

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

HIDRONLOROTIAZID ALKALOID® / HIDRONLOROTIAZID ALKALOID®
25 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 25 mg хидрохлоротијазид.

За останатите помошни супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Таблети

Тркалезни бели биконвексни таблети со разделна линија од едната страна. Таблетите може да се делат на еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

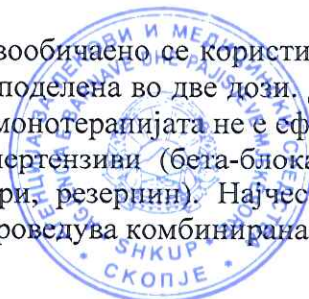
- Хипертензија – како монотерапија или во комбинација со други антихипертензивни лекови.
- Конгестивна срцева слабост.
- Едеми при хепатална цироза и при терапија со кортикостероиди и со естрогени, ренална дисфункција, како што се нефротски синдром, акутен гломерулонефритис и хронична бубрежна инсуфициенција.
- Нефроген дијабетес инсипидус.
- Идиопатска хиперкалциурија и профилакса од рецидиви на калциумови калкули.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Терапијата со хидрохлоротијазид треба да се индивидуализира, согласно со одговорот на пациентот на терапијата. Притоа, треба да се постигне саканиот ефект со најмалата доза.

Возрасни

Хипертензија: за лекување хипертензија вообичаено се користи почетна доза од 25 до 50 mg, како поединечна доза, наутро или поделена во две дози. Дозата на одржување е од 12,5 mg до 25 mg, земена наутро. Кога монотерапијата не е ефикасна, се препорачува комбинирана терапија со други антихипертензивни (бета-блокатори, вазодилататори, антагонисти на калциум, АКЕ-инхибитори, резерпин). Најчесто дозата на секој од антихипертензивите се редуира ако се спроведува комбинирана терапија.



Конгестивна срцева слабост и едеми: при лекување едеми почетна доза е од 25 mg до 75 mg дневно, како поединечна доза или поделена во две дози. Почетната доза може да се зголеми, но поголеми дози од 100 mg ретко предизвикуваат значителни подобрувања. По почетното подобрување, дозата на одржување е 25 mg/ден, понекогаш на секој втор ден.

Нефроген дијабетес инсипидус: почетна доза е 100 mg/ден, поделена во 2 – 4 поединечни дози. Подоцна дозата може да се намали.

Идиопатска хиперкалциурија и профилакса на рецидиви на калциумови калкули: 25 – 50 mg, двапати дневно.

Деца

Хипертензија, конгестивна срцева слабост и едеми: вообичаена перорална педијатриска доза е 1 – 2 mg/kg/ден, како поединечна доза или поделена во 2 дози и не треба да надминува 100 mg/ден кај деца од 2 до 12 години.

Нефроген дијабетес инсипидус: докторот индивидуално ја одредува дозата, бидејќи искуствата со деца се мали.

Хиперкалциурија: се применуваат дози од 1 до 2 mg/kg/ден за да се контролира хиперкалциуријата.

Постари лица

Почетните дози треба да бидат мали (12,5 – 25 mg) и да се титрираат побавно отколку кај помлади пациенти.

Бубрежна инсуфициенција

Нема посебни дозни приспособувања кај пациенти со блага до умерена ренална инсуфициенција. Кај пациенти со клиренс на креатинин меѓу 30 и 70 ml/min, се препорачува намалување на дозата на половина од нормалната доза. Диуретичниот ефект исчезнува кај пациенти со клиренс на креатинин помал од 30 ml/min (серумски креатинин над 2,5 mg/100 ml). Со употребата на хидрохлоротијазид треба да се прекрати ако се забележи прогресивна ренална инсуфициенција.

Хепатални нарушувања

Бидејќи хидрохлоротијазидот се екскретира низ бубрезите и не се метаболизира во хепарот, се применуваат вообичаени дози. Кај пациенти со хепатални нарушувања важно е редовно да се додаваат суплементи со калиум и да се мониторираат електролитите во серумот.

Начин на примена

Перорално.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на хидрохлоротијазид, на сулфонамиди или на ексципиентите во лекот;
- тешко хепатално или ренално оштетување (креатинин клиренс под 30 ml/min), анурија;
- хипонатриемија, хиперкалиемија и хипокалиемија резистентни на терапија;



- симптоматска хиперурикемија (гихт или уратни камчиња во анамнезата на пациентот);
- хипертезија во текот на бременост (видете го делот 4.6).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Ренална инсуфициенција: кај пациенти со ренално заболување, тијазидите можат да предизвикаат азотемија.

