

20020722
B61M1M6-57879
16-02-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дехидратин Нео 25 mg таблетки
Dehydratin Neo 25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 87,50 mg лактоза монохидрат и 42,70 mg пшенично нишесте.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели или почти бели, кръгли плоски таблетки с двустранна фасета, делителна черта от едната страна и диаметър 8 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Артериална хипертония - самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни продукти.
- Отоци от различен произход (сърдечен, чернодробен или бъбречен).
- Нефрогенен инсипиден диабет.
- Като адювантна симптоматична терапия на хронична сърдечна недостатъчност в допълнение към АСЕ-инхибиторите.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Артериална хипертония

При артериална хипертония - началната доза е 12,5-25 mg (½-1 табл.) еднократно дневно. При необходимост дозата може да се повиши до 50 mg (2 табл.), приложена на един или два приема. Поддържащата доза обикновено е 12,5 mg (½ табл.) еднократно дневно.

Дозата трябва да се адаптира индивидуално съгласно повлияването на всеки пациент.

Отоци

При оточен синдром хидрохлоротиазид се прилага в доза от 25-100 mg (1-4 табл.) дневно, разделена на един или два приема.

Продуктът може да се прилага ежедневно или интермитентно, през ден.



Нефрогенен инстипен диабет

В началото на лечението денонощната доза е 100 mg (4 табл.), разделена на 2-4 приема, като впоследствие е възможно понижаване на дозата.

Като адювантна симптоматична терапия на хронична сърдечна недостатъчност в допълнение към ACE-инхибиторите

Общо 1-1½ таблетки дневно (еквивалентно на 25-37,5 mg хидрохлоротиазид).

В случай на чернодробни или бъбречни нарушения дозата хидрохлоротиазид трябва съответно да бъде понижена.

При пациенти с тежка сърдечна декомпенсация абсорбцията на хидрохлоротиазид може да бъде нарушена значително.

Педиатрична популация

При деца – обичайната дневна доза е 1 до 2 mg/kg, разделена на един или два приема и не бива да надвишава 37,5 mg (1½ табл.) на ден за деца до 2 години или 100 mg (4 табл.) на ден за деца от 2 до 12 години.

Начин на приложение

Прилага се перорално, като дозата се определя от лекуващия лекар. Таблетките трябва да се поглъщат цели по време на хранене с достатъчно количество течност.

Продължителността на лечението не е ограничена във времето и зависи от вида и тежестта на заболяването и ефекта от приложената терапия.

Лечението с хидрохлоротиазид, трябва да се преустановява чрез постепенно понижаване на дозата.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други сулфонамиди или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тежка бъбречна недостатъчност (бъбречна недостатъчност с олигурия или анурия и/или клирънс на креатинина < 30 ml/min);
- тежка чернодробна недостатъчност, чернодробна прекома и кома;
- рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия или хиперкалциемия;
- хиповолемия;
- подагра.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хидрохлоротиазид трябва да се прилага внимателно при следните състояния:

Бъбречна недостатъчност

Тиазидните диуретици, трябва да се използват внимателно при пациенти с умерено увредена бъбречна функция (те са неефективни при тежка бъбречна недостатъчност - креатининов клирънс < 30 ml/min и са противопоказани), тъй като могат допълнително да влошат нарушената бъбречна функция или да провокират развитието на азотемия. Това налага периодичен контрол с определяне на серумните урея и креатинин.

Нарушена чернодробна функция

Хидрохлоротиазид, както и другите тиазидни диуретици, трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко увредена чернодробна функция или с прогресиращо чернодробно заболяване.



тъй като малка промяна във водния или електролитен баланс може да провокира развитие на чернодробна кома.

Глюкозен толеранс

Хидрохлоротиазид може да намали поносимостта към глюкоза. При лечение с тиазидни диуретици може да се манифестира латентен диабет или да се повишат инсулиновите нужди при диабетици. Поради това е препоръчителен периодичен контрол на кръвната захар.

