SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

HIDROHLOROTIAZID ALKALOID

25 mg tablete

hidrohlorotiazid

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 25 mg hidrohlorotiazida.

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa podionom crtom na jednoj strani tablete.

Podiona crta služi za podjelu tablete na jednake dijelove.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1. Terapijske indikacije**

* Arterijska hipertenzija – kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lijekovima.
* Kongestivna srčana slabost.
* Edemi kod pacijenata sa cirozom jetre, pacijenata koji primaju kortikosteroide i estrogene, pacijenata sa renalnom disfunkcijom, kao što je nefrotski sindrom, akutni glomerulonefritis i hronična bubrežna insuficijencija.
* Nefrogeni dijabetes insipidus.
* Idiopatska hiperkalciurija i profilaksa formiranja kalcijumovih kalkulusa.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doza hidrohlorotiazida se prilagođava individualno u zavisnosti od odgovora pacijenta na terapiju. Cilj je postići efekat uz upotrebu najmanje doze lijeka. Najbolje je uzimati lijek ujutro zajedno sa hranom.

Odrasli

**Doziranje kod pacijenata sa hipertenzijom:** Početna doza hidrohlorotiazida kod pacijenata sa blagom i umjerenom arterijskom hipertenzijom je 25 mg do 50 mg na dan, jedanput na dan ili podijeljena u dvije pojedinačne doze. Dozu treba prilagoditi individualno u zavisnosti od smanjenja krvnog pritiska. Doza održavanja obično je 12,5 mg do 25 mg na dan. U slučaju neefikasnosti monoterapije sa hidrohlorotiazidom, preporučuje se kombinovana terapija sa drugim antihipertenzivnim lijekovima (beta-blokatori, vazodilatatori, antagonisti kalcijuma, ACE inhibitori). Obično je potrebno smanjiti dozu ovih lijekova ukoliko se koriste istovremeno sa hidrohlorotiazidom.

**Kongestivna srčana slabost i edemi:** Kod liječenja edema početna doza hidrohlorotiazida je 25 mg do 75 mg na dan aplicirana kao pojedinačna doza ili podijeljena u dvije pojedinačne doze. Početna doza se može povećati i pored toga što doze veće od 100 mg ne dovode do značajnih poboljšanja efekta. Ako nema poboljšanja, kod pacijenata sa kongestivnom srčanom slabošću se primjenjuju lijekovi sa pozitivno inotropnim dejstvom i vazodilatatori. Nakon početnog poboljšanja, doza održavanja je 25 mg na dan, a nekad i svaki drugi dan.

**Nefrogeni dijabetes insipidus:** Početna doza je 100 mg, podijeljenja u dvije do četiri pojedinačne doze.

Kasnije, doza se može smanjiti.

**Idiopatska hiperkalciurija i profilaksa kalcijumovih kalkulusa:** Terapijska doza je 25 mg do 50 mg, dva puta na dan.

**Stariji pacijenti**

Početne doze treba da budu male (12,5 mg do 25 mg) i titriranje doze treba sprovesti sporije nego kod mladih pacijenata.

**Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega**

Nisu potrebna posebna prilagođavanja doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 30 ml/min do 70 ml/min, preporučuje se smanjenje doze na polovinu u odnosu na preporučenu. Ne javlja se diuretični efekat kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min (serumski kreatinin veći od 2,5 mg/100 ml). Terapiju hidrohlorotiazidom treba prekinuti ukoliko je evidentno da postoji progres renalne insuficijencije.

**Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre**

Primjenjuju se uobičajene doze zbog toga što se hidrohlorotiazid eliminiše preko bubrega i ne metabolizuje se u jetri. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre neophodno je dodavati suplemente kalijuma i pratiti elektrolite u serumu.

Djeca

**Doziranje kod pacijenata sa hipertenzijom, kongestivnom srčanom slabošću i edemima:**

Uobičajena doza hidrohlorotiazida je 1 mg/kg do 2 mg/kg na dan kao pojedinačna doza ili podijeljena u dvije pojedinačne doze. Dnevna doza ne smije biti veća od 100 mg kod djece uzrasta od dvije do 12 godina.

**Nefrogeni dijabetes insipidus:** Iskustva sa doziranjem kod ove indikacije u dječjem uzrastu su vrlo mala. Ljekar treba da odredi dozu na osnovu individualne reakcije.

**Hiperkalciurija:** Uobičajene doze su 1 mg/kg do 2 mg/kg na dan.

**4.3. Kontraindikacije**

* Preosjetljivost na hidrohlorotiazid, druge sulfonamidske lijekove ili druge sastojke lijeka.
* Teško oštećena funkcija jetre i/ili bubrega (kreatinin klirens manji od 30 ml/min) i anurija.
* Hiponatrijemija, hiperkalcijemija, hipokalijemija rezistentne na terapiju.
* Simptomatska hiperurikemija (giht ili uratni kalkulusi u anamnezi pacijenta).
* Stanja sa povećanim gubljenjem kalijuma kao kod nefropatije sa gubljenjem soli i prerenalno (kardiogeno) narušavanje bubrežne funkcije.
* Trudnoća i dojenje (pogledati dio 4.6).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

*Renalna insuficijencija:* Kod pacijenata sa oboljenjem bubrega, tiazidni diuretici mogu izazvati azotemiju. Oprez je potreban kod ovih pacijenata i zbog moguće kumulacije hidrohlorotiazida. Ako je evidentna progresivna renalna insuficijencija utvrđena preko određivanja neproteinskog azota, treba preispitati indikovanost hidrohlorotiazida i ako je potrebno prekinuti sa davanjem lijeka.

*Oštećena funkcija jetre:* Oprez je potreban kod primjene tiazidnih diuretika kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Kod ovih pacijenata male promjene u balansu tečnosti i elektrolita mogu precipitirati hepatalnu komu.

*Elektrolitni disbalans:* Kod svakog pacijenta koji prima hidrohlorotiazid ili druge diuretike potrebno je povremeno kontrolisati elektrolitni status. Tiazidni diuretici i hidrohlorotiazid mogu izazvati elektrolitno-vodeni disbalans: hipokalijemiju, hiponatrijemiju, hipohloremijsku alkalozu. Znaci elektrolitnog i vodenog disbalansa su: suva usta, žeđ, slabost, pospanost, ošamućenost, nemir, bol i grčevi u mišićima, slabost mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija, gastrointestinalni simptomi kao što su gađenje i povraćanje.

Tiazidni diuretici mogu smanjiti renalnu ekskreciju kalcijuma u odsustvu poznatog poremećaja metabolizma kalcijuma. Značajna hiperkalcijemija može biti znak skrivenog hiperparatiroidizma. Terapija hidrohlorotiazidom se treba prekinuti ako se izvode testovi za utvrđivanje funkcija paratiroidne žlijezde.

Tiazidni diuretici povećavaju renalnu ekskreciju magnezijuma, što može dovesti do hipomagnezijemije.

*Metabolni i endokrini efekti:* Hidrohlorotiazid može da naruši glikoznu toleranciju. Latentni dijabetes melitus može se manifesovati u toku terapije. Moguće je povećanje nivoa holesterola i triglicerida u plazmi, hiperurikemija ili precipitiranje napada gihta kod nekih pacijenata.

*Antidoping test:* Hidrohlorotiazid može izazvati pozitivan analitički rezultat u antidoping testovima.

*Horoidalni izliv, akutna miopija (kratkovidnost) i sekundarni glaukom zatvorenog ugla:*sulfonamidi ili sulfonamidni derivati mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja rezultira horoidalnim izlivom sa oštećenjem vidnog polja, prolaznom kratkovidnošću i akutnim glaukomom zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutni početak smanjene oštrine vida ili bola u oku i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do nedelja od početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom sa akutnim zatvaranjem ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna terapija je prekid uzimanja lijeka što je brže moguće. Možda će biti potrebno razmotriti hitne medicinske ili hirurške tretmane ukoliko se intraokularni pritisak ne stavi pod kontrolu. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu da uključe alergiju na sulfonamid ili penicilin u anamnezi.

*Drugo:* Reakcije preosetljivosti su moguće kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o alergijskim reakcijama ili bez njih ili kod pacijenata sa bronhijalnom astmom. Postoji mogućnost egzacerbacije ili aktivacije sistemskog lupusa.

**Nemelanomski karcinom kože**

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer, NMSC*) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma, BCC*) i planocelularnog karcinoma (engl. *squamous cell carcinoma, SCC*)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabilježen je u dvije epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske.

Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovno provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavjetovati o mogućim preventivnim mjerama kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite kako bi se smanjio rizik od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži treba hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe, kod pacijenata koji su prethodno imali NMSC možda je potrebno razmotriti opravdanost upotrebe hidrohlorotiazida (takođe pogledati dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Prijavljeni su veoma rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS) nakon uzimanja hidrohlorotiazida. Plućni edem se obično razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon uzimanja hidrohlorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, groznicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, lijek Hidrohlorotiazid Alkaloid treba prestati davati i dati odgovarajuću terapiju. Hidrohlorotiazid ne treba davati pacijentima koji su prethodno imali ARDS nakon uzimanja hidrohlorotiazida.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

*Amfotericin B, karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) i stimulativni laksativi:* Prilikom istovremene primjene sa hidrohlorotiazidom može se intenzivirati elektrolitni disbalans, posebno hipokalijemija.

*Nedepolarizujući mišićni relaksantni lijekovi (npr. tubokurarin hlorid):* Hidrohlorotiazid potencira njihov efekat.

*Lijekovi povezani sa javljanjem torsades de pointes (neki antiaritmici, antipsihotici itd.):*

Potrebne su posebne mjere opreza zbog rizika od hipokalijemije kod terapije hidrohiorotiazidom ukoliko se daje neki od ovih lijekova. Istovremena primjena dofetilida i hidrohlorotiazida rezultira povećanim plazmatskim koncentracijama i kliničkim efektima dofetilida, kao i prolongiranjem QT intervala. Istovremena primjena cisaprida sa hidrohiorotiazidom rezultira prolongiranjem QT intervala što može dovesti do aritmija koje mogu ugroziti život.

*Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi* primijenjeni zajedno sa hidrohlorotiazidom mogu smanjiti njegovo diuretično dejstvo.

*Litijum* se ne treba davati istovremeno sa diureticima zbog toga što oni smanjuju njegov klirens i povećavaju njegovu toksičnost. Kod pacijenata koji imaju poliuriju izazvanu litijumom, diuretici mogu pokazati paradoksalni antidiuretički efekat.

*Drugi antihipertenzivni lijekovi* ako se uzimaju istovremeno sa hidrohiorotiazidom mogu potencirati njegovo antihipertenzivno dejstvo.

*Metildopa:* Istovremena primjena sa hidrohiorotiazidom može izazvati hemolitičku anemiju.

Dozu *antidijabetičnih lijekova* (oralni antidijabetici i insulin) treba ponovo prilagoditi kod pacijenata koji primaju hidrohlorotiazid.

*Srčani glikozidi:* Postoji povećana mogućnost toksičnosti digitalisa koja se javlja zbog hipokalijemije izazvane hidrohiorotiazidom.

*Kalcijumove soli:* Zbog povećane tubularne reapsorpcije i smanjene kalcijumove ekskrecije, prilikom istovremene primjene sa tiazidnim diureticima, može se javiti povećanje koncentracija kalcijuma u krvi.

*Salicilati:* U slučaju visoke doze salicilata hidrohlorotiazid može povećati toksični efekat salicilata na centralni nervni sistem.

*Holestiramin i holestipol:* Smanjuje se apsorpcija hidrohlorotiazida.

*Kontrastno sredstvo sa jodom :* U slučaju diuretikom uzrokovane dehidracije, postoji povećan rizik od akutne bubrežne insuficijencije, a posebno za proizvode sa visokim dozama joda.

*Ciklosporin:* Povećava se rizik javljanja hiperurikemije i napada gihta.

*Antiholinergični lijekovi (atropin, biperiden):* Povećavaju bioraspoloživost tiazidnih diuretika prilikom istovremenog uzimanja.

*Amantadin:* Istovremena primjena sa tiazidima može povećati rizik javljanja neželjenih efekata amantadina.

*Lijekovi koji se koriste u liječenju gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol):*

Hidrohlorotiazid može povećati nivo mokraćne kiseline u serumu, pa stoga može biti potrebno podešavanje doza urikozuričnim medicinskim proizvodima. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može biti potrebno. Istovremena primjena sa tiazidima može povećati učestalost reakcije preosjetljivosti na alopurinol.

*Vitamin D:* Povećavaju se serumske koncentracije kalcijuma.

*Antineoplastični lijekovi (ciklofosfamid, metotreksat):* Prilikom istovremene primjene sa tiazidima može se povećati mijelosupresivni efekat antineoplastičnih lijekova.

*Diazoksid:* Tiazidi povećavaju hiperglikemijski efekat dijazoksida.

*Alkohol:* Može doći do potenciranja ortostatske hipotenzije.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Ograničeni su podaci o primjeni hidrohlortiazida u periodu trudnoće, naročito u prvom trimestru. Podaci iz ispitivanja sprovedenim na životinjama su nedovoljni.

Hidrohlorotiazid prolazi placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma djelovanja hidrohlortiazida, njegova upotreba tokom drugog i trećeg trimestra može ugroziti fetoplacentalnu perfuziju i da izazove neonatalnu žuticu, disbalans elektrolita i trombocitopeniju.

Hidrohlorotiazid ne treba da se koristi u slučaju gestacionog edema, gestacione hipertenzije ili preeklampsije, zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentarne hipoperfuzije, bez obzira na njegove korisne terapijske efekte na tok bolesti.

Hidrohlorotiazid ne treba da se koristi u slučaju esencijalne hipertenzije u periodu trudnoće, osim u retkim situacijama kada nijedan drugi tretman nije moguće primijeniti.

**4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama može biti smanjena, posebno na početku terapije ili prilikom promjene doze, kao i prilikom istovremenog uzimanja alkohola. Svi ovi efekti zavise od individualne osjetljivosti.

**4.8. Neželjena djelovanja**

Hidrohlorotiazid je lijek koji se dobro podnosi. Neželjena djelovanja najčešće su tranzitorna i kao razlog za prekid terapije kod pacijenata sa hipertenzijom se javljaju vrlo rijetko.

Najčešća neželjena djelovanja grupisana po sistemima na osnovu frekvencija javljanja i težini su:

*Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)*

Nepoznato: Nemelanomski karcinom kože (karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija)\*

\* Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu raspoloživih podataka iz epidemioloskih studija, između hidrohlortiazida i NMSC primjećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe pogledati dijelove 4.4 i 5.1).

*Poremećaji krvi i limfnog sistema*

Rijetko: trombocitopenija.

Vrlo rijetko: depresija koštane srži, agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija.

*Poremećaji imunološkog sistema*

Vrlo rijetko: hipersenzitivne reakcije.

*Poremećaji metabolizma i prehrane*

Često: hipokalijemija.

Povremeno: hiponatrijemija, hipomagnezijemija, hiperurikemija.

Rijetko: hiperkalciemija, hiperglikemija, glikozurija.

Vrlo rijetko: hipohloremijska alkaloza.

*Poremećaji nervnog sistema*

Rijetko: vrtoglavica, parestezije, glavobolja, nemir, depresija, poremećaj sna.

*Poremećaji oka:*

Rijetko: poremećaj vida.

Nepoznato: akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog ugla, horoidalni izliv.

*Srčani poremećaji*

Povremeno: hipotenzija, uključujući i ortostatsku hipotenziju. Hipotenzija je izraženija ukoliko se istovremeno uzimaju alkohol, anestetici ili sedativi.

Rijetko: srčane aritmije.

*Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*

Vrlo rijetko: respiratorni poremećaj (uključujuči pneumonitis i plućni edem), sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS)(pogledati dio 4.4).

*Gastrointestinalni poremećaji*

Povremeno: povraćanje, anoreksija (gubitak apetita), mučnina.

Rijetko: dijareja, nelagoda i bol u stomaku, opstipacija.

Vrlo rijetko: pankreatitis.

*Hepatobilijarni poremećaji*

Rijetko: žutica (intrahepatična holestatska žutica).

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Povremeno: urtikarija i druge vrste osipa, uključujuči eritemu multiforme.

Rijetko: fotosenzitivnost.

Vrlo rijetko: nekrotični vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza, kožni lupus eritematozus kao reakcija, reaktivacija kožnog lupusa eritematozusa.

*Poremećaji bubrega i urinarnog sistema*

Povremeno: bubrežna insuficijencija, intersticijski nefritis, disfunkcija bubrega.

*Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki*

Povremeno: impotencija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

* putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
* putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

**4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja hidrohlorotiazidom javljaju se simptomi koji su potencirani farmakodinamski efekti lijeka. Najčešći simptomi prilikom predoziranja su: ošamućenost, gađenje, pospanost, hipovolemija, hipotenzija, srčane aritmije i mišićni spazmi zbog elektrolitnog disbalansa.

Terapija se sastoji od izazivanja povraćanja, gastrične lavaže i administracije aktivnog uglja.

Ukoliko je potrebno, treba korigovati elektrolitno-vodeni disbalans.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa*: tiazidni diuretik

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* C03AA03

Hidrohlorotiazid je diuretik iz grupe tiazidnih diuretika. Tačan mehanizam djelovanja još nije u potpunosti poznat. Primarno mjesto djelovanja je da blokira resorpciju natrijuma i hlora u distalnim tubulima, a time se povećava i ekskrecija vode. Aktivnom sekrecijom se sekretira u proksimalnim tubulima bubrega i preko lumena paroksizmalnih tubula i Henleove petlje dolazi do distalnih tubula. U proksimalnom dijelu distalnih tubula oni su kompetitivni element za transportere jona natrijuma i hlora i zbog toga nastaje aktivacija pumpe kojom se aktivnim transportom izbacuju natrijum i hlor preko urina, nasuprot njihovom koncentracijskom gradijentu. Diureza se povećava zbog toga što se blokira reapsorpcija elektrolita, a time i vode i povećava volumen urina. Povećana eliminacija kalijuma nastaje zbog povećanog protoka urina.

Natriuretični efekat tiazidnih diuretika zavisi od koncentracije natrijuma u distalnim tubulima. Zbog toga kod pacijenata sa teškim bubrežnim oboljenjima, kongestivnom srčanom slabošću ili cirozom jetre kod kojih postoji zadrška natrijuma, natrijumuretični efekat može biti vrlo slab. Hidrohlorotiazid povećava i eliminaciju jona kalijuma, magnezijuma i bikarbonata, a smanjuje eliminaciju kalcijuma i mokraćne kiseline preko bubrega.

Kod pacijenata sa hipertenzijom uočavaju se dvije faze hipotenzivnog djelovanja hidrohlorotiazida. U prvoj fazi hipotenzivni efekat je rezultat smanjenja volumena ekstracelularne tečnosti, a time i smanjenja plazmatskog volumena. U drugoj fazi, koja nastaje nakon mjesec dana nakon početka administracije lijeka, plazmatski volumen i nivo natrijuma vraćaju se na normalne vrijednosti, a hipotenzivno dejstvo koje i dalje perzistira smatra se da nastaje zbog smanjenog perifernog otpora kao rezultat arteriolarne vazodilatacije.

Hidrohlorotiazid ima i metabolne efekte koji su razlog za organičenje njegove primjene, i pojavu neželjenih dejstava lijeka. Posebno kod pacijenata sa dijabetes melitusom, hidrohlorotiazid može dovesti do hiperglikemije i gluikozurije. U ispitivanjima vršenim kod pacijenata koji primaju hidrohlorotiazid utvrđeno je da on povećava vrijednosti totalnog holesterola, LDL, VLDL lipoproteina i triglicerida u serumu. U eksperimentima kod laboratorijskih životinja i ljudi, hidrohlorotiazid pokazuje i hiperurikemijsko dejstvo.

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloskih ispitivanja, između hidrohlorotiazida (HCTZ) i nemelanomskih malignih tumora (NMSC) primjećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71.533 slučaja bazocelularnog carcinoma (BCC) i 8.629 slučajeva planocelularnog carcinoma (SCC) koji su bili upoređeni sa kontrolnom populacijom od 1.430.833, odnosno 172.462 osoba. Primjena visokih doza hidrohlorotiazida (≥50.000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim odnosom vjerovatnoće (OR – *odds ratio*) od 1,29 (interval poverenja 95% CI *confidence interval*: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31 ) za SCC. Uočena je povezanost između kumulativne doze odgovora i za BCC i SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlorotiazidu: 633 slučaja karcinoma usana (planocelularni karcinom) upoređeno je sa kontrolnom populacijom od 63.067 osoba, primjenom strategije uzorkovanja na osnovu rizika (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR od 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) kod pacijenata koji su ikada uzimali lijek, koji se povećao na OR od 3,9 (3,0-4,9) za visoke doze (~25.000 mg) i OR od 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100.000 mg) (pogledati dio 4.4).

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

*Apsorpcija*

Poslije peroralne primjene hidrohlorotiazid se brzo i dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Bioraspoloživost lijeka je 71 ± 15%. Maksimalne plazmatske koncentracije postižu se jedan do dva sata nakon oralne aplikacije lijeka. Resorpcija je manja kod pacijenata sa hepatalnom insuficijencijom, kongestivnom srčanom slabošću i kod pacijenata sa bolestima bubrega. Isto tako resorpcija je manja kod gojaznih i kada se uzima istovremeno sa hranom.

*Distribucija*

Oko 64% je vezano za proteine plazme, a volumen distribucije iznosi 3 l/kg do 4 l/kg. Osim u bubrezima, slabo se distribuiše u drugim tkivima. Prelazi placentarnu barijeru, ali ne i hematoencefalnu. Niske koncentracije su otkrivene u mlijeku dojilja.

*Metabolizam*

Ne metabolizuje se, već se eliminiše, uglavnom nepromijenjen.

*Eliminacija*

Eliminacija hidrohlorotiazida se odvija preko bubrega i to uglavnom u nepromijenjenom stanju. Poluživot eliminacije pokazuje velike interindividualne varijacije i iznosi od 5,6 do 15,8 sati. Poluživot eliminacije je značajno produžen kod pacijenata sa nekompenzovanom kongestivnom srčanom slabošću (više od 28 sati) i kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. U periodu od 24 sata nakon aplikacije hidrohlorotiazida, eliminiše se oko 61% do 70% date doze. Hidrohlorotiazid se ne eliminiše dijalizom.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Hidrohlorotiazid je lijek koji se kod ljudi primjenjuje više od 50 godina. Hidrohlorotiazid je praktično netoksičan kod laboratorijskih životinja. Nakon peroralne aplikacije, vrijednosti za LD50 hidrohlorotiazida su 3,8 g/kg (pacovi) i više od 10 g/kg (miševi). Nakon peroralne aplikacije kao jedini znaci toksičnosti bili su registrovani letargija i piloerekcija. Prolongirana administracija hidrohlorotiazida u periodu od šest mjeseci u dozi od 30 mg/kg na dan kod zečeva i u dozi od 50 mg/kg na dan kod pasa u periodu od šest do osam sedmica nije pokazala nikakve toksične efekte. Hidrohlorotiazid apliciran peroralno kod gravidnih ženki miševa i pacova u dozama od 3.000 mg/kg i 1.000 mg/kg nije pokazao oštećenja fetusa. Smanjena težina novorođenih je skoro redovna pojava ukoliko su majke primale hidrohlorotiazid za vrijeme graviditeta.

Hidrohlorotiazid nije pokazao uticaja na fertilitet miševa i pacova koji su prije koncepcije bili tretirani hidrohiorotiazidom u dozama od 4 mg/kg do 100 mg/kg.

U eksperimentima izvedenim kod laboratorijskih životinja i u *in vitro* uslovima, hidrohlorotiazid nije pokazao mutageno i kancerogeno dejstvo.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Povidon;

Magnezijum-stearat;

Skrob, kukuruzni;

Manitol;

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;

Skrob, preželatinizovani.

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primenjivo.

**6.3 Rok trajanja**

Tri (3) godine.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister. Svaki blister sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 20 tableta (2 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Broj: 04-07.3-2-4370/19 od 17.01.2020

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Maj, 2023.