Кај нив е потребно да се внимава на можна кумулација на хидрохлоротијазидот. Ако се забележи прогресивна ренална инсуфициенција измерена со покачување на непротеинскиот азот, треба да се преиспита индицираноста на терапијата и, ако е потребно, да се прекрати со употребата на лекот (видете го делот „Контраиндикации“ и „Дозирање и начин на примена“).

Хепатална инсуфициенција: тијазидите треба внимателно да се применуваат кај пациенти со хепатални нарушувања или со прогресивни хепатални заболувања, бидејќи мали нарушувања во балансот на течности и на електролити може да предизвика хепатална кома (видете го делот „Контраиндикации“ и „Дозирање и начин на примена“).

Електролитен дисбаланс: кај секој пациент кој прима диуретици периодично треба да се следи електролитниот статус. Тијазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротијазидот, можат да предизвикаат електролитно-воден дисбаланс (хипокалиемија, хипонатриемија, хипохлоремична алкалоза). Знаци за електролитен и воден дисбаланс се сушење на устата, жед, слабост, сонливост, летаргија, немир, болки и грчеви во мускулите, мускулна слабост, хипотензија, олигурија, тахикардија и гастроинтестинални нарушувања, како што се гадење и повраќање.

Тијазидите можат да ја намалат реналната екскреција на калциум, што може да доведе до интермитентна и блага елевација на серумскиот калциум, во отсуство на познатото нарушување на метаболизмот на калциумот. Значителна хиперкалциемија може да биде знак за скриен хиперпаратироидизам. Терапијата со хидрохлоротијазид треба да се прекрати ако се изведуваат лабораториски тестови за паратиреоидната функција. Тијазидите ја покачуваат реналната екскреција на магнезиум, што може да доведе до хипомагнезијемија.

Метаболични и ендокрини ефекти: терапијата со тијазиди може да ја наруши гликозната толеранција. Латентниот дијабетес мелитус може да се манифестира за време на терапијата. Забележано е зголемување на нивото на холестерол и на триглицериди при тијазидна диуретска терапија. Кај одредени пациенти можна е хиперурикемија или преципитирање на напад на гихт.

Антидопинг-тест: хидрохлоротијазидот може да предизвика позитивен аналитички резултат во антидопинг-тестовите.

Немеланомски карцином на кожа: зголемен ризик од немеланомски карцином на кожата (анг. non-melanoma skin cancer, NMSC) [карцином на базалните клетки (BCC) и сквамозен карцином (SCC)] при зголемување на кумулативната доза на изложеност на хидрохлоротијазид (HCTZ) е забележан во две епидемиолошки студии според Данскиот национален регистар за карцином. Фотосензибилизирачкото дејство на

хидрохлоротијазид може да претставува потенцијален механизам за настанување NMSC.

Пациентите кои примаат хидрохлоротијазид треба да бидат информирани за ризикот од NMSC, да се советуваат редовно да ја проверуваат својата кожа поради можна појава на нови лезии и веднаш да ја пријават секоја сомнителна лезија на кожата. Пациентите треба да се советуваат за можните превентивни мерки како што се ограничена изложеност на сончева светлина и на UV зраци и, во случај на изложеност, треба да користат соодветна заштита, со цел да се намали ризикот од карцином на кожата. Сомнителните лезии на кожата треба веднаш да се прегледаат, потенцијално вклучувајќи и хистолошка анализа на биоптиран материјал. Исто така, оправданоста на употребата на хидрохлоротијазид треба да се преиспита кај пациенти кои претходно имале NMSC (видете го делот 4.8).

Друго: реакции на преосетливост се можни кај пациенти со или без анамнеза на алергија или на бронхијална астма. Постои можност за егзацербација или за активација на системски лупус.