Хипокалиемия, хипонатриемия, метаболитна ацидоза и друг електролитен и воден дисбаланс
Необходим е периодичен контрол на серумните електролити (особено калий, натрий и калций). Особено стриктен контрол на серумните електролити се изисква при следните групи пациенти: възрастни, на дигиталисова терапия, лечение с кортикостероиди и лаксативи или с парентерални вливания.

При данни за хипокалиемия (мускулна слабост, парези или промени в ЕКГ), приложението на продукта трябва да бъде преустановено.

По време на лечението с хидрохлоротиазид може да възникне хипонатриемия със симптоми, като умора, прогресивна дезориентация и летаргия.

Тиазидните диуретици, могат да повишат уринната магнезиева екскреция и да провокират хипомагнезиемия.

Тиазидните диуретици могат да понижат уринната калциева екскреция и да предизвикат леко, преходно покачване на серумния калций. Установяване на хиперкалциемия може да бъде признак за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди изследване на функцията на паратиреоидните жлези, приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен.

Хиперурикемия и подагра

Серумната концентрация на пикочната киселина може да се повиши при пациенти лекувани с тиазидни диуретици и да се проявят клинични признаци за подагра. Поради това е необходим периодичен контрол на стойностите на пикочна киселина по време на лечението.

Липиден статус

При продължително приложение, тиазидните диуретици могат да предизвикат леко и частично обратимо покачване на общия холестерол, триглицеридите и LDL-холестерола.

Бронхиална астма

При лечение с тиазидни диуретици, пациенти с налична или липсваща анамнеза за бронхиална астма могат да проявят реакции на свръхчувствителност.

Системен lupus erythematoses

Тиазидите могат да обострят или активират системен лупус еритематодес, което трябва да се вземе под внимание при лечение с хидрохлоротиазид.

Други предупреждения

Необходимо е повишено внимание при едновременно лечение с ACE инхибитори.

Антихипертензивният ефект на ACE инхибиторите може да повиши плазмено-рениновата активност на диуретиците. Препоръчва се диуретичната терапия (с хидрохлоротиазид) да бъде преустановена няколко дни преди началото на лечението с ACE инхибитор.



Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, 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 рискът 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).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, 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 внезапно начало на намаление на зрителната острота или болка в окото, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Дехидратин Нео и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Анти-допинг тест

Хидрохлоротиазид може да предизвика позитивиране на резултата в анти-допинговия тест.

Продължително лечение

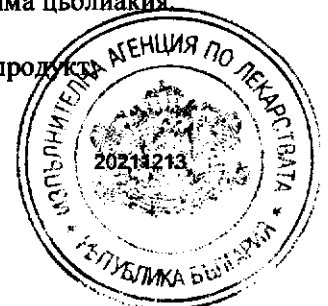
При продължително лечение с хидрохлоротиазид редовно трябва да бъдат проследявани стойностите на серумните електролити (особено калий, натрий и калциеви йони), уреята и креатинина, серумните липиди (холестерол и триглицериди), пикочната киселина и глюкозата в кръвта.

Помощни вещества

Пшенично нишесте

Това лекарство съдържа съвсем малки количества глютен (от пшеничното нишесте). Счита се, че е „без глютен“ и е много малко вероятно да предизвика проблеми, ако пациентът има цъолиакция. Една таблетка съдържа не повече от 4,27 микрограма глютен.

Ако пациентът има алергия към пшеница не трябва да приема този лекарствен продукт.



Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни продукти

Продуктът може да допълни или потенцира действието на други антихипертензивни лекарствени продукти (бета-блокери, вазодилатори и АСЕ инхибитори).

При едновременното приложение на хидрохлоротиазид заедно с АСЕ инхибитор, в началото на лечението е налице риск от силно понижение на артериалното налягане, поради което е препоръчително диуретичната терапия да бъде преустановена 2-3 дни преди началното приложение на АСЕ инхибитора.

При едновременното приложение на бета- блокери с хидрохлоротиазид съществува риск от хипергликемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства

Едновременното им приложение (особено на индометацин) може да отслаби диуретичната и антихипертензивна активност на хидрохлоротиазид и дори да провокира развитието на остра бъбречна недостатъчност при предразположени или дехидратирани пациенти.

Токсичният ефект на салицилатите върху централната нервна система може да се усили.

Инсулин и перорални антидиабетни продукти

Може да се наложи корекция в дозата на инсулина или на пероралните или парентерални антидиабетни продукти, поради промени в глюкозния толеранс (вж. точка 4.4).

Дигиталисови продукти

Хипокалиемията и хипомагнезиемията предизвикана от тиазидите, предразполага към поява на токсични дигиталисови ефекти (ритъмни нарушения). Необходимо е проследяване на серумния калий и ЕКГ.

Амантадин

Хидрохлоротиазид може да засили риска от поява на нежелани лекарствени реакции, предизвикани от амантадин.

Холестирамин и коlestипол

Абсорбцията на тиазидните диуретици се понижава или забавя, поради което може да се очаква по-слаб фармакологичен ефект.

Литиеви продукти

Диуретиците в това число и хидрохлоротиазид не трябва да се прилагат едновременно с литий, защото те намаляват бъбречния му клирънс, което повишава риска от развитие на литиева интоксикация. При необходимост от едновременно приложение трябва да се провежда внимателно проследяване на плазмените концентрации на литий.

Кортикостероиди и лаксативи

Комбинираното приемане с кортикостероиди или лаксативни средства може да доведе до засилена екскреция на калий.

Хлорпропамид

Едновременната употреба с хлорпропамид може да доведе до риск от тежка хипонатриемия.



Антиподагрозни средства

Хидрохлоротиазид може да повиши проявите на свръхчувствителност към алопуринол. Намалява действието на урикозуричните средства.

Кураре деривати и ганглиоблокиращи агенти: Тиазидите могат да засилят отговора към тези продукти.

Амфотерицин В, карбеноксолон, кортикостероиди или кортикотропин (АСТН) могат да интензифицират предизвиканата от хидрохлоротиазид хипокалиемия.

Антинеопластични продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Едновременната им употреба с тиазиди може да намали бъбречната им екскреция и да засили миелосупресивните им ефекти.

Антихолинергични продукти (напр. атропин, биперидин)

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши, поради намаления мотилитет на гастроинтестиналния тракт и забавеното изпразване на стомаха.

Витамин D

Едновременната му употреба с хидрохлоротиазид може да намали уринната калциева екскреция и да повиши стойностите на серумния калций.

Циклоспорин

Повишен риск от развитие на хиперурикемия и подагрозни прояви.

Калциеви соли

При едновременна употреба с хидрохлоротиазид могат да се повишат серумните калциеви нива вследствие на намалена екскреция.

Метилдопа

В литературата са съобщени случаи на появата на хемолитична анемия след едновременно приложение на хидрохлоротиазид с метилдопа.

Алкохол

Усилва действието на хидрохлоротиазид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Опитът с приложение на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър е ограничен. Изследванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Предвид фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, неговата употреба по време на 2-ри и 3-ти триместър на бременността може да причини фето-плацентарна исхемия и да предизвика фетални и неонатални ефекти, като иктер, нарушение в електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без да има положителен ефект по отношение на заболяването.

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



Кърмене

Хидрохлоротиазид се екскретира в майчиното мляко в малки количества. Тиазидите във високи дози водят до интензивна диуреза и могат да потиснат лактацията. Употребата на хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако по време на кърмене се налага лечение с хидрохлоротиазид трябва да се прилага възможно най-ниската доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Хидрохлоротиазид не влияе върху бдителността, но понякога могат да настъпят различни реакции във връзка с понижаване на артериалното налягане, особено в началото на лечението или при включване на друг антихипертензивен продукт. В резултат на това може временно да се наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повечето нежелани реакции при лечение с хидрохлоротиазид са дозозависими. В по-голямата си част те са преходни и преминават след намаляване на дозата или прекратяване на терапията. В зависимост от честотата им те се разделят на: 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).

