

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Hemopres[®], 50 mg/5 mg, tablete

INN: hidrohloriazid/amilorid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži:

hidrohloriazid 50 mg

amilorid-hidrohlorid 5 mg

(u obliku amilorid-hidrohlorid dihidrata)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; *FDC Yellow N°6 E110 C.I. 15985*.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, blago bikonveksne, svetlonarandžaste tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Hemopres predstavlja kombinaciju hidrohloriazida, diuretika koji deluje antihipertenzivno i amilorida, diuretika koji štedi kalijum.

Lek Hemopres je namenjen lečenju hipertenzije, kongestivne srčane insuficijencije, ciroze jetre udružene sa pojavom ascitesa i edema. U lečenju hipertenzije, lek Hemopres se može primeniti sam, ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima.

Lek Hemopres je namenjen terapiji pacijenata kod kojih je gubitak kalijuma suspektan ili je moguć. Prisustvo amilorid-hidrohlorida smanjuje na najmanju moguću meru verovatnoću gubitka kalijuma usled intenzivne diureze tokom dugotrajne terapije održavanja. Zbog toga je ova kombinacija posebno pogodna u terapiji onih stanja gde je posebno važno održati ravnotežu kalijuma.

4.2. Doziranje i način primene

Hipertenzija:

početna dnevna doza iznosi ½ tablete leka Hemopres.

Ukoliko je neophodno doza se može i povećati (1 tableta dnevno), i dati kao pojedinačna ili podeljena doza.

Kongestivna srčana insuficijencija:

početna dnevna doza iznosi ½ tablete leka Hemopres.

Doza se može povećavati, u zavisnosti od kliničkog odgovora, do maksimalno 2 tablete dnevno. Optimalno doziranje se određuje prema diurezi i koncentraciji kalijuma u plazmi. Kada se postigne optimalna diureza, doza se može i redukovati. Terapija održavanja može biti intermitentna.

Ciroza jetre sa ascitesom:

terapija se započinje manjim dozama. Pojedinačna dnevna doza od 1 tablete se može postepeno povećavati dok se ne postigne adekvatna diureza. Dnevna doza ne treba da bude veća od 2 tablete. Doze održavanja su obično manje od doza za iniciranje diureze; zbog čega se savetuje redukcija doza kada se telesna masa pacijenta stabilizuje. Postepeno smanjenje telesne mase se posebno savetuje kod pacijenata sa cirozom, kako bi se sprečila pojava nepredviđenih reakcija pri primeni diuretske terapije.

Pedijatrijska populacija: primena leka Hemopres se ne preporučuje kod dece mlađe od 18 godina, s obzirom na to da ne postoje adekvatne studije efikasnosti i bezbednosti u ovoj populaciji (videti odeljak 4.3).

Primena kod starijih osoba: preporučuje se poseban oprez pri primeni leka, s obzirom na to da su starije osobe posebno osetljive na poremećaj ravnoteže elektrolita; doziranje se mora pažljivo prilagoditi funkciji bubrega i kliničkom odgovoru.

Način primene: oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance, druge lekove derivate sulfonamida ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Hiperkalemija (K^+ u plazmi više od 5,5 mmol/L);
- istovremena primena drugih diuretika koji štede kalijum, sredstava za nadoknadu kalijuma kao i konzumiranje hrane koja je bogata kalijumom (izuzev u teškim i/ili refraktornim slučajevima hipokalemije uz strogi nadzor);
- istovremena primena sa spironolaktonom ili triamterenom;
- anurija;
- akutna bubrežna insuficijencija;
- teška progresivna bolest bubrega,
- teška insuficijencija jetre;
- prekomatozno stanje usled ciroze jetre;
- Adisonova bolest;
- hiperkalcemija;
- istovremena primena litijuma;
- dijabetesna nefropatija;
- povišena koncentracija uree u krvi (više od 10 mmol/L);
- dijabetes melitus;
- povećane vrednosti kreatinina u serumu (više od 130 mikromola/L) kod pacijenata kod kojih se koncentracije elektrolita u serumu i uree u krvi ne mogu pratiti često i pažljivo.

Primena leka Hemopres se ne preporučuje kod dece mlađe od 18 godina, s obzirom na to da bezbednost primene u ovoj populaciji nije utvrđena.

Za primenu leka Hemopres tokom trudnoće i dojenja, videti odeljak 4.6.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hiperkalemija – može se javiti kod pacijenata koji su lečeni amilorid-hidrohloridom, ili u kombinaciji sa drugim diureticima, a posebno kod starijih ili kod hospitalizovanih pacijenata sa cirozom jetre ili kongestivnom srčanom insuficijencijom sa bubrežnim oboljenjem, kod teško obolelih pacijenata ili onih koji su prethodno bili na intenzivnoj terapiji diureticima. Stanje ovih pacijenata je potrebno pažljivo pratiti u pogledu kliničkih, laboratorijskih i EKG znakova hiperkalemije (nije uvek udruženo sa promenama na EKG-u).

