/или дехидратирани пациенти) поради понижена гломерулна филтрация (инхибиране на вазодилатиращите простагландини заради нестероидните противовъзпалителни средства). В допълнение, намаляване на антихипертензивния ефект.

В началото на лечението е необходимо хидратиране на пациента и проследяване на бъбречната функция.

##### ***Карбамазепин***

Риск от симптоматична хипонатриемия. Клинично и лабораторно наблюдение. Ако е възможно използвайте друг клас диуретици.

##### ***Хелатни смоли***

Приемът на хелатни смоли може да понижи чревната абсорбция и евентуално ефективността на други лекарства, които се приемат едновременно. Ако е възможно смолите трябва да се приемат на интервал от поне 2 часа от времето, в което се прилагат другите лекарства.

##### ***Дигиталис***

Хипокалиемията повишава токсичните ефекти на дигиталис.

Необходимо е предварително коригиране на всякакъв вид хипокалиемия и осъществяване на клинично, електролитно и електрокардиографско наблюдение.

##### ***Калий-съхраняващи диуретици (самостоятелно или в комбинация)***

Тази комбинация, която е полезна при някои пациенти, не изключва появата на хипокалиемия или по-специално при пациенти с бъбречна недостатъчност и диабет, хиперкалиемия.

Следете нивата на серумния калий, по възможност ЕКГ и ако е необходимо, преразгледайте лечението.

##### ***АСЕ инхибитори, антагонист на ангиотензин II***

Риск от внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност при започване или повишаване на дозата на АСЕ инхибитора или на антагонист на ангиотензин II, ако има предшестващо изчерпване на вода.

При хипертония, когато предишно лечение с диуретици е довело до загуба на вода и натрий, е необходимо:

- или да се спре приема на диуретика, преди да започне лечението с антагонист на ангиотензин II или АСЕ инхибитор, и възстановяване приема на калий-понижаващия диуретик по-късно, при необходимост;
- или да се дадат по-ниски начални дози на антагонист на ангиотензин II или АСЕ инхибитор и дозата да се повишава постепенно.



При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретици, е необходимо да се започне с много ниска доза от ACE инхибитора или антагонист на ангиотензин II, по възможност след понижаване на дозата на съпътстващия калий-понижаващ диуретик.

Във всички случаи трябва да се наблюдава бъбречната функция (серумен креатинин) през първите седмици на лечение с ACE инхибитори или антагонист на ангиотензин II.

**Лекарства, които могат да предизвикат аритмия *multifocales de pointes*** (амиодарон, амисулприд, арсен, артемизин, хлорохин, хлорпромазин, циталолам, цимемазин, дифеманил, дизопирамид, дофетилид, доласетрон, домперидон, дронедарон, дроперидол, еритромицин, есциталолам, флулентиксол, флуфеназин, халофантрин, халоперидол, хидрохинидин, хидроксизин, ибутилид, левофлоксацин, левомепромазин, лумефантрин, меквитазин, метадон, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, пимозид, пипамперон, пипераквин, пипотиазин, прукалоприд, хинидин, соталол, спирамицин, сулпирид, султоприд, тиаприд, торемифен, вандетаниб, винкамин, цуклопентиксол).

Повишен риск от камерни аритмии, особено тип *torsades de pointes*.

Преди прилагането на продукта е необходимо предварително коригиране на всякакъв вид хипокалиемия и осъществяване на клинично, електролитно и електрокардиографско проследяване.

#### **Други калий-съхраняващи лекарства**

Повишен риск от хипокалиемия. Проследяване нивата на калия, при необходимост да се коригират.

#### **Йодни контрастни вещества**

В случай на дехидратация, причинена от диуретици, има по-голям риск от остро увреждане на бъбречната функция, особено при използване на високи дози контрастни вещества. Необходима е рехидратация преди прилагане на йодирания продукт.

#### **Комбинации, които трябва да се вземат под внимание**

##### **Алфа-блокери за урологични проблеми (алфузозин, доксазозин, празозин, силдозин, тамсулозин, теразозин)**

Повишен хипотоничен ефект. По-висок риск от ортостатична хипотония.

##### **Антихипертензивни алфа-блокери**

Повишен хипотоничен ефект. По-висок риск от ортостатична хипотония.

##### **Лекарства, предизвикващи ортостатична хипотония**

Освен антихипертензивните лекарства, много други лекарства могат да причинят ортостатична хипотония. Това важи по-специално за нитрати, инхибитори на фосфодиестераза тип 5, алфа-блокери за урологични проблеми, трициклически антидепресанти и фенотиазини, допаминови агонисти, леводопа, баклофен, амифостин.

По-висок риск от хипотония, особено ортостатична хипотония.

##### **Калий**

Риск от хиперкалциемия поради понижена екскреция на калий в урината.

##### **Циклоспорин**

Риск от повишаване на серумен креатинин без промяна в плазмените нива на циклоспорин, дори при отсъствие на повишено изчерпване на натрий. Повишен риск от хиперурикемия и усложнения като подагра.

