

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hydrochlorothiazid Léčiva 25 mg tablety

2. KVANTITATIVNÍ A KVALITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 71,75 mg monohydrátu laktózy. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: bílé nebo téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Mírně až středně těžká hypertenze v monoterapii, při nedostatečném hypotenzním účinku a u těžké hypertenze v kombinaci s dalšími antihypertenzivy.
- Edémy při městnavém srdečním selhání, nefrotickém syndromu (pokud nedošlo k význačnému poklesu glomerulární filtrace), při jaterní cirhóze.
- Hyperkalciurie (k prevenci tvorby kalciových ledvinných kamenů).

Přípravek je určen dospělým i dětem, léková forma však není vhodná pro děti do 3 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování je individuální podle onemocnění a reakce pacienta.

Při hypertenzi se podává 12,5-50 mg (1/2-2 tablety) denně ráno při snídani nebo rozděleně ve 2 dávkách. Udržovací dávka je 12,5-25 mg (1/2-1 tableta) ráno. Při kombinaci s jinými antihypertenzivy je možno dávku snížit.

Při léčbě edémů se podává iniciační dávka 50-100 mg (2-4 tablety) denně rozděleně ve 2 dávkách. Po dosažení terapeutického efektu se dávka snižuje až na 25 mg (1 tableta) denně, eventuálně intermitentně každý 2. den.

Při hyperkalciurii je doporučené dávkování 25-50 mg (1-2 tablety) jedenkrát denně nebo rozděleně ve 2 dávkách. Hypokalciurický účinek je závislý na dávce hydrochlorothiazidu.

Maximální jednotlivá dávka je 100 mg (4 tablety), maximální denní dávka je 200 mg (8 tablet). Je vhodné pravidelné užívání (ve stejnou denní dobu, např. ráno).

Pediatrická populace

Děti 3-12 let

Při hypertenzi a edému se podává dětem od 3 do 12 let podle klinického obrazu průměrně 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den rozděleně ve 2 dávkách. Při hyperkalcemii je doporučena dávka pro děti ve věku 3-12 let 1 mg/kg denně.

Maximální denní dávka je 100 mg.

Děti a dospívající 12-18 let

Pro děti a dospívající ve věku 12-18 let jsou dávkování i maximální dávka stejné jako u dospělých.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Hydrochlorothiazid Léčiva je kontraindikován:

- při hypersenzitivitě na hydrochlorothiazid, thiazidy, sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- při těžkých poruchách funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min),
- při těžkém jaterním onemocnění,
- u pacientů s anurií,
- při symptomatické hyperurikémii/dně,
- při hypokalemii nebo hyperkalcemii rezistentní na léčbu,
- při refrakterní hyponatremii.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

Pokud je hydrochlorothiazid podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku a kreatininu v séru. Přípravek Hydrochlorothiazid Léčiva nelze podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může během podávání thiazidového diuretika objevit azotémie. Pokud dochází k dalšímu zhoršování poruchy funkce ledvin, měla by být léčba pečlivě zvažována nebo by se mělo uvažovat o přerušení léčby léčivým přípravkem Hydrochlorothiazid Léčiva.

Pacienti se žloutenkou

Hydrochlorothiazid může zvyšovat hladiny bilirubinu v krvi, a proto se nemá používat u pacientů se žloutenkou.

Poruchy rovnováhy elektrolytů

Stejně jako u všech pacientů s diuretickou terapií je nezbytné v přiměřených intervalech pravidelně kontrolovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy rovnováhy tekutin nebo elektrolytů (zahrnující hypokalémii, hyponatrémio a hypochloremickou alkalózu). Mezi varovné příznaky nerovnováhy tekutin a elektrolytů patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

Při podávání hydrochlorothiazidu, stejně jako jiných silných diuretik, se může objevit hypokalémie, zejména při rychlé diuréze, po dlouhodobé léčbě nebo u pacientů se závažnou cirhózou.

Hypokalémie může vyvolat nebo dále zhoršit toxické účinky digoxinu vůči srdci (např. zvýšenou dráždivostí komor).

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak přechodný a mírný vzestup hladiny vápníku v séru bez jakékoliv rozpoznatelné poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Thiazidy mohou zvyšovat vylučování hořčiku močí, což může mít za následek hypomagnesemií.

Porucha funkce jater

Riziko hypokalemie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů se zvýšenou diurézou, u pacientů s nedostatečným perorálním příjmem elektrolytů a u pacientů současně léčených kortikosteroidy nebo ACTH (viz bod 4.5).

U pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivní jaterní chorobou je třeba thiazidy podávat s opatrností, protože i malé změny v rovnováze tekutin a elektrolytů mohou způsobit jaterní kóma.

Metabolismus

U některých pacientů může thiazidová terapie uspišit vznik hyperurikémie nebo dny.

Thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. Může být třeba úprava dávkování perorálních antidiabetik včetně inzulínu (viz bod 4.5).

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC – non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC – basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC – squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu.

Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba připravit Hydrochlorothiazid Léčiva vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Operace/anestezie

Hydrochlorothiazid může způsobit hypotenzi při použití anestezie, která sama má hypotenzivní účinek. Proto se doporučuje léčbu hydrochlorothiazidem před operací přerušit.

Sportovci

Sportovci mají být upozorněni, že tento lék obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů.

Jiné

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí. Jestliže se během léčby přípravkem Hydrochlorothiazid Léčiva objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je opravdu nevyhnutelné thiazidová diuretika znovu podat, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Během léčby se nedoporučuje pít alkoholické nápoje (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud jsou podávány současně, mohou se vyskytnout interakce s následujícími léčivými přípravky.

Alkohol, barbituráty, narkotika nebo antidepresiva

Může dojít k potenciaci ortostatické hypotenze.

Antidiabetika (perorální a inzulin)

Léčba thiazidy může ovlivnit glukózovou toleranci. Může být potřebná úprava dávky antidiabetika. Metformin je nutno používat opatrně kvůli riziku laktátové acidózy navozenému možným funkčním selháním ledvin souvisejícím s hydrochlorothiazidem.

Jiná antihypertenziva

Aditivní účinek.

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku

Při současném podávání hydrochlorothiazidu s léčivými přípravky, jejichž účinek je ovlivňován hladinou sérového draslíku (např. digitalisové glykosidy a antiarytmika), stejně jako s níže jmenovanými léčivými přípravky potenciálně navozujícími torsades de pointes (včetně některých antiarytmik) se doporučuje pravidelné sledování sérového draslíku a EKG.

- Antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid).
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Jiné (např. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erythromycin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, i.v. vinkamin).

Predisponujícím faktorem torsades de pointes (typu komorové tachykardie) je hypokalemie.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice

Absorpce hydrochlorothiazidu je za přítomnosti aniontových iontoměničových pryskyřic zhoršena. Jednotlivé dávky buď cholestyraminu nebo kolestipolových pryskyřic vážou hydrochlorothiazid a snižují jeho absorpci z gastrointestinálního traktu až o 85, respektive 43 %.

Presorické aminy (např. adrenalin)

Možnost snížení odpovědi na presorické aminy, které ale vzhledem k mírné intenzitě nebrání jejich použití.

Periferní myorelaxancia, nedepolarizující (např. tubokurarin)

Možnost zesílení citlivosti na myorelaxancia.

Lithium

Diuretika snižují renální clearance lithia a přinášejí vysoké riziko lithiové toxicity. Současné používání se nedoporučuje.

Amantadin

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Léčivé přípravky používané při léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)

Může být nezbytná úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Zvýšení dávek probenecidu nebo sulfinpyrazonu může být nezbytné. Současné podávání thiazidů může zvyšovat incidenci hypersenzitivních reakcí na allopurinol.

Anticholinergika

Může dojít ke zvýšení biologické dostupnosti thiazidových diuretik prostřednictvím snížení gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexát)

Thiazidy mohou snižovat renální exkreci cytotoxických přípravků a potencovat jejich myelosupresivní účinky.