Ne preporučuje se istovremena primena sredstava za nadoknadu kalijuma i/ili konzumiranje hrane bogate kalijumom, osim pod strogim nadzorom, u teškim i/ili refraktornim slučajevima hipokalemije.

Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom u ovoj grupi pacijenata.

Lečenje hiperkalemije: ukoliko se javi hiperkalemija, terapiju treba odmah obustaviti i, ukoliko je neophodno, preduzeti aktivne mere kako bi se vrednosti kalijuma u plazmi redukovale na uobičajene vrednosti.

Poremećaj funkcije bubrega: preporučuje se praćenje funkcije bubrega s obzirom na to da primena leka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može dovesti do naglog razvoja hiperkalemije. Tiazidni diuretici nisu efikasni kada je vrednost klirensa kreatinina manja od 30 mL/min.

Poremećaj ravnoteže elektrolita: iako se primenom leka smanjuje mogućnost nastanka poremećaja ravnoteže elektrolita preporučuje se pažljivo praćenje zbog eventualne pojave znakova poremećaja ravnoteže tečnosti i elektrolita kao što su: hiponatremija, hipohloremijska alkalozna, hipokalemija i hipomagnezija. Posebno je važno uraditi biohemijske analize seruma i urina kod pacijenata koji povraćaju ili parenteralno dobijaju tečnost. Upozoravajući znaci i simptomi poremećaja ravnoteže elektrolita i tečnosti su: suva usta, slabost, letargija, pospanost, nemir, konvulzije, konfuzija, bolovi i grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina i povraćanje.

Može se javiti hipokalemija, posebno usled nagle diureze, dugotrajne terapije ili teške ciroze jetre. Hipokalemija može dovesti do pojačane osetljivosti srca na toksične efekte digitalisa (npr. pojačana iritabilnost komora).

Hiponatremija indukovana diureticima je obično blaga i asimptomatska. Kod malog broja pacijenata može postati teška i simptomatska i zahtevati odgovarajuću terapiju.

Tiazidi mogu smanjiti urinarnu ekskreciju kalcijuma i time blago i prolazno povećati koncentraciju kalcijuma u serumu, čak i u odsustvu nekog poremećaja metabolizma kalcijuma. U tom slučaju se terapija odmah obustavlja (i pre nego što se urade testovi funkcije paratiroidnih žlezda).

Azotemija: hidrohloriazid može precipitirati ili pojačati pojavu azotemije. Kumulativni efekti leka se mogu javiti kod pacijenata sa poremećajem bubrežne funkcije. Ukoliko tokom terapije bubrežnog oboljenja, dođe do pojačanja azotemije ili oligurije, terapija se odmah obustavlja.

Oboljenja jetre: tiazidne diuretike treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre ili progresivnom bolešću jetre (videti odeljak 4.3), s obzirom na to da mali poremećaj ravnoteže elektrolita i tečnosti može dovesti do hepatičke kome.

Akutna respiratorna toksičnost: nakon uzimanja hidrohloriazida prijavljeni su veoma retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS). Plućni edem se obično razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primene hidrohloriazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, povećanu telesnu temperaturu, pogoršanje funkcije pluća i hipotenziju. Ukoliko se sumnja na ARDS, treba obustaviti primenu leka Hemopres i započeti odgovarajuću terapiju. Hidrohloriazid se ne sme propisivati pacijentima koji su ranije imali ARDS nakon primene hidrohloriazida.

Metabolički poremećaji: kod nekih pacijenata koji primaju tiazidne diuretike može doći do pojave hiperurikemije ili pojave ili pogoršanja kliničke slike gihta. Tiazidi mogu uticati na toleranciju glukoze. Dijabetes melitus se može ispoljiti ili pogoršati tokom terapije lekom Hemopres (videti odeljak 4.3). Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika, uključujući insulin.

Tiazidni diuretici mogu dovesti i do povišenja vrednosti holesterola i triglicerida.

U cilju smanjenja rizika od pojave hiperkalemije kod dijabetičara ili pri sumnji na postojanje dijabetesa, preporučuje se kontrola funkcije bubrega pre započinjanja terapije ovim lekom. Terapija lekom Hemopres se obustavlja najmanje 3 dana pre izvođenja testa na toleranciju glukoze.