##### **Нитрати и техни производни**

Повишен риск от хипотония, особено ортостатична хипотония.





#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Изпитванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му по време на втория и третия триместър от бременността може да намали фето-плацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, електролитен дисбаланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертензия или прееклампсия, поради риск от намаляване на плазменния обем и хипоперфузия на плацентата, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертензия при бременни жени освен в редките случаи, когато не може да се използва друго лечение.

##### Кърмене

Хидрохлоротиазид се отделя в кърмата в малки количества. Тиазидните диуретици във високи дози, усилва диурезата и могат да потиснат производството на кърма. Не се препоръчва употребата на хидрохлоротиазид по време на кърмене. Ако хидрохлоротиазид се използва по време на кърмене, дозите трябва да бъдат възможно най-ниски.

##### Фертилитет

Няма данни за ефекта на хидрохлоротиазид върху фертилитета при хора. В проучвания при животни, хидрохлоротиазид не показва вредни ефекти върху фертилитета и зачеването (вижте точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Хидрохлоротиазид оказва минимално или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

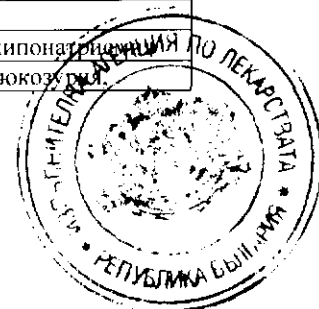
Това трябва да се има предвид особено в началото на лечението, при повишаване на дозата, промяна в терапията или когато се прилага в комбинация с алкохол.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции по-долу (таблица 1) са определени, където това е възможно по системно-органен клас и честота, съгласно следната класификация:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Редки	Тромбоцитопения (понякога с пурпура)
Много редки	Потискане на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения, агранулоцитоза
С неизвестна честота	Миелосупресия
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Много редки	Реакции на свръхчувствителност
<b>Метаболизъм и нарушения на храненето</b>	
Много чести	Хипокалиемия, хиперлипидемия
Чести	Хиперурикемия, хипомагниземия, хипонатриемия
Редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, глюкозурия



	влошаване на метаболитния диабет
Много редки	Хипохлоремична алкалоза
<b>Психични нарушения</b>	
Редки	Депресия, нарушения на съня
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Редки	Главоболис, замаяност, парестезия
<b>Нарушения на очите</b>	
Редки	Зрителни нарушения
С неизвестна честота	Остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Редки	Аритмии
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести	Ортостатична хипотония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Много редки	Респираторен дистрес (включително пневмония и белодробен оток)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести	Диария, загуба на апетит, гадене и повръщане
Редки	Кореман дискомфорт, запек
Много редки	Панкреатит
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Редки	Интрахепатална холестаза, жълтеница
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Уртикария и други кожни реакции
Редки	Реакции на фоточувствителност
Много редки	Подобна на лупус еритематозус реакция, реактивиране на лупус еритематозус, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота	Еритема мултформе
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Мускулни спазми
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Редки	Остра бъбречна недостатъчност
С неизвестна честота	Нарушения на бъбречната функция
<b>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</b>	
Чести	Импотентност
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
С неизвестна честота	Астения, треска
<b>Неоплазми: доброкачествени, злокачествени, неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
С неизвестна честота	Немеланомен рак на кожата (базално-клетъчен карцином и плоскоклетъчен карцином)

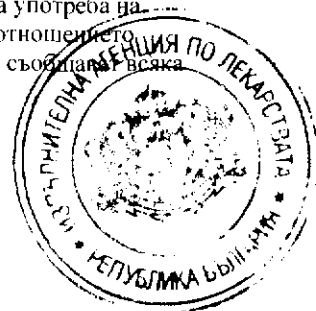
#### Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

За случаи на хороидален излив с дефект на зрителното поле се съобщава след употреба на тиазиди и тиазид-подобни диуретици.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщава всяка



подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ №8  
1303, гр. София  
тел.: +359 2 8903 417  
уебсайт: www.bda.bg

#### 4.9 Предозиране

Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация поради прекомерна диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да причини мускулни спазми и/или да влоши сърдечните аритмии, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или някои антиаритмични лекарства.

Лечението се състои във възстановяване на водно-електролитния баланс, и бързо коригиране на хипонатриемията. В зависимост от клиничното състояние на пациента е необходимо да се извършва мониторинг на сърдечно-съдовата дейност.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Тиазидни диуретици.  
АТС код: С03АА03.

##### Механизъм на действие

Хидрохлоротиазид е бензотиазиден диуретик.

Тиазидните диуретици действат главно в дисталните тубули на бъбреците, като инхибират реабсорбцията на натриев хлорид (като блокират ко-транспортера на натриев хлорид). Повишеното отделяне на  $\text{Na}^+$  и вода в събирателното каналче и/или повишена скорост на потока водят до повишена секреция и отделяне на  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ . Инхибирането на реабсорбцията на  $\text{NaCl}$  също води до непряко стимулиране на  $\text{Ca}^{2+}$  реабсорбция.