Могат да бъдат наблюдавани следните нежеланите лекарствени реакции:

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота:	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином) сквамозноклетъчен карцином
-----------------------	--

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести:	тромбоцитопения (появява се с пурпура)
Редки:	левкопения, концентриране на кръвта (причинена от ексцесивна диуреза, водеща до дехидратация или хиповолемия), хемолитична анемия
Много редки:	в изолирани случаи агранулоцитоза, апластична анемия или имунохемолитична анемия като резултат от образуване на анти-хидрохлоротиазидни антитела при едновременно прилагане на метилдопа

Нарушения на имунната система

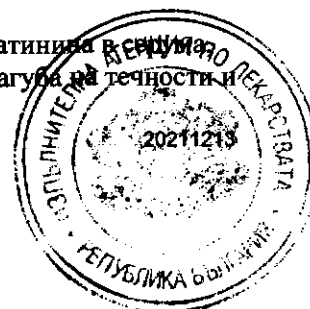
Редки:	лекарствена треска, васкулит
Много редки:	реакции на свръхчувствителност

Нарушения на ендокринната система

Чести:	хипокалиемия, хиперлипидемия
Нечести:	намален апетит, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперурикемия, хиперамилаземия
Редки:	хиперкалциемия, хипергликемия
Много редки:	хипохлоремична алкалоза

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести:	обратимо повишаване на уреята и креатинина в сыворотка сухота в устата и жажда (вследствие загуба на течности и
----------	--



натрий при прилагане на по-високи дози, водещи до повишена диуреза)

При пациенти с манифестен диабет може да се влоши метаболитния статус. Латентният диабет може да стане активен.

Психични нарушения

Чести:

апатия (вследствие хипокалиемия)

Нечести:

тревожност

Редки:

инсомния и депресия

Нарушения на нервната система

Чести:

сънливост, парестезия, парези (като резултат от хипокалиемия). Тежка загуба на калий може да доведе до нарушено съзнание и дори кома.

Нечести:

главоболие (загуба на течности и натрий, причинени от повишена диуреза вследствие прилагане на по-високи дози)

Редки:

конвулсии, сънливост, замаяност, обърканост (причинени от експесивна диуреза, водеща до дехидратация и хиповолемия)

Нарушения на очите

Редки:

леки зрителни нарушения (напр. замъглено зрение, ксантопсия), намалена продукция на слъзна течност, възможна екзацербация на съществуваща миопия хороидален излив

С неизвестна честота

Сърдечни нарушения

Чести:

аритмия (като резултат от хипокалиемия).

Съдови нарушения

Нечести:

слабост, замаяност, палпитации, хипотония и ортостатична хипотония (причинени от повишена диуреза вследствие загуба на течности и натрий при по-високи дози).

Редки:

тромбози и емболизъм (причинени от сгъстяване на кръвта, особено при пациенти в старческа възраст със съдови заболявания), циркулаторен колапс (при експесивна диуреза, водеща до дехидратация и хиповолемия), промени в ЕКГ и повишена чувствителност към гликозиди.

Много редки:

некротизиращ ангиит (васкулит)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки:

остра интерстициална пневмония;

Много редки:

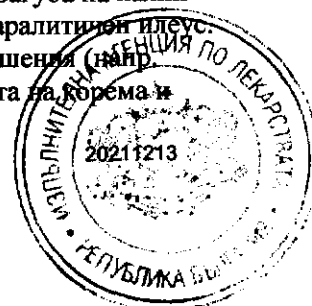
остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4), съпроводен със симптоми на анафилактичен шок

Стомашно-чревни нарушения

Чести:

атония на гладката мускулатура с констипация и метеоризъм (като резултат на хипокалиемия). Тежката загуба на калий може да доведе до субилеус или дори до паралитичен илеус. загуба на апетит, гастроинтестинални нарушения (напр. гадене, повръщане, диария, болка в областта на корема и спазми)

Нечести:



Много редки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Редки: интрахепатална холестаза, жълтеница
В случаи на съществуваща холелитиаза може да се развие остър холецистит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: уртикария и други видове обрив

Редки: фоточувствителност

Много редки: токсична епидермална некролиза, кожни лупус-еритемозус
подобни реакции, реактивиране на кожен лупус
еритематозус

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: мускулна слабост (резултат от хипокалиемия).

Нечести: мускулни болки и мускулни крампи (напр. спазми на прасците; като резултат от загуба на течности и натрий вследствие засилена диуреза при прилагане на по-високи дози).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: хипермагнезиурия, само в много редки случаи се проявява като хипомагнезиемия, като магнезият се мобилизира от костите

Редки: интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност (причинена от диуреза, водеща до дехидратация и хиповолемиа), глюкозурия

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Нечести: импотентност

Редки: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора (вследствие хипокалиемия)

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).

Специални инструкции

Лечението трябва да се преустанови при поява на резистентност, електролитен дисбаланс, ортостатични нарушения, алергични реакции, нарушения на централната нервна система, панкреатит, промени в кръвната картина (анемия, левкопения, тромбоцитопения), остър холецистит, поява на васкулит, екзацербация на съществуващо късогледство, серумен креатинин над 1,8 mg/100 ml или креатининов клирънс под 30 ml/min.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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



нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Клиничната картина при остро или хронично предозиране зависи от степента на загуба на течности и електролити.

Предозирането при тежки загуби на течности и натрий може да доведе до жажда, слабост, замаяност, мускулни болки и крампи, главоболие, тахикардия, хипотония и ортостатични нарушения. В резултат на дехидратацията могат да се наблюдават хиповолемия и хемоконцентрация, конвулсии, летаргия, циркулаторен колапс и остра бъбречна недостатъчност. Хипокалиемията може да доведе до поява на умора, мускулна слабост, парестезии, парези, апатия, метеоризъм и констипация или нарушения на сърдечния ритъм. Тежките загуби на калий могат да доведат до паралитичен илеус или нарушения на съзнанието до кома, предизвикана от хипокалиемия.

Лечение

Лечението е симптоматично и поддържащо. Трябва да се предприемат мерки за намаляване на абсорбцията и отстраняване на продукта (предизвикване на повръщане, стомашна промивка с медицински въглен, магнезиев сулфат). От съществено значение е мониторирането на водно-електролитния баланс. Необходимо е коригиране на дехидратацията, електролитният дисбаланс, алкално-киселинното равновесие, хипотонията и проявите на чернодробната енцефалопатия. При необходимост - кислород или изкуствена вентилация. Няма специфичен антидот. Не е изяснена възможността за отделяне на хидрохлоротиазид чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

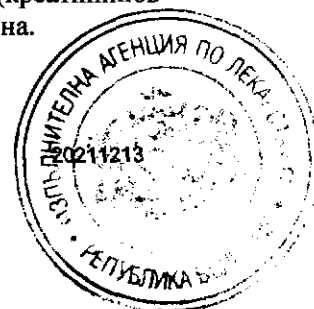
Фармакотерапевтична група: Диуретици, тиазидни, АТС код: C03AA03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик със сулфонамидна структура и умерено изразен натриуретичен ефект. Намалява реабсорбцията на натриеви и хлорни йони в дисталните тубули и събирателните каналчета на нефрона. В резултат на това действие диурезата нараства, като се отделят натриеви и хлорни йони в еквимоларни количества и съответно количество вода. Диуретичното действие се проявява еднакво при алкална и кисела реакция на урината. Наличието на сулфамидна група в състава обуславя слабото инхибиращо действие върху ензима карбоанхидраза. Хидрохлоротиазид увеличава отделянето и на калиеви, магнезиеви и бикарбонатни йони, но предизвиква задръжка в организма на калциеви йони.