Terapiju lekovima koji štede kalijum potrebno je započeti uz poseban oprez kod teško obolelih pacijenata kod kojih se može razviti metabolička ili respiratorna acidoza, npr. kod pacijenata sa srčanim i plućnim bolestima ili neadekvatno kontrolisanim dijabetesom.

Promene acido-bazne ravnoteže menjaju odnos ekstracelularnog/intracelularnog kalijuma i razvoj acidoze može biti udružen sa naglim povećanjem koncentracije kalijuma u plazmi.

Reakcije preosetljivosti: prijavljeni su slučajevi aktivacije ili pogoršanja sistemskog eritemskog lupusa kod pacijenata koji su primali tiazidne diuretike.

Poremećaji oka – efuzija horioidee, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla: lekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju, koja može dovesti do efuzije horioidee sa defektima u vidnom polju, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida i bola u oku i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do nekoliko nedelja od početka terapije. Nelečeni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Osnovna terapija je obustava primene leka što je pre moguće. Može se ukazati potreba za brzom medikamentoznom ili hirurškom terapijom ukoliko se intraokularni pritisak ne stavi pod kontrolu. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu da uključe alergijsku reakciju na sulfonamide i peniciline u anamnezi.

Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabeležen je u dve 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 savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, 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 primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da koriste ovaj lek.

Lek sadrži boju FDC Yellow E 110 koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Litijum

Ne preporučuje se istovremena primena litijuma sa diureticima. Diuretici smanjuju renalni klirens litijuma i povećavaju rizik od toksičnosti litijuma. Konsultovati informacije o leku za litijum pre istovremene primene.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) može dovesti do smanjenja diuretskog, natriuretskog i antihipertenzivnog dejstva diuretika.

Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega (npr. stariji pacijenti ili pacijenti koji su izgubili tečnost, uključujući one na diuretskoj terapiji) koji su na terapiji nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, istovremena primena antagonista receptora angiotenzina II ili ACE inhibitora može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju. Ovi efekti su obično reverzibilni. Prema tome, ove kombinacije treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega.

Istovremena primena NSAIL i lekova koji štede kalijum, kao što je amilorid-hidrohlorid, može dovesti do pojave hiperkalemije, posebno kod starijih pacijenata. Prema tome, u ovim slučajevima se preporučuje pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Amilorid-hidrohlorid

Rizik od pojave hiperkalemije se povećava pri istovremenoj primeni amilorid-hidrohlorida sa ACE inhibitorima, antagonistima receptora angiotenzina II, trilostanom, ciklosporinom ili takrolimusom. Prema tome, ukoliko je indikovana istovremena primena ovih lekova usled hipokalemije, potrebno je redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Hidrohlortiazid

Pri istovremenoj primeni sledećih lekova, može doći do interakcije sa tiazidnim diureticima:

Alkohol, barbiturati i narkotici – istovremena primena može potencirati pojavu ortostatske hipotenzije.

Oralni i parenteralni antidijabetici – potrebno je prilagoditi doziranje; lek Hemopres može sinergistički delovati sa hlorpropamidom i povećati rizik od pojave hiponatremije.

Ostali antihipertenzivi – aditivni efekat pri istovremenoj primeni. Dozu antihipertenzivnih lekova, posebno adrenergičkih blokatora, po potrebi smanjiti kad se u terapiju uvede Hemopres. Pre započinjanja terapije ACE inhibitorom diuretska terapija se obustavlja 2 - 3 dana pre, kako bi se sprečila pojava hipotenzije pri prvoj dozi.

Holestiramin i holestipol - pri istovremenoj primeni dolazi do smanjene resorpcije hidrohlortiazida. Pri istovremenoj primeni sa hidrohlortiazidom, holestiramin smanjuje njegovu resorpciju za 85%, a holestipol za 43%, dok je resorpcija hidrohlortiazida smanjena za 30-35% kada se holestiramin primeni 4 sata nakon uzimanja hidrohlortiazida.

Kortikosteroidi, ACTH - pri istovremenoj primeni može doći do pojačanog gubitka elektrolita; naročito do pojave hipokalemije.

Vazopresorni amini, kao što je adrenalin - ukoliko se primenjuju istovremeno sa diureticima, moguća je smanjena osetljivost arterija na noradrenalin i adrenalin, ali ova reakcija ne bi trebalo da utiče na njihovu terapijsku efikasnost.

Nedepolarišući mišićni relaksansi (kao npr. tubokurarin) - pri istovremenoj primeni može doći do pojačanja efekta odnosno pojačane relaksacije mišića.