Диуретичните и натриуретичните ефекти се проявят в рамките на 1 до 2 часа след перорално приложение на хидрохлоротиазид. Максималния ефект настъпва след 4 до 6 часа и може да продължи 10 до 12 часа.

Тиазид-индуцираната диуреза първо предизвиква намаляване на плазменния обем, сърдечния пулс и системното кръвно налягане. Може да бъде активирана системата ренин-ангиотензин-алдостерон. При продължително приложение се поддържа хипотензивния ефект, вероятно поради намаляване на периферното съдово съпротивление: сърдечната помпена функция се връща на изходно ниво и плазменният обем остава в известна степен по-нисък, а активността на ренина в плазмата може да бъде повишена.

##### Хипертония

При продължителна употреба антихипертензивния ефект на хидрохлоротиазид е зависим от дозата, при повечето пациенти е между 12.5 mg и 50-75 mg дневно.

Терапевтичният ефект на тиазидните диуретици остава постоянен над определена доза, докато нежеланите лекарствени реакции продължават да се увеличават; в случай на неефективно лечение не е полезно и често не се понася добре повишаване на дозите над препоръчителните (вижте точка 4.2).



При пациенти с нефрогенен безвкусен диабет, хидрохлоротиазид намалява обема на урината и увеличава осмолалитета ѝ.

#### Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и ПМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно  $\geq 50\ 000$  mg) е свързана с коригиран OR 1.29 (95% ДИ: 1.23-1.35) за БКК и 3.98 (95% ДИ: 3.68-4.31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7.7 (5.7-10.5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След перорално приложение, хидрохлоротиазид се абсорбира бързо ( $T_{max}$  около 2 часа). Увеличението на средната AUC е линейно и пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. Ефектът от приема на храна върху абсорбцията на хидрохлоротиазид има малко клинично значение. След перорално приложение абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид е 70%.

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е намалена при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Непрекъснатото приложение не повлиява метаболизма на хидрохлоротиазид. След 3 месеца лечение с дневна доза от 50 mg хидрохлоротиазид, абсорбцията, елиминирането или екскрецията са подобни на тези наблюдавани при краткотрайни лечения.

#### Разпределение

Хидрохлоротиазид се натрупва в еритроцитите, като достига максималната си плазмена концентрация 4 часа след перорално приложение. След 10 часа концентрацията в еритроцитите е приблизително 3 пъти по-висока от тази в плазмата. Има съобщения за свързване с плазмените протеини около 40-70% и привиден обем на разпределение около 4-8 l/kg. Полуживотът е много променлив между отделните пациенти, и може да варира между 6 и 25 часа.

#### Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата в непроменен вид, като времето на полуживот е между 6 и 15 часа във фазата на терминална елиминация. За период от 72 часа, 60 до 80% от единичната перорална доза се екскретира с урината, 95% в непроменен вид и 4% под формата на 2-амино-4-хлоро-*m*-бензенидисулфонамид хидролизат (ABCS). До 24% от пероралната доза се екскретира във фецеса, а незначително количество се елиминира със жлъчката. При пациенти с бъбречна и сърдечна недостатъчност скоростта на отделяне с урината е намалена и елиминационният полуживот се увеличава. Същото се наблюдава при пациенти в старческа възраст с допълнително повишение на максималната плазмена концентрация.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Мутагенният потенциал се оценява по време на различни тестове, проведени *in vivo* и *in vitro*. Въпреки че са получени положителни резултати *in vitro*, всички тестове проведени *in vivo* са отрицателни.



Хидрохлоротиазид няма канцерогенна активност при плъхове. При мъжки мишки са наблюдавани хепатоцелуларни тумори, получаващи високи дози с честота ненадвишаваща тази, която обикновено се наблюдава при контролни животни.

Хидрохлоротиазид не е тератогенен и не влияе върху плодовитостта и зачеването. Не е доказан тератогенен потенциал при 3 животински вида, получили дози най-малко 10 пъти по-високи от препоръчителните дози при хора, от порядъка на 1 mg/kg. При плъхове по-бавното наддаване на тегло при сукалчета се преписва на голямата доза (15 пъти по-висока от човешката доза) и диуретичния ефект на хидрохлоротиазид, с последствия за производството на мляко (вж. точка 4.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Царевично нишесте  
Нишесте, прежелатинизирано  
Повидон  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия за съхранение**

При температура под 25 °С

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Всеки блистер съдържа 10 таблетки. В една картонена кутия има 3 блистера и листовка за пациента.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
гр. София 1172, “Г. М. Димитров” № 1, България  
тел: +359 2 962 54 54  
факс: +359 2 9603 703  
e-mail: info@tchaikapharma.com



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg.№: 20070120

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 05.12.2007 г.  
Дата на последно подновяване: 08.02.2013 г.

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Октомври. 2020