Хороидален излив, акутна миопија и секундарен глауком со затворен агол

Лековите кои содржат сулфонамиди или деривати на сулфонамид може да предизвикаат идиосинкратична реакција која може да резултира со хороидален излив со дефект во видното поле, транзитрна миопија и акутен глауком со затворен агол. Симптомите вклучуваат акутно намалување на острината на видот или болка во очите и вообичаено се јавуваат од неколку часа до неколку недели по земањето на лекот. Нелекувањето на акутниот глауком со затворен агол може да доведе до траен губиток на видот. Примарен третман е прекин на земањето на лекот што е можно поскоро. Може да се земе предвид и навремен медицински или хируршки третман, доколку очниот притисок не се стави под контрола.

Ризик фактори за развој на акутен глауком со затворен агол може да вклучуваат постоење на анамнеза за алергија на сулфонамиди или пеницилин.

Акутна респираторна токсичност

По земање на хидрохлоротијазид, пријавени се многу ретки тешки случаи на акутна респираторна токсичност, вклучително и акутен респираторен дистрес синдром (АРДС). Белодробниот едем типично се развива во рок од неколку минути до неколку часа по земање на хидрохлоротијазид. На почетокот симптомите вклучуваат диспнеја, треска, влошување на белодробната функција и хипотензија. Ако постои сомнеж за АРДС, Хидрохлоротијазид Алкалоид треба да се прекине и да се даде соодветен третман. Хидрохлоротијазид не треба да се дава на пациенти кои претходно имале АРДС како резултат на примена на хидрохлоротијазид.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Амфотерицин Б, карбенексолон, кортикостероиди, кортикотропин (АСТН) или стимулативни лаксативи: хидрохлоротијазидот може да го интензивира електролитниот дисбаланс, особено хипокалиемијата.

Недеполаризирачки мускулни релаксанти (на пр. тубокурарин хлорид): нивниот ефект се потенцира од хидрохлоротијазидот.



Лекови асоцирани со torsades de pointes: поради ризикот од хипокалиемија, потребна е претпазливост при примена на хидрохлоротијазидот со лекови кои предизвикуваат појава на торзади (torsades de pointes), како што се некои антиаритмици, антипсихотици и сл. Истовремена примена на дофетилид со хидрохлоротијазид резултира со зголемени плазматски концентрации и со клинички ефекти на дофетилид, како и со пролонгирање на QT-интервалот. Истовремена примена на цисаприд со хидрохлоротијазид резултира со зголемени плазматски концентрации и со клинички ефекти на цисаприд, како и со пролонгирање на QT-интервалот, што води до животозагрозувачки аритмии.

Нестероидни антиинфламаторни лекови: ако се дадат заедно со хидрохлоротијазид можат да го намалат неговото диуретично дејство.

Литиум: не треба да се користи заедно со диуретиците, бидејќи тие го намалуваат неговиот клиренс и ја зголемуваат неговата токсичност. Кај пациенти кои страдат од полиурија индуцирана од литиум, диуретиците можат да предизвикаат парадоксален антидиуретичен ефект.

Антихипертензивни лекови: ако се земаат заедно со хидрохлоротијазид, го потенцираат неговото дејство.

Антидијабетични лекови: дозата на овие лекови (орални и инсулин) треба повторно да биде приспособена кај пациенти кои примаат хидрохлоротијазид.

Срцеви гликозиди: постои зголемена можност од токсичност на дигиталис, асоцирана со хипокалиемијата предизвикана од хидрохлоротијазид.

Алопуринол: зголемена фреквенција на појава на хиперсензитивни реакции кон алопуринол.

Амантадин: истовремена апликација со тијазидните диуретици може да го зголеми ризикот од несакани ефекти на терапијата со амантадин.

Антинеопластични лекови (циклофосфамид, метотрексат): истовремена примена со тијазидните диуретици може да ги зголеми миелосупресивните ефекти на антинеопластичните лекови.

Антихолинергични лекови (атропин, бипериден): биорасположливоста на тијазидните диуретици може да се зголеми кога се зема со антихолинергични лекови.

Витамин Д: зголемување на серумските концентрации на калциум.

Циклоспорин: истовремена употреба со диуретици може да го зголеми ризикот за хиперурикемија и гихт.

Холестирамин и холестиполски смоли: може да ја одложи или да ја намали апсорпцијата на хидрохлоротијазид. Сулфонамидните диуретици треба да се земаат барем еден час пред или 4–6 часа по земањето на овие лекови.

Калциумови соли: зголемени серумски нивоа на калциум можат да се појават поради зголемената тубуларна реабсорпција и поради намалената екскреција на калциум, кога



се дава истовремено со тијазидните диуретици.