Laboratorijski testovi

S obzirom na to da tiazidi utiču na metabolizam kalcijuma, lek Hemopres može uticati na testove za određivanje paratireoidne funkcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Diuretici

Rutinska primena diuretika kod trudnica sa ili bez blagog edema se ne preporučuje, jer može doći do pojave hipovolemije, povećane viskoznosti krvi i smanjene placentne perfuzije. Nema dokaza da diuretici sprečavaju pojavu toksemije u trudnoći, i zato ih ne treba koristiti u te svrhe.

Hidrohlortiazid

Postoji malo iskustva o primeni hidrohlortiazida tokom trudnoće, naročito u toku prvog trimestra. Nema dovoljno pretkliničkih podataka iz istraživanja sprovedenih na životinjama. Hidrohlortiazid prolazi kroz placentu, a na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva, može se zaključiti da njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može ugroziti fetoplacentalnu cirkulaciju i na taj način dovesti do neželjenih efekata kod fetusa ili neonatusa. Oni se mogu ispoljiti u vidu žutice, poremećaja elektrolitne ravnoteže, depresije koštane srži i trombocitopenije.

Hidrohlortiazid ne bi trebalo primenjivati u terapiji gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije, zbog rizika od nastanka smanjenog volumena tečnosti u plazmi i placentalne hipoperfuzije, a bez korisnog efekta na tok bolesti.

Hidrohlortiazid ne bi trebalo primenjivati za terapiju esencijalne hipertenzije kod trudnica osim u retkim situacijama kada se ne može primeniti druga adekvatna terapija.

Dojenje

Upotreba leka Hemopres se ne preporučuje u toku dojenja.

Iako nije poznato da li se amilorid-hidrohlortiazid izlučuje u mleko, male količine hidrohlortiazida se ipak mogu naći u majčinom mleku. Primenjeni u velikim dozama, tiazidi mogu izazvati ekstenzivnu diurezu što može uticati na smanjenu produkciju mleka. Ukoliko je ova kombinacija neophodna, treba primeniti što manju dozu leka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ne tako često, pacijenti mogu osetiti slabost, umor, stupor i vrtoglavicu.

Ukoliko se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, pacijente treba savetovati da ne upravljaju vozilom i rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva rangirana prema sistemima organa i učestalosti javljanja mogu biti: veoma česta (>1/10), česta: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, povremena: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, retka: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$, veoma retka $< 1/10000$, nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Prijavljena neželjena dejstva su generalno udružena sa diurezom, tiazidnom terapijom ili sa postojećim oboljenjem. Nije primećeno povećanje neželjenih efekata u odnosu na pojedinačne komponente leka.

Sledeći neželjeni efekti su prijavljeni tokom primene kombinacije hidrohlortiazid/amilorid:

Poremećaji opšteg stanja: anafilaktičke reakcije, glavobolja*, slabost*, umor, malaksalost, bol u grudima, bol u leđima, sinkopa.

Kardiološki poremećaji: aritmije, tahikardija, toksičnost digitalisom, ortostatska hipotenzija, angina pektoris.

Gastrointestinalni poremećaji: anoreksija*, mučnina*, povraćanje, dijareja, opstipacija, abdominalni bol, krvarenje u gastrointestinalnom traktu, promene u apetitu, osećaj punoće u stomaku, flatulencija, žed, štucanje.

Metabolički poremećaji: hiperkalemija (K^+ iznad 5,5 mmol/L), poremećaj elektrolita, hiponatremija (videti odeljak 4.4 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*), giht, dehidracija, simptomatska hiponatremija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: osip*, svrab, crvenilo, dijaforeza.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: bol u nogama, grčevi u mišićima, bol u zglobovima.

Poremećaji nervnog sistema: vrtoglavica*, vertigo, parestezije, stupor.

Psihijatrijski poremećaji: nesanica, nervoza, konfuzija, depresija, pospanost.

Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji: dispneja.

Poremećaji čula: poremećaj ukusa, poremećaj vida, nazalna kongestija.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema: impotencija, dizurija, noćno mokrenje, inkontinencija urina, renalna disfunkcija uključujući i renalnu insuficijenciju.

*Neželjena dejstva koja su najčešće prijavljena tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja sa kombinacijom hidrohloritiazid/amilorid.

Mogu se javiti i sledeća neželjena dejstva, koja su prijavljena pri terapiji pojedinačnim supstancama leka:

Amilorid

Poremećaji opšteg stanja: bol u vratu i ramenu, bol u ekstremitetima.

Gastrointestinalni poremećaji: poremećaj funkcije jetre, aktivacija prethodnog (verovatno postojećeg) peptičkog ulkusa, dispepsija, žutica.

Koža i potkožno tkivo: suva usta, alopecija.

Poremećaji nervnog sistema: tremor, encefalopatija.

Poremećaji krvi i limfnog sistema: aplastična anemija, neutropenija.

Kardiološki poremećaji: jedan pacijent sa parcijalnim srčanim blokom je razvio kompletan srčani blok, palpitacije.

Psijatrijski poremećaji: smanjenje libida, somnolencija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: kašalj.

Poremećaj čula: tinitus, povišeni intraokularni pritisak.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema: poliurija, spazam mokraćne bešike, povećana učestalost mokrenja.

Hidrohloritiazid

Poremećaj opšteg stanja: groznica (povišena telesna temperatura).

Poremećaji kardiovaskularnog sistema: nekrotizujućii angiitis (vaskulitis, kutani vaskulitis)

Gastrointestinalni poremećaji: žutica (intrahepatička holestatska žutica), pankreatitis, grčevi i iritacija želuca.

Endokrini/metabolički poremećaji: glikozurija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalemija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: fotosenzitivnost, sijaladenitis, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza.

Hematološki poremećaji: agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, purpura, trombocitopenija.

Psijatrijski poremećaji: nemir.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema: intersticijalni nefritis.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: respiratorni poremećaj (uključujući pneumonitis i plućni edem), akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (veoma retko) (videti odeljak 4.4).

Poremećaji oka: prolazno zamagljen vid, ksantopsija (povremeno), efuzija horoidee, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla (nepoznate učestalosti).

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

Nepoznate učestalosti: nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom).

Opis odabranih neželjenih reakcija

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema posebnih podataka o predoziranju kombinacijom hidrohlorotiazid/amilorid. Specifični antidot ne postoji, a nema podataka o tome da li bi se lek mogao ukloniti iz organizma dijalizom.

Terapija je simptomatska i suportivna. Obustavlja se primena leka i pacijent se stavlja pod strogi nadzor. Preporučuje se izazivanje povraćanja i/ili gastična lavaža. Uobičajeni znaci i simptomi koji su registrovani pri predoziranju amilorid-hidrohloridom su dehidracija i poremećaj elektrolitnog statusa. Potrebno je pratiti krvni pritisak i korigovati ga ukoliko je neophodno. Ukoliko se javi hiperkalemija, potrebno je preduzeti aktivne mere kako bi se smanjila koncentracija kalijuma u plazmi.

Povećan gubitak elektrolita (hipokalemija, hipohloremija i hiponatremija) i dehidracija su najčešći znaci i simptomi koji se mogu javiti prilikom predoziranja hidrohlorotiazidom. Ukoliko se istovremeno primenjuje i digitalis, hipokalemija može potencirati srčane aritmije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Diuretici. Tiazidni diuretici i diuretici koji štede kalijum.

ATC šifra: C03EA01

Aktivne supstance leka Hemopres su hidrohlorotiazid i amilorid.

Hidrohlorotiazid je tiazidni diuretik koji deluje antihipertenzivno. Deluje tako što sprečava renalnu tubularnu reapsorpciju jona natrijuma i hlorida, koji se na taj način pojačano izlučuju zajedno sa pratećom količinom vode. U isto vreme dolazi do pojačane eliminacije kalijuma.

Amilorid-hidrohlorid je diuretik koji štedi kalijum. Takođe, dovodi do ekskrecije natrijuma i hlorida, ali smanjuje ekskreciju kalijuma.

Nemelanomski karcinom kože: na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohloriazida (≥ 50000 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. Primećena 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 hidrohloriazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *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 hidrohloriazida (~ 25000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu ($\sim 100\ 000$ mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Oko 70% primenjene oralne doze hidrohloriazida se resorbuje. Terminalno poluvreme eliminacije iznosi 5,6 sati do 14,8 sati. Izlučuje se nepromenjen urinom. Prolazi placentnu barijeru i izlučuje se u mleko majke.

Nakon oralne primene, 50% primenjene doze amilorida se resorbuje. Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme se kreće u rasponu od 6 do 9 sati, ali njegovi efekti mogu perzistirati i do 48 sati, nakon pojedinačne doze. Izlučuje se nepromenjen u urinu i fecesu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema značajnih pretkliničkih podataka o bezbednosti leka koji bi se mogli dodati informacijama koje su date u drugim poglavljima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat
Skrob, kukuruzni
FDC Yellow N°6 E110 C.I. 15985
Natrijum-skrobglikolat (tip A)
Povidon K 25
Talk
Magnezijum-stearat
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Polisorbat 80.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC-Alu blister.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 10 tableta (ukupno 40 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb

Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000379328 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.08.2003.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar 2024.