

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nefrix 25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 45,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă rotundă, de culoare albă, marcate pe una din fețe cu litera E.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Edeme de etiologie cardiacă sau renală.

Edeme de etiologie hepatică, adesea în asociere cu diuretice care economisesc potasiul.

Hipertensiune arterială - se asociază obișnuit altor medicamente antihipertensive.

Diabet insipid central și nefrogen.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

Doza uzuală recomandată este de 25 mg hidroclorotiazidă (un comprimat *Nefrix 25 mg*) pe zi.

Pentru tratamentul edemelor, de exemplu în insuficiența cardiacă, doza recomandată este de 25 mg hidroclorotiazidă (un comprimat *Nefrix 25 mg*) de 1 – 2 ori pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută până la cel mult 100 mg hidroclorotiazidă (4 comprimate *Nefrix 25 mg*) pe zi.

Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, doza recomandată este de 12,5 - 25 mg hidroclorotiazidă (1/2 - 1 comprimat *Nefrix 25 mg*) o dată pe zi.

Administrarea se face dimineța și eventual la prânz, la început zilnic, apoi în funcție de situația clinică, câte 3 – 4 zile pe săptămână sau o dată la două zile.

Dozele recomandate în diabetul insipid sunt de 25 – 100 mg hidroclorotiazidă (1 - 4 comprimate *Nefrix 25 mg*) pe zi.

Copii și adolescenți:

Doza uzuală recomandată este de 1 - 2 mg hidroclorotiazidă/kg și zi în una sau două prize.

La copiii cu vârsta sub 5 ani se recomandă administrarea de forme farmaceutice adecvate vârstei.

Pacienți cu insuficiență renală

Nefrix nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). Diureticele de ansă sunt preferate diureticelor tiazidice la această categorie de pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei \geq 30 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nefrix nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. În general, diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar nu este necesară ajustarea dozei la această categorie de pacienți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Mod de administrare

Administrarea se face dimineța și eventual la prânz, la început zilnic, apoi în funcție de situația clinică, câte 3 – 4 zile pe săptămână sau o dată la două zile. Nefrix se înghite cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, alte tiazide, la compuși sulfonamidici sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), anurie.

Insuficiență hepatică severă, coleastăz, ciroză biliară.

Hipokaliemie și hipercalcemie refractare.

Hiponatremie rezistentă la terapie.

Hiperuricemie simptomatică (podagră).

Encefalopatie hepatică.

Copii cu vârsta mai mică de 5 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune – depleție volemică

Hipotensiunea simptomatică poate fi mai frecvent întâlnită la pacienții cu hipovolemie de alte cauze sau depleție de sodiu, secundară unei diete hiposodate, unui tratament diuretic intensiv anterior, unor episoade de diaree sau vărsături. Astfel de modificări trebuie corectate anterior inițierii tratamentului cu Nefrix.

Dezechilibre hidro-electrolitice

Ca și alte saluretice, hidroclorotiazida poate determina dezechilibru lichidian și electrolitic – hipokaliemie, hiponatriemie, alcaloză hipocloremică, hipomagneziemie, hipercalcemie. Manifestările clinice constau în uscăciunea gurii, sete, astenie, somnolență, neliniște, stare confuzivă, hipotonie musculară, mialgii sau crampe musculare, hipotensiune arterială, tahicardie, greață, vărsături, oligurie. Riscul dezechilibrelor hidroelectrolitice face necesar controlul periodic al electroliților plasmatici.

Hipokaliemia este favorizată de tratamentul prelungit și este mai frecventă la pacienții vârstnici și/sau denutriți și/sau tratați polimedicamentos, la pacienții cu ciroză decompensată (ascită, edeme), la coronarieni, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau la cei cu sindrom QT prelungit (congenital sau medicamentos). Hipokaliemia poate determina aritmii și crește riscul aritmogen al glicozidelor cardiace. Tratamentul constă în suplimentarea potasiului sau administrarea de diuretice care economisesc potasiul (spironolactonă, amilorid, triamteren).

Hiponatriemia de diluție impune scăderea aportului de lichide. În caz de hiponatriemie se liberalizează dieta, eventual se suplimentează aportul de sare.

Hipercalcemia marcată în timpul tratamentului cu tiazide poate semnifica un hiperparatiroidism mascat. Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie întrerupt înainte de efectuarea testelor funcționale paratiroidiene.

Disfuncție renală și transplant renal

Utilizarea hidroclorotiazidei la pacienții cu afecțiuni renale severe poate agrava insuficiența renală; dacă se produce o evoluție progresivă a insuficienței renale administrarea hidroclorotiazidei trebuie întreruptă. În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară sau moderată este recomandată prudență la administrare dar nu se recomandă ajustarea dozelor.

În cazul administrării Nefrix la pacienți cu disfuncție renală, este recomandată monitorizarea periodică a nivelului seric al creatininei, acidului uric și potasiului.

Nu există experiență cu hidroclorotiazidă la pacienții cu un transplant renal recent.

De asemenea, administrarea hidroclorotiazidă la pacienții cu funcție renală alterată se poate asocia cu azotemie.

Insuficiență hepatică

Utilizarea hidroclorotiazidei la pacienții cu afectare hepatică poate precipita coma hepatică, de aceea necesită multă prudență.

Efectele metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate înrăutăți toleranța la glucoză. La pacienții diabetici, poate fi necesară modificarea dozelor de antidiabetice, inclusiv a insulinei. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul terapiei cu tiazide.

Tiazidele pot reduce excreția renală a calciului, creșterea tranzitorie și ușoară a calcemiei. Hipercalcemia pronunțată poate fi un semn al hiperparatiroidismului latent. Administrarea tiazidelor trebuie oprită înaintea investigațiilor funcției glandei paratiroide.