Salicyláty, NSAID

V případě vysokých dávek salicylátů může hydrochlorothiazid zesilovat toxické účinky salicylátů na centrální nervový systém. NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek hydrochlorothiazidu.

Methyldopa

Existují ojedinělá hlášení hemolytické anémie vyskytnuvší se při současném podávání hydrochlorothiazidu a methyldopy.

Cyklosporin

Současná léčba cyklosporinem může zvyšovat riziko hyperurikémie a komplikací typu dny.

Digitalisové glykosidy

Thiazidy navozená hypokalémie může zvýšit toxicitu digitálistových glykosidů.

Karbamazepin

Riziko symptomatické hyponatremie. Je třeba klinické a biologické sledování.

Perorální antikoagulancia

Thiazidy mohou působit proti účinku perorálních antikoagulancií.

Betablokátory, diazoxid

Současné užívání thiazidových diuretik včetně hydrochlorothiazidu s betablokátory nebo diazoxidem může zvyšovat riziko hyperglykémie.

Léky ovlivňující sérové hladiny draslíku

- Theofylin: zvýšená možnost aditivního hypokalemického účinku.
- Lékořice: současné užití lékořice může zesílit hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu. Současné užívání přípravků obsahujících lékořici se nedoporučuje.
- Beta-2-agonisté (např. salbutamol) mohou zesilovat hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu. U pacientů s těžkým astmatem se doporučuje sledovat sérové hladiny draslíku.
- Amfotericin B (parenterální), kortikosteroidy, ACTH nebo stimulační laxativa mohou zesilovat nerovnováhu elektrolytů, zejména hypokalemii.

Soli vápníku a vitamín D

Současné podávání hydrochlorothiazidu a vitamínu D nebo solí vápníku může umocnit zvýšení sérových hladin vápníku v důsledku sníženého vylučování. Pokud jsou předepsány soli vápníku nebo vápník-šetřící léčba (např. vitamín D), sérové hladiny vápníku mají být sledovány a dávkování náležitě upraveno.

Jodované kontrastní látky

V případě diuretiky navozené dehydratace je zde zvýšené riziko akutního selhání ledvin, zvláště při vysokých dávkách jodovaného přípravku.

Interakce s laboratorními testy

Kvůli účinkům na metabolismus vápníku mohou thiazidy interferovat s testy funkce příštítné žlázy (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití hydrochlorothiazidu během těhotenství existuje omezená zkušenost, zejména v prvním trimestru. Studie na zvířatech nejsou dostatečné.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Podle farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit perfuzi plod-placenta a může způsobit fetální a neonatální žloutenku, poruchy rovnováhy elektrolytů a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid by neměl být použit při těhotenském edému, těhotenské hypertenzi nebo preeklampsii vzhledem k riziku poklesu plasmatického objemu a placentární hypoperfuze bez prospěšného efektu na průběh nemoci.

Hydrochlorothiazid by neměl být použit při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nemůže být použita jiná léčba.

Kojení

Hydrochlorothiazid se v malém množství vylučuje do mateřského mléka. Thiazidy, způsobující ve vysokých dávkách zvýšenou diurézu, mohou potlačit tvorbu mléka. Užívání hydrochlorothiazidu se během kojení nedoporučuje. Pokud je hydrochlorothiazid během kojení užíván, dávkování má být co nejnížší.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické/neklinické údaje o vlivu hydrochlorothiazidu na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pokles krevního tlaku na počátku léčby může ovlivnit činnost vyžadující zvýšenou pozornost, motorickou koordinaci a rychlé rozhodování (např. řízení motorových vozidel, obsluha strojů, práce ve výškách apod.).

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	není známo	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)
Poruchy krve a lymfatického systému	vzácné	Poruchy krvetvorby
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	Hypokalemie, hyponatremie, hypomagnesemie, hypochloremická alkalóza, hyperkalcemie
	časté	Hyperurikemie, manifestace latentního diabetu

	není známo	Hyperglykemie u diabetických pacientů
Poruchy nervového systému	méně časté	Synkopa ¹
	vzácné	Bolest hlavy, závrať
	není známo	Somnolence, stav zmatenosti
Poruchy oka	není známo	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem, akutní myopie, choroidální efuze
Srdeční poruchy	méně časté	Bradykardie
Cévní poruchy	méně časté	Posturální hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	Intersticiální pneumonie ²
	velmi vzácné	Plicní edém ² , syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	časté	Nechutenství, nauzea, zvracení, bolest v nadbřišku, průjem nebo zácpa
	méně časté	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	vzácné	Žloutenka
	méně časté	Cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	Kožní vyrážka, fotosenzitivita, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	méně časté	Svalová slabost ³
Poruchy ledvin a močových cest	velmi časté	Glykosurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	Únava ³ , žízeň ¹

¹ objevuje se při zvýšeném dávkování kvůli nadměrné diuréze

² předpokládaná alergická reakce na hydrochlorothiazid

³ zejména snížený příjem draslíku a/nebo zvýšená extrarenální ztráta draslíku (např. zvracením nebo chronickým průjmem) může dojít k hypokalemii, která může být vyjádřena mimo jiné svalovou slabostí, únavou

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Při předávkování může dojít k vystupňování nežádoucích účinků.

Nejčastějšími pozorovanými známkami předávkování jsou ty, které jsou způsobené poruchou elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy, tj. závrať, slabost a mdloba (viz také bod 4.4).

Léčba

Není známo, do jaké míry se dá hydrochlorothiazid odstranit hemodialýzou.

Léčba předávkování spočívá ve výplachu žaludku, v podpůrné a symptomatické léčbě se sledováním renálních funkcí a sérových hladin elektrolytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Thiazidové diuretikum, antihypertenzivum

ATC kód: C03AA03

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů, přičemž přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridových iontů a zbavují organismus nadbytečné vody. Ke ztrátám draslíku dochází sekundárně (směnou za sodík) i aktivní sekrecí draslíku v distálním tubulu.

Zvyšuje se exkrece hořčíku, klesá vylučování kyseliny močové.

Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu a zvyšuje vylučování aldosteronu s následnými nárůsty ztrát draslíku a hydrogenuhličitanů močí, a snižuje sérové hladiny draslíku.

Hypokalcierický účinek hydrochlorothiazidu je způsoben potlačením vylučování vápníku, a to tak, že zvyšuje jeho reabsorpci v distálním tubulu.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23-1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0-4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7-10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Hydrochlorothiazid se poměrně rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu, biologická dostupnost je 70 %. Diuretický účinek nastupuje asi za 2 hodiny, maxima účinku je dosaženo asi po 4 hodinách, trvá asi 6-12 hodin.

Distribuce

Hydrochlorothiazid se ze 40 % váže na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem po perorálním podání se pohybuje v rozmezí 1,53 až 4,19 l/kg. Hydrochlorothiazid přestupuje přes placentární

bariéru, nepřestupuje přes hematoencefalickou bariéru a vylučuje se do mateřského mléka. Plazmatické hladiny přetrvávají nejméně po dobu 24 hodin.

Metabolismus

Hydrochlorothiazid není metabolizován a v nezměněné formě se vylučuje do moči.

Eliminace

Eliminace hydrochlorothiazidu je bifázická. Biologický poločas je 6-15 hodin. Nejméně 61 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné podobě močí během 24 hodin, zejména tubulární sekrecí.

Linearita/nelinearita

Hydrochlorothiazid vykazuje lineární farmakokinetiku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost přípravku byla ověřena dlouhodobým klinickým používáním.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktózy
kukuřičný škrob
želatina
mastek
aluminium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: PVC/Al blistr, krabička.
Velikost balení: 20 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACÍCH

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

50/408/69-C

9. DATUM REGISTRACE A DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 6. 2012

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

13. 1. 2022