Диазоксид: тијазидните диуретици може да го зголемат хипергликемичниот ефект на диазоксидот.

Метилдопа: истовремената примена на хидрохлортијазид и метилдопа може да предизвика хемолитичка анемија.

Карбамазепин: кај пациентите кои примаат хидрохлортијазид истовремено со карбамазепин може да се развие хипонатриемија. Ваквите пациенти треба да се информираат за можноста од хипонатриемични реакции и да се следат соодветно.

Алкохол, барбитурати или наркотични средства

Истовремена употреба на тијазидните диуретици со алкохол, барбитурати или со наркотични средства може да ја потенцира ортостатската хипотензивнија.

Пресорни амини

Истовремена употреба може да доведе до можно намалување на одговорот на пресорните амини, но не толку значајно за да се исклучи нивната употреба.

4.6 Бременост и доене

Ограничени се искуствата за примена на хидрохлортијазид во текот на бременоста, особено во текот на првиот триместар од бременоста. Испитувањата на животни се недоволни.

Хидрохлортијазидот ја минува плацентата. На основа на фармаколошкиот механизам на дејствување, примената на хидрохлортијазидот во текот на вториот и на третиот триместар од бременост може да ја загрози фетоплацентарната перфузија и може да предизвика фетотоксични и неонатални ефекти, како што се иктерус, нарушена рамнотежа на електролитите и тромбоцитопенија.

Доколку нема поволно дејствување на самиот тек на болеста, хидрохлортијазидот не треба да се применува за лекување едеми и хипертензија во бременост или прееклампија, заради ризикот од намалувањето на волуменот на плазмата и од хипоперфузија на плацентата.

Хидрохлортијазид не треба да се применува за лекување на есенцијална хипертензија кај трудници, освен во ретки случаи кога не може да се примени ниеден друг лек..

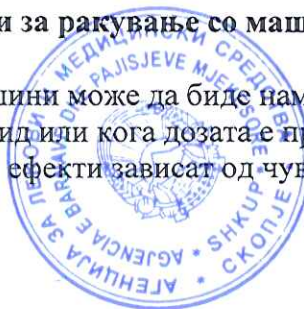
Хидрохлортијазидот се излучува во мајчиното млеко во мали количини. Тијазидите во високи дози предизвикуваат интензивна диуреза која може да го инхибира лачењето млеко.

Употреба на лекот Хидрохлортиазид Алкалоид во текот на доенењето не се препорачува.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Способноста за возење и за ракување со машини може да биде намалена, на пример, на почетокот на терапијата со хидрохлортијазид или кога дозата е променета, кога се користи во комбинација со алкохол, но овие ефекти зависат од чувствителноста на поединецот.

4.8 Несакани дејства



Следниве несакани реакции биле забележани кај пациенти кои користат хидрохлоротијазид. Несаканите реакции се класифицирани според честотата добиена од клинички испитувања:

многу чести $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$ ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); невообичаени $\geq 1/1000$ и $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); ретки $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); со непозната честота (честотата на појавување не може да се утврди од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Ретки: тромбоцитопенија, понекогаш со пурпура.

Многу ретки: леукопенија, агранулоцитоза, депресија на коскената срцевина и хемолитичка анемија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Многу ретки: хиперсензитивни реакции, некротизирачки васкулитис.

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Многу чести: хипокалиемија, особено кога се користат високи дози на лекот и зголемување на липидите.

Чести: хипонатриемија, хипомагнезијемија и хиперурикемија и намален апетит.

Ретки: хиперкалциемија, хипергликемија, гликозурија, влошување на дијабетичните метаболични состојби.

Многу ретки: хипохлоремична алкалоза.

Психијатриски нарушувања

Ретки: проблеми со спиењето.

Нарушувања на нервниот систем

Ретки: главоболка, вртоглавица, зашеметеност, депресија, парестезии.

Нарушувања на видот

Ретки: нарушен вид, особено во првата недела од терапијата.

Непозната честота: акутна миопија, акутен глауком со затворен агол, хороидален излив.

Срцеви нарушувања

Чести: ортостатска хипотензија.

Ретки: срцеви аритмии.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Многу ретки: респираторен дистрес (вклучувајќи пневмонитис и пулмонален едем), акутен респираторен дистрес синдром (АРДС) (видете во делот 4.4).

Гастроинтестинални нарушувања

Често: блага мачнина, повраќање.

Ретки: гастроинтестинален дискомфорт, запек, дијареја.

Многу ретки: панкреатитис.

Хепатобилијарни нарушувања

Ретки: интрахепатична холестаза или иктерус.



Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Чести: уртикарија, други исипи вклучувајќи еритем, понекогаш придружен со чешање.
Ретки: фотосензитивни реакции.

Многу ретки: епидермална некролиза, реакции налик на еритематозен лупус и реактивирање на лупус еритематозус.

Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)

Непозната фреквенција: немеланомски карцином на кожа (карцином на базалните клетки и сквамозен карцином)*.

* немеланомски карцином на кожа: Врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, забележана е поврзаност помеѓу NMSC и хидрохлортијазид, зависна од кумулативната доза (видете го делот 4.4 и 5.1).

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките

Често: импотенција.

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Најчести знаци и симптоми забележани при предозирање со монотерапија со хидрохлортијазид се: вртоглавица, гадење, сомноленција, хиповолемија, хипотензија, срцеви аритмии и мускулни грчеви поради електролитен дисбаланс.

Третман

Индукција на повраќање, гастрична лаважа и апликација на активен јаглен. Понекогаш е потребна интравенска апликација на течности и на електролити.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: тијазиден диуретик.

АТС код: C03AA03

5.1 Фармакодинамски својства

Хидрохлортијазидот е тијазиден диуретик којшто дејствува преку инхибиција на реапсорпцијата на натриум во кортикалниот сегмент на дисталните ренални тубули. Тоа ја зголемува екскрецијата на натриум и на хлориди во урината, а во помала мера и екскрецијата на калиум и на магнезиум, со што се зголемува уринарниот капацитет и предизвикува антихипертензивен ефект.



Немеланомски карцином на кожа: врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, забележана е поврзаност помеѓу NMSC и хидрохлоротијазид, зависна од кумулативната доза. Една студија вклучувала популација од 71 533 случаи на BCC и 8 629 случаи на SCC соодветно на 1 430 833, односно 172 462 контроли во популацијата. Големата употреба на хидрохлоротијазид ($\geq 50\,000$ mg кумулативно) е поврзана со коригиран OR од 1,29 (95 % CI: 1,23 – 1,35) за BCC и 3,98 (95% CI: 3,68 – 4,31) за SCC. Забележана е јасна поврзаност помеѓу одговорот и кумулативната доза и за BCC и SCC. Друга студија укажува на можна поврзаност помеѓу ракот на усните (SCC) и изложеноста на хидрохлоротијазид: 633 случаи со рак на усните соодветно на 63 067 контроли во популацијата, со користење стратегија на примерок од ризик-групи (анг. risk-set sampling). Поврзаноста помеѓу одговорот и кумулативната доза е докажана со корегирани OR 2,1 (95 % CI: 1,7 – 2,6) со зголемување на OR 3,9 (3,0 – 4,9) за големата употреба на хидрохлоротијазид ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7 – 10,5) за највисоката кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (видете го делот 4.4).

5.2 Фармакокинетски својства

По орална апликација на хидрохлоротијазид, диурезата започнува во рок од 2 часа, достигнува максимум за околу 4 часа, и трае околу 6 до 12 часа. Хидрохлоротијазидот се излучува непроменет преку бубрежите. Кога плазматските нивоа се следат најмалку 24 часа, забележано е дека плазматскиот полуживот варира меѓу 4 до 15 часа. Најмалку 61 % од оралната доза се елиминира непроменета во рок од 24 часа. Хидрохлоротијазидот ја преминува плацентата, но не и крвномозочната бариера.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Истражувањата на акутната токсичност кај животните не покажале посебен ризик, а долгорочните студии покажале промени само во електролитниот статус.

Хидрохлоротијазидот не покажал ниту мутаген ниту канцероген потенцијал.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции:

- манитол (E421);
- калциум хидроген фосфат, безводен;
- пченкарен скроб;
- прежелатинизиран скроб;
- повидон;
- магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

Три (3) години.

Да не се употребува по истекување на рокот на траење.



6.4 Начин на чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Таблетите се спакувани во блистери (AL/PVC), секој блистер содржи 10 таблети.
Кутијата содржи 20 таблети (2 блистера со по 10 таблети) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и при употреба

Посебни мерки не се потребни.
Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА / ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2022