Creșterea valorilor colesterolului și trigliceridelor poate fi o urmare a terapiei diuretice cu tiazide.

La anumiți pacienți tratamentul cu tiazide poate provoca hiperuricemie și (sau) declanșarea atacului de gută.

Glaucomul acut secundar cu unghi închis și / sau miopia acută

Hidroclorotiazida este o sulfonamidă. Sulfonamida sau medicamentele derivate de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincrazică, ceea ce poate duce la glaucom acut secundar cu unghi închis și / sau miopie acută. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și apar de obicei la câteva ore - săptămâni de la inițierea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate conduce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai rapid posibil. Tratamentele medicale sau chirurgicale prompte, pot fi luate în considerare în cazul în care presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

Alte efecte

La pacienții tratați cu tiazide pot apărea reacții de hipersensibilitate în cazul pacienților cu alergii sau astm bronșic în antecedentele, dar și în cazul unor pacienți care nu au suferit de aceste afecțiuni. La pacienții tratați cu diuretice tiazidice au fost semnalate agravarea lupusului eritematos sistemic sau activarea acestuia.

Au fost raportate cazuri de fotosensibilizare la administrarea de diuretice tiazidice (vezi pct. 4.8). În cazul apariției unor asemenea reacții în cursul tratamentului cu Nefrix, este recomandată oprirea acestuia. În cazul necesității reluării tratamentului după un asemenea eveniment, este necesară acoperirea pielii expuse la soare cu un factor de protecție la ultraviolete.

Poate influența următoarele determinări de laborator :

- poate reduce nivelele plasmatiche de PBI (iod legat de proteine);
- tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie întrerupt înainte de testele de laborator ale funcției glandei paratiroide;
- poate crește concentrația serică a bilirubinei indirecte;

Nefrix conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sportivii trebuie atenționați că medicamentul poate determina pozitivarea testelor antidopping.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile farmacologice apar între diureticele tiazidice și următoarele substanțe când utilizarea acestora este simultană.

Alcool etilic, barbiturice, opioide: *pot potența hipotensiunea arterială ortostatică.*

Medicamente antidiabetice (insulină sau antidiabetice orale): *tratamentul cu hidroclorotiazidă poate induce hiperglicemie. Este necesară prudență și ajustarea dozelor de antidiabetice.*

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA): risc de hipotensiune arterială brusc apărută și/sau insuficiență renală acută la începutul tratamentului, în caz de depleție hidrosalină preexistentă. Deoarece în hipertensiunea arterială tratamentul prealabil cu diuretice poate determina o depleție hidrosalină, se recomandă fie întreruperea diureticului înaintea tratamentului cu IECA și reintroducerea diureticului ulterior, dacă este necesar, fie administrarea inițială a unor doze mici de IECA și creșterea lor progresivă.

Alte medicamente antihipertensive: creșterea efectului antihipertensiv prin acțiune sinergică.

Rășini colestiraminice și colestipol: *absorbția hidroclorotiazidei este diminuată în prezența rășinilor schimbătoare de ioni*

Aminele presoare (de exemplu: adrenalina): *Efectul aminelor presoare este redus, dar nu în asemenea măsură încât să excludă utilizarea lor.*

Corticosteroizi, tetracosactide: *scăderea efectului antihipertensiv.*

Glicozide cardiace: *hipokaliemia și hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanșarea aritmiei induse de digitalice.*

Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină): *posibil potențarea efectului curarizant.*

Litiu: *scăderea eliminării renale a litiului cu creșterea litemiei și a riscului toxic; în general, asocierea hidroclorotiazidei cu litiu este contraindicată. Dacă asocierea nu poate fi evitată se recomandă monitorizarea litemiei și scăderea dozelor.*

Sultopridă: *risc major de tulburări de ritm ventricular, în special torsada vârfulilor.*

Antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic în doze mari (> 3 g pe zi): *pot determina insuficiență renală acută la pacienții cu risc (vârstnici, deshidratați) prin scăderea filtrării glomerulare; scad efectul diuretic și antihipertensiv al hidroclorotiazidei. Se recomandă hidratarea pacientului și monitorizarea funcției renale în special la începutul tratamentului.*

Medicamentele antigutoase (probenicid, sulfpirazona, alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase deoarece hidroclorotiazida poate crește nivelul seric de acid uric. Poată fi necesară creșterea dozelor de probenecid și sulfpirazona. Administrarea concomitentă a tiazidelor poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Agenții anticolinergici (de exemplu: atropina, biperiden)

Datorită scăderii motilității gastro-intestinale și vitezei de golire a stomacului, biodisponibilitatea diureticelor tiazidice crește.

Citostaticele (de exemplu : ciclofosfamida, methotrexat)

Tiazidele reduc eliminarea renală a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

Salicilații:

În caz unei doze mari de salicilați, hidroclorotiazida poate crește efectul toxic al salicilaților asupra sistemului nervos central.

Metildopa:

În cazuri izolate, a fost raportată anemie hemolitică atunci când Hidroclorotiazida și Metildopa au fost administrate concomitent.

Ciclosporina:

Utilizarea concomitentă a Hidroclorotiazidei cu Ciclosporina poate conduce la hiperuricemie și crește riscul de complicații de tip gută.

Medicamente care influențează concentrația plasmatică a potasiului

Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei și examinarea ECG-ului, în cazul în care hidroclorotiazida este administrată cu medicamente care determină tulburări ale kaliemiei (de exemplu, glicozide digitale și antiaritmice) și cu următoarele medicamente care pot determina torsada vârfurilor, deoarece hipokaliemia este un factor care contribuie la apariția torsadei vârfurilