
SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DIUNORM

25 mg

tableta *hidrohlortiazid*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži: hidrohlortiazid 25 mg

Jedna tableta sadrži 72,48 mg laktoze, monohidrata.

Ekscipijensi: vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, bikonveksne, bijele boje, sa podionom crtom na jednoj strani.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Blaga i umjerena hipertenzija.

Edemi kardijalnog, hepatičnog ili bubrežnog porijekla.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje treba odrediti individualno, na osnovu terapijskog odgovora.

Arterijska Hipertenzija:

Uobičajena početna doza je ½ do 1 Diunorm tableta dnevno (što odgovara 12,5 - 25 mg hidrohlortiazida dnevno). Doza održavanja je obično ½ tablete Diunorm (što odgovara 12,5 mg hidrohlortiazida) dnevno,

Nedostatak natrijuma i / ili volumena treba riješiti prije nego što se Diunorm tablete daju u kombinaciji sa ACE-inhibitorima, AR-inhibitorima ili direktnim inhibitorima renina.

Terapiju hidrohlortiazidom treba početi pod strogim nadzorom ljekara.

Edemi kardijalnog, hepatičnog ili bubrežnog porijekla:

Preporučena početna doza je 1 do 2 Diunorm tablete (odgovara 25 - 50 mg hidrohlortiazida) dnevno. Doza održavanja je 1 do 2 (ili do 4) Diunorm tablete (odgovara 25 - 50 (-100) mg hidrohlortiazida) dnevno.

Tableta se može uzeti u jednoj dozi ili u dvije odvojene doze dnevno.

Kod poremećaja jetre ili bubrega može biti potrebno prilagođavanje doze. U teškim srčanim, dekompenzovanim poremećajima, resorpcija hidrohlortiazida može biti kompromitovana.

Način primjene

Diunorm 25 mg tablete treba uzimati bez žvakanja, uz jutarnji obrok, sa dovoljno vode.

Diunorm 25 mg tablete se mogu uzeti bez vremenskog ograničenja, u skladu sa terapijskim zahtjevima.

Ako se terapija prekida nakon dugotrajnog liječenja, dozu Diunorm tableta treba postepeno smanjiti.

Podjela tableta

Tabletu treba staviti na ravnu, tvrdnu površinu, sa podionom crtom na gore, zatim jakim pritiskom na podionu crtu podijeliti tabletu.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

U slučajevima blagog do umjerenog oštećenja bubrega nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti poglavlje 5.1). Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije <30 mL/min) potreban je oprez (vidjeti odjeljak 4.4). Hidrohlortiazid i drugi tiazidni diuretici mogu izgubiti diuretsko djelovanje kod pacijenata kod kojih je GRF <30 mL/min. Kod takvih pacijenata, može biti korisna kombinacija sa diureticima Henleove petlje, uz oprez. Hidrohlortiazid ne treba koristiti kod pacijenata sa anurijom (vidjeti odjeljak 4.3).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

U slučajevima blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti poglavlje 5.1). Kao i drugi diuretici, hidrohlortiazid može izazvati poremećaj elektrolita, hepatičnu encefalopatiju ili hepato-renalni sindrom, ukoliko se koristi za liječenje ascitesa zbog ciroze jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre hidrohlortiazid treba da se koristi sa povećanim oprezom (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Lijek nije namijenjen za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

4.3. Kontraindikacije

Diunorm tablete ne treba koristiti u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na hidrohlortiazid ili bilo koji ekscipijens (vidjeti odjeljak 6.1);
- preosjetljivost na druge tiazidne diuretike ili druge sulfonamidske derivate;
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min i/ili koncentracija kreatinina u serumu >1.8 mg/100mL);
- anurija;
- akutni glomerulonefritis;
- hepatična koma i precoma;
- hipovolemija;
- refraktorna hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija;
- simptomatska hiperurikemija;
- giht.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kod pacijenata sa hroničnom zloupotrebom diuretika može se razviti *Pseudo-Barter-ov* sindrom sa edemima.

Pojava edema je simptom poremećaja nivoa renina, što dovodi do sekundarnog hiperaldosteronizma.

Elektroliti

Tiazidni diuretici mogu da dovedu do hipokalemije ili da pogoršaju postojeću hipokalemiju. Tiazidni diuretici treba da se koriste sa oprezom kod pacijenata sa bolestima koje dovode do povećanog gubitka kalijuma kao što je nefropatija praćena ekskrecijom soli i prerenalno (kardiogeno) pogoršanje renalne funkcije. Potrebno je korigovati hipokalemiju i moguću hipomagnezijemiju prije početka primjene tiazida. Koncentracije kalijuma i magnezijuma u serumu treba da se kontrolišu u odgovarajućim intervalima. Kod svih pacijenata koji primaju tiazidne diuretike potrebno je u odgovarajućim intervalima određivati koncentraciju elektrolita u serumu, posebno kalijuma.

Kao i ostali tiazidni diuretici, hidrohlortiazid uzrokuje ekskreciju kalijuma, zavisno od doziranja lijeka. U slučaju produžene upotrebe lijeka, koncentracija kalijuma treba da se kontroliše na početku liječenja i poslije 3-4 sedmice. Provjeru poslije toga treba provesti u odgovarajućim intervalima, osim ukoliko koncentracija kalijuma nije pod uticajem nekih drugih faktora (povraćanje, dijareja, promena funkcije bubrega).

Dodatno se može oralno primjeniti kalijum u vidu soli (KCl), kod pacijenata koji primaju terapiju sa digitalisom (vidjeti odjeljak 4.5), koji imaju simptome koronarne bolesti srca (osim ako takođe primaju ACE inhibitore), i kod pacijenata koji primaju velike doze beta-agonista, i u svim slučajevima kada je koncentracija kalijuma u serumu manja od 3,0 mmol/L. Ako se oralne soli kalijuma ne mogu tolerisati, hidrohlortiazid se može kombinovati sa diureticima koji štede kalijum.

**Odobreno
ALMBIH
4.4.2022.**

U svakom slučaju, potrebno je pratiti održavanje nivoa kalijuma u slučaju kombinovane primjene sa kalijumovim solima. Ako je hipokalemija praćena simptomima, kao što su mišićna slabost, parestezija ili EKG promjene, terapiju hidrohlortiazidom treba prekinuti.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu Diunorm tableta sa solima kalijuma ili sa diureticima koji štede kalijum kod pacijenata koji istovremeno koriste ACE inhibitore, blokatore angiotenzinskih receptora (ARB) ili direktne inhibitore renina (DRI).

Tiazidni diuretici mogu da izazovu hiponatremiju ili da pogoršaju postojeću hiponatremiju. U rijetkim slučajevima nakon početka primjene hidrohlortiazida, kod pacijenata sa teškom deplecijom natrijuma ili volumena, kao što je slučaj kod pacijenata koji primaju velike doze diuretika, može da se javi simptomatska hipotenzija. U pojedinačnim slučajevima, primjećena je hiponatremija sa pratećim neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija i apatija). Tiazidne diuretike treba koristiti samo nakon što se postojeće smanjenje natrijuma ili volumena uravnoteži. U suprotnom liječenje treba započeti samo pod strogim nadzorom ljekara. Preporučuje se redovna kontrola koncentracije natrijuma u serumu.

Praćenje koncentracije elektrolita u serumu je posebno indikovano kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa ascitesima izazvanim cirozom jetre i kod pacijenata sa edemima uzrokovanim nefrotskim sindromom. Pacijenti sa nefrotskim sindromom treba da primjenjuju hidrohlortiazid samo pod strogim nadzorom ljekara i ukoliko imaju normalne vrijednosti kalijuma i da pri tom nemaju simptome smanjenog volumena ili teške hipoalbuminemije.

Kao i drugi diuretici, hidrohlortiazid može da poveća vrijednosti mokraćne kiseline u serumu zbog smanjenog klirensa mokraćne kiseline, što može da dovede ili da pogorša hiperurikemiju i da izazove giht kod osjetljivih pacijenata.

Metabolički i endokrini efekti

Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlortiazid, mogu da utiču na toleranciju glukoze i da povećaju nivo holesterola i triglicerida u plazmi.

Tiazidi mogu da smanje urinarnu ekskreciju kalcijuma i da izazovu blago povećanje koncentracije kalcijuma u serumu u odsustvu poznatih poremećaja metabolizma kalcijuma. S obzirom da hidrohlortiazid može da poveća koncentracije kalcijuma u plazmi, ovaj lijek treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa hiperkalcemijom. Značajne hiperkalcemije koje ne reaguju na prekid tiazida (≥ 12 mg/dL) mogu predstavljati prikrivenu hiperkalcemiju koja je nezavisna od primjene tiazida.

Patološke promjene u paratiroidnoj žlijezdi u kombinaciji sa hiperkalcemijom i hipofosfatemijom uočene su kod nekoliko pacijenata koji su primali dugotrajnu terapiju tiazidima. Ukoliko dođe do hiperkalcemije, dalje dijagnostičke mjere su potrebne.

Za vrijeme terapije Diunorm tabletama, neophodan je dovoljan unos tečnosti i pacijenti treba da jedu hranu bogatu kalijumom (npr. banana, povrće, orasi).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Hidrohlortiazid treba sa oprezom primjenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR<30 mL/min). Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, tiazidni diuretici mogu da izazovu azotemiju. Tiazidni diuretici mogu da izgube diuretsko dejstvo ako se daju kao monoterapija kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR<30 mL/min), međutim kod takvih pacijenata (kod kojih je GFR<30 mL/min), može biti korisna kombinacija sa diureticima Henleove petlje, uz oprez (vidjeti poglavlje 4.2 i 5.1).

Poremećaji sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati doze (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.1). Kao i ostali diuretici, tiazidi mogu da izazovu elektrolitni disbalans, hepatičnu encefalopatiju i hepatorenalni sindrom, ako se koristi za liječenje ascitesa izazvanog cirozom jetre. Hidrohlortiazid može da se koristi sa povećanim oprezom samo kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

Akutna kratkovidost i glaukom zatvorenog ugla

Hidrohlortiazid, sulfonamid, može da izazove idiosinkratsku reakciju, koja dovodi do akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. U simptome ove bolesti spadaju akutni početak smanjenja oštine vida ili bol u oku, i tipično se javlja u roku od nekoliko sati ili nedjelja od početka uzimanja ove terapije. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog ugla može da dovede do trajnog gubitka vida. Primarna terapija podrazumijeva obustavljanje primjene hidrohlortiazida što je moguće prije. Može se ukazati potreba da se razmisli o brzom medikamentoznoj ili hirurškoj terapiji ukoliko se intraokularni pritisak ne stavi pod kontrolu. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu da uključe istoriju alergije na sulfonamide ili penicilin.

Posebno pažljivo praćenje je potrebno kod:

- Hipotenzije
- Cerebrovaskularnih cirkularnih poremećaja
- Koronarnih bolesti srca

Cerebrovaskularna insuficijencija i koronarna bolest srca:

Kod ovih pacijenata hidrohlortiazid treba davati pod strogim medicinskim nadzorom.

Ostali:

Efekat smanjenja krvnog pritiska ACE inhibitorima, ARBs ili DRIs je povećan kod primjene lijekova koji povećavaju dejstvo plazma renina (kao što su diuretici). Potreban je oprez kada se pored hidrohlortiazida koriste ACE inhibitori (ili ARBs ili DRIs), naročito kod pacijenata sa velikim nedostatkom natrijuma i/ili volumena.

U toku primjene tiazida prijavljeno je pogoršanje ili aktivacija sistemskog lupusa eritematozusa.

Kod pacijenata koji primaju tiazide, može da se javi reakcija preosjetljivosti kada postoji ili ne postoji istorija alergije ili bronhijalne astme, ali ipak češće kod pacijenata kod kojih postoji istorija.

Hidrohlortiazid može da dovede do pozitivnog rezultata doping testa.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lijek Diunorm sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

Nemelanomski maligni tumori kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (eng. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlortiazidu zabilježen je u dvije epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlortiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlortiazid 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 svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primjene hidrohlortiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe vidjeti odjeljak 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antihipertenzivna efikasnost hidrohlortiazida može biti pojačana istovremenom primjenom drugih diuretika, lijekova za sniženje krvnog pritiska, gvanetidina, kalcijumovih antagonista, ACE inhibitora, ARBs, DRIs, beta blokatora, nitrata, barbiturata, fenotiazina, tricikličnih antidepresiva, vazodilatatora ili usljed upotrebe alkohola.

Kada se Diunorm tablete koriste istovremeno sa ACE inhibitorima (kao što je kaptopril), može da se javi teška hipotenzija nakon primjene prve doze, kao i pogoršanje bubrežne funkcije. Tretman sa diureticima se tada zaustavlja 2-3 dana prije početka primjene terapije ACE inhibitorima da bi se smanjio rizik od hipotenzije nakon primjene prve doze.

Salicilati i ostali NSAIL (kao što je indometacin), mogu da umanje efekat antihipertenziva i diuretski efekat hidrohlortiazida. Ako se salicilati primjene u visokim dozama, toksični efekat salicilata na CNS može biti više izražen. Kod pacijenata kod kojih se javlja hipovolemija za vrijeme terapije Diunorm tabletama, istovremena terapija sa NSAIL može da izazove akutnu renalnu insuficijenciju.

Istovremena primjena tiazida (uključujući hidrohlortiazid) može da poveća incidencu reakcije preosjetljivosti na alopurinol.

Istovremena primjena tiazida i amantadina može da poveća rizik od neželjenih događaja amantadina.

Postoji povećan rizik od hiperglikemije kada se hidrohlortiazid primjenjuje istovremeno sa beta blokatorima.

Efekat insulina ili oralnih antidijabetika, urikozurika (na primjer probenecid, sulfinpirazon), presornih amina (noradrenalin, adrenalin) mogu da budu umanjeni za vrijeme istovremene primjene hidrohlortiazida. Može biti potrebno prilagođavanje doze insulina ili oralnih antidijabetika.

U slučaju istovremene primjene glikozida digitalisa treba uzeti u obzir da hidrohlortiazidom indukovana hipokalemija i/ili hipomagnezijemija može da pojača osjetljivost miokarda na glikozide digitalisa i da može da pogorša efekat ili neželjene reakcije glikozida digitalisa.

Istovremena primjena Diunorm tableta i diuretika koji ne štede kalijum (kao što je furosemid), glukokortikoida, ACTH, karbenoksolona, penicilina G, salicilata, amfotericina B, antiaritmika ili laksativa, može da poveća gubitak kalijuma.

Istovremena primjena diuretika koji smanjuju natrijum, antidepresiva, antipsihotika ili antiepileptika mogu da dovedu do povećanog gubitka natrijuma. Savjetuje se oprez u slučaju dugotrajne primjene ovih lijekova.

Istovremena primjena tiazidnih diuretika sa citostaticima (kao što su ciklofosamid, fluorouracil, metotreksat) može da dovede do smanjenja renalne ekskrecije citostatika. Može da se očekuje povećana toksičnost koštane srži, naročito granulocitopenija.

Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može da se poveća primjenom antiholinergika (kao što su atropin, biperidi). Ovo je vjerovatno posljedica smanjenog gastrointestinalnog motiliteta i usporenog pražnjenja želuca. Nasuprot tome, lijekovi koji stimulišu pražnjenje želuca kao što je cisaprid, mogu da smanje bioraspoloživost tiazidnih diuretika.

Diuretici povećavaju nivo litijuma u plazmi. Istovremena primjena hidrohlortiazida i litijuma mogu dovesti do smanjene eliminacije litijuma i povećanja kardiotoksičnih i neurotoksičnih efekata litijuma. Stoga, istovremenu primjenu litijuma i hidrohlortiazida treba dozvoliti samo pod strogim medicinskim nadzorom i ne preporučuje se. Ukoliko je ova kombinacija neophodna, preporučuje se praćenje nivoa litijuma u serumu. Kod pacijenata kod kojih postoji litijumom indukovana poliurija, diuretici mogu da imaju paradoksalni antidiuretski efekat.

Efekat kurarinskih miorelaksanasa je povećan i produžen. U slučaju kada hidrohlortiazid ne može da se isključi prije primjene ovih miorelaksanasa, anesteziolog mora biti informisan da pacijent koristi Diunorm tablete.

Kada se primjenjuje istovremeno sa holestiraminom ili holetsipolom, resorpcija hidrohlortiazida se smanjuje. Ipak, kada se hidrohlortiazid primjenjuje najmanje 4 sata prije ili 4-6 sati poslije primjene smole, ovaj efekat se smanjuje.

Istovremena primjena tiazida sa suplementima sa vitaminom D može povećati nivo kalcijuma u serumu zbog smanjenja izlučivanja kalcijuma.

Istovremena primjena sa solima kalcijuma, može da izazove hiperkalcemiju zbog povećane tubularne resorpcije kalcijuma.

Istovremena primjena tiazida sa ciklosporinom može da poveća rizik od hiperurikemije i komplikacije nalik gihtu.

Postoji povećan rizik od hiperglikemije kada se hidrohloriazid primjeni istovremeno sa diazoksidom.

Opisani su pojedinačni slučajevi hemolize zbog stvaranja antitijela protiv hidrohloriazida prilikom istovremene primjene sa metildopom.

Adrenergični amini: Hidrohloriazid može da smanji odgovor na adrenergične amine, kao što je noradrenalin. Međutim, klinički pokazatelji ovih efekata ne isključuju njihovu istovremenu primjenu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni hidrohloriazida u periodu trudnoće, naročito u prvom trimestru. Podaci iz studija sprovedenih na životinjama su nedovoljni.

Hidrohloriazid prolazi placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva hidrohloriazida, njegova upotreba tokom drugog i trećeg trimestra može ugroziti feto-placentalnu perfuziju i da izazove neonatalnu žuticu, disbalans elektrolita i trombocitopeniju kod fetusa i novorođenčeta.

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

Hidrohloriazid ne treba da se koristi u slučaju esencijalne hipertenzije u periodu trudnoće osim u rijetkim situacijama kada nijedan drugi tretman nije moguć.

Dojenje

Hidrohloriazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. U visokim dozama tiazidni diuretici mogu da inhibiraju stvaranje mlijeka.

Ne preporučuje se primjena lijeka kod žena u toku dojenja. Ako je primjena lijeka neophodna, onda doza treba da bude što niža.

Plodnost

Ne postoje podaci o uticaju hidrohloriazida na plodnost kod ljudi. U testovima na životinjama hidrohloriazid nije imao uticaj na plodnost i začeće. (vidjeti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

Antihipertenzivna terapija sa ovim lijekom zahtjeva medicinski nadzor. Zbog individualnih razlika u neželjenim reakcijama, aktivno učešće u saobraćaju i rad na mašinama može biti ugroženo. Ovo treba razmotriti posebno na početku terapije, kada se povećava doza lijeka, kao i kada se lijek promjeni ili prilikom unošenja alkohola.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su klasifikovana po sistemima organa i učestalosti njihove pojave na sljedeće: veoma česta ($\geq 1 / 10$); česta ($\geq 1 / 100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1 / 1.000$ do $< 1/100$); rijetka ($\geq 1 / 10.000$ do $< 1 / 1.000$); veoma rijetka ($< 1 / 10.000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1.

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma česta	Posebno u većim dozama hipokalemija i visok nivo lipida u serumu
Česta	Hiponatremija, hipomagnezijemija i hiperurikemija, gubitak apetita
Rijetka	Hiperkalcemija, hiperglikemija, glukozurija i pogoršanje dijabetesa
Veoma rijetka	Hipohloremična alkaloza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česta	Urtikarija i drugi oblici osipa na koži
Rijetka	Fotosenzibilnost
Veoma rijetka	toksična epidermalna nekroliza, kutani lupus eritematosus, sindrom sličan lupusu eritematosusu, reaktivacija kutanog lupusa eritematozusa

Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	Blaga mučnina i povraćanje
Rijetka	Gastrointestinalni problemi, konstipacija i dijareja
Veoma rijetka	Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Rijetka	Intrahepatična holestaza, ikterus
Vaskularni poremećaji	
Česta	Ortostatska hipotenzija, povećana sa alkoholom, anestheticima ili sedativima
Srčani poremećaji	
Rijetka	Srčana aritmija
Poremećaji nervnog sistema	
Rijetka	Glavobolja, vrtoglavica, depresija i parestezija
Psihijatrijski poremećaji	
Rijetka	Insomnija
Poremećaji oka	
Rijetka	Pogoršanje vida, naročito u prvih nekoliko nedjelja lečenja
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Rijetka	Trombocitopenija (ponekad sa purpustom)
Veoma rijetka	Leukopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži i hemolitička anemija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Česta	Eretilna disfunkcija
Poremećaji imunog sistema	
Veoma rijetka	Nekrolitički vaskulitis, hipersenzitivnost, respiratorni distress sindrom (uključujući pneumonitis i plućni edem)

Tabela 2: Neželjena dejstva sa nepoznatom frekvencom

Poremećaji krvi i limfnog sistema Aplastična anemija
Poremećaji oka: Glaukom zatvorenog ugla
Poremećaji kože i potkožnog tkiva: Multiformni eritem Nemelanomski maligni tumori kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)
Poremećaji u mišićnom i vezivnom tkivu: Grčevi u mišićima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema: Akutna bubrežna insuficijencija, poremećaji bubrega
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene: Pireksija, astenija
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe) nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog 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 nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva 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 Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi trovanja

Klinički simptomi akutnog i hroničnog predoziranja zavise od obima gubitka tečnosti i elektrolita. U slučaju velikog gubitka tečnosti i elektrolita, predoziranje može da dovede do pojave žeđi, slabosti, vrtoglavice, povraćanja, bolova u mišićima i grčeva u mišićima, glavobolje, tahikardije, hipotenzije i ortostatske hipotenzije. Dehidracija i hipovolemija može da dovede do koncentrisanja krvi, konvulzije, pospanosti, letargije, konfuzije, cirkularnog kolapsa i akutne bubrežne insuficijencije. Može doći do poremećaja elektrolita sa aritmijom.

Hipokalemija može da dovede do zamora, mišićne slabosti, parestezije, pareze, apatije, meteorizma i konstipacije ili aritmija. Izraženi gubitak kalijuma može da dovede do paralitičkog ileusa ili nesvjestica i hipokalemične kome.

Terapija trovanja

Terapija hidrohlorotiazidom treba da se zaustavi, čim se pojave simptomi trovanja.

U svakom slučaju predoziranja treba primjeniti i generalizovane suportivne mjere.

Terapijske mjere

- u slučaju hipovolemije: nadoknada tečnosti
- u slučaju elektrolitnog disbalansa: zamjena elektrolita (npr. hipokalemija: dodavanje kalijuma)
- u slučaju cirkularnog kolapsa: staviti pacijenta u položaj sa podignutim nogama, anti-šok terapija, ukoliko je neophodno.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Tiazidni diuretici

ATC kod: C03AA03

Hidrohlorotiazid je derivat benzotiadiazina. Primarno povećava izlučivanje elektrolita, a posljedično pospešuje diurezu zbog osmotski vezane vode.

Pretežno inhibira resorpciju natrijuma u distalnom dijelu bubrežnih tubula, pri čemu se može maksimalno izlučiti oko 15 % glomerularno filtriranog natrijuma.

Hloridi se izlučuju u sličnoj mjeri kao natrijum.

Hidrohlorotiazid takođe povećava izlučivanje kalijuma, što se prije svega odnosi na kalijumsku sekreciju u distalnim tubulima i sabirnim bubrežnim kanalima (povećana razmjena kalijumovih i natrijumovih jona). Visoke doze hidrohlorotiazida mogu da povećaju izlučivanje bikarbonata zbog inhibicije karboanhidraze, što dovodi do alkalnog pH urina.

Acidoza ili alkaloza nemaju značajan uticaj na diurezu i izlučivanje elektrolita od strane hidrohlorotiazida.

Glomerularna filtracija se u minimalnoj mjeri smanjuje na početku primjene terapije.

Tokom dugotrajne primjene terapije hidrohlorotiazida, smanjuje se ekskrecija kalcijuma, što može da dovede do hiperkalcemije.

Kod hipersenzitivnih pacijenata, hidrohlorotiazid smanjuje krvni pritisak. Osnovni mehanizam još uvijek nije poznat. Smanjuje se otpor u perifernim krvnim sudovima, vjerovatno usljed smanjene koncentracije natrijuma u zidovima krvnih sudova, što posljedično dovodi do smanjene osjetljivosti zidova krvnih sudova na noradrenalin.

Hidrohlorotiazid nije efikasan kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 mL/min i/ili koncentracija kreatinina u serumu veća od 1,8 mg/100 mL).

Kod pacijenata koji imaju nefrogeni i ADH-senzitivni dijabetes insipidus, hidrohlorotiazid ima antidiuretski efekat.

Diuretski efekat hidrohlortiazida je dozno zavisna i traje 10 do 12 sati. Antihipertenzivni efekat traje oko 24 sata.

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primjećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8 629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1 430 833, odnosno 172 462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primjećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (eng. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlortiazida ($\sim 25\,000$ mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (takođe vidjeti odjeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nakon oralne primjene približno 80% hidrohlortiazida se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Sistemska bioraspoloživost je oko 70%. Maksimalne koncentracije u plazmi se dostižu poslije oko 2-5 sati.

Za proteine plazme se veže 64% hidrohlortiazida; relativni volumen distribucije iznosi 0,5-1,1 L/kg. Kod zdravih dobrovoljaca, više od 95% hidrohlortiazida se izlučuje u nepromijenjenom obliku preko bubrega.

Poluvrijeme eliminacije je oko 6-8 sati, kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega poluvrijeme eliminacije je povećano. Kod pacijenata koji pate od terminalne renalne insuficijencije, poluvrijeme eliminacije je povećano do oko 20 sati. Diuretski efekat počinje u roku od 1-2 sata nakon primjene lijeka.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

Akutna toksičnost

Testiranjem akutne toksičnosti na životinjama nije uočena posebna osjetljivost na hidrohlortiazid.

Hronična toksičnost/subhronična toksičnost

Studije sprovedene na psima i pacovima u ispitivanju akutne hronične i subhronične toksičnosti, nisu dale bitnije rezultate osim promjene u elektrolitnom balansu.

Mutagenеза i karcinogenеза

In vitro i *in vivo* mutageni testovi za ispitivanje genske i hromozomske mutacije dali su negativne rezultate. Dok je jedan broj pozitivnih rezultata zabilježen u *in vitro* studijama, svi *in vivo* testovi dali su negativne rezultate. Ovo ukazuje da ne postoje relevantni mutageni *in vivo* potencijal.

Dugoročne studije sa hidrohlortiazidom na pacovima i miševima nisu pokazale relevantno povećanje broja tumora u datim grupama.

Reproduktivna toksičnost

Hidrohlortiazid nije teratogen i nije pokazao uticaj na fertilitet i začće. Ispitivanja na životinjama, na tri vrste (pacovi, miševi i kunići), u dozama koje su najmanje 10 puta veće od preporučene oko 1 mg/kg kod čovjeka, nije pokazala teratogene efekte. Smanjenje u tjelesnoj masi kod dojilja mlađih pacova koji sisaju, povezana je sa visokom dozom (15 puta veća od doze primjenjene kod ljudi) i diuretskim efektom hidrohlortiazida sa posljedičnim efektom na stvaranje mlijeka (vidjeti odjeljak 4.6).

Prijavljeno je 7500 slučajeva trudnoća koje su bile izložene hidrohlortiazidu u toku trudnoće. Od toga je u 107 slučajeva izloženost bila u prvom trimestru. Sumnja se da hidrohlortiazid dovodi do trombocitopenije kod novorođenčadi, kada se primjenjuje u drugom dijelu trudnoće. Poremećaj elektrolita kod trudnoća može da utiče na fetus.

Hidrohlortiazid se distribuira u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidni diuretici su poznati inhibitori laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat, kukuruzni škrob, silicijum-dioksid koloidni, bezvodni, magnezijum stearat.

Odobreno
ALMBIH
4.4.2022.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

Četiri (4) godine od datuma proizvodnje. Lijek ne koristiti po isteku roka označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.
Lijek čuvati van pogleda i domašaja djece!

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister od AL/PVC folije, tekst uputstva, kartonska kutija.
Pakovanje sadrži 20 tableta (2 blistera po 10 tableta).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorišćenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Svaki neiskorišćeni lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PHARMAVISION BH d.o.o.,
Mladena Stojanovića 4, 78000 Banja Luka, BiH

Ime i adresa proizvođača lijeka

Administrativno sjedište: SLAVIAMED D.O.O. BEOGRAD ,
Bulevar oslobođenja 97, Beograd-Voždovac, Republika Srbija;

Proizvođač gotovog lijeka: SLAVIAMED D.O.O. ,
Rumska malta b.b., Sremska Mitrovica, Republika Srbija;

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

DIUNORM, 25 mg, tableta: 04-07.3-2-8717/21 od 04.04.2022. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04/2022

Odobreno
ALMBIH
4.4.2022.