Хидрохлоротиазид предизвиква понижаване на повишеното артериално налягане в резултат на загубата на течности и отделянето на голямо количество натриеви йони от клетъчните мембрани на артериолите, което води до снижаване на периферното съпротивление на кръвоносните съдове, на плазмения обем, намаляване на преднатоварването на сърцето, ударния обем, бъбречния плазмоток и скоростта на гломерулната филтрация.

При болни с безвкусен диабет намалява полиурията по механизъм, който все още не е изяснен. Хидрохлоротиазид на практика е неэффективен при тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min). Той повишава плазмената концентрация на пикочната киселина.



Клинична ефикасност и безопасност

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависимост от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. 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 (кумулятивно $\geq 50\,000$ 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 ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Хидрохлоротиазид се абсорбира в около 80% в гастроинтестиналния тракт след перорален прием. Системната му бионаличност е около 70%. Пиковите плазмени нива се отчитат след 2-5 часа. Диуретичният ефект настъпва бързо, 1 - 2 часа след приема, достига максимум след 4 часа и продължава 6-12 часа.

Разпределение

Свързва се с плазмените протеини в 64%. Обемът му на разпределение е 3-4 l/kg. Премахва плацентарната бариера. Излъчва се в майчиното мляко.

Биотрансформация

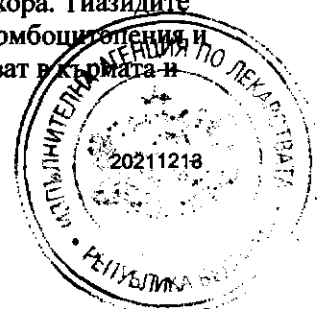
Хидрохлоротиазид не се метаболизира.

Елиминиране

Плазменият му полуживот варира от 2 до 15 часа, като при бъбречна и сърдечна недостатъчност почти се удвоява. Екскретира се напълно непроменен с урината чрез филтрация и екскреция. Пълното му излъчване завършва за 36 до 48 часа, като 70% се екскретират с урината в рамките на 24 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Оралната доза на LD_{50} е над 10 g/kg у мишки и плъхове. Експериментални опити с женски мишки третирани с хидрохлоротиазид в продължение на две години в доза 600 mg/kg т.т. и с мъжки и женски плъхове в доза 100 mg/kg т.т. не показват данни за канцерогенност. Женските мишки, обаче развиват хепатоканцерогенност. В повечето експериментални постановки за генотоксичност/ Ames тест, CHO тест в хамстери и др./ хидрохлоротиазид е безвреден. В опити, обаче по теста CHO Sister Chromated Exchange и Mouse Lymphoma Cell в концентрации 43 и 1300 $\mu\text{g/mL}$ и по теста *Aspergillus nidulans* тест има данни за мутагенност. Хидрохлоротиазид не променя фертилитета на бременни мишки и плъхове и в двата пола в дози респективно до 100 и 4 mg/kg т.т. на ден преди оплождането и по време на гестацията. Проучвания у мишки и плъхове третирани с хидрохлоротиазид в съответните периоди на органогенеза в дози съответно до 3 000 и 100 mg/kg на ден не показват увреждане на плода. Няма проведени прецизни наблюдения у хора. Тиазидите преминават през плацентата и могат да предизвикат неонатална жълтеница, тромбозни състояния и други нежелани ефекти, които се наблюдават у възрастни. Тиазидите преминават в кърмата и затова не се препоръчва прилагането им в периода на кърмене.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Пшенично нишесте
Талк
Магнезиев стеарат
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 таблетки в блистер. По 2 или по 10 блистера в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20020722

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

Дата на първо разрешаване: 19.08.2002 г.
Дата на последно подновяване: 02.08.2007 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

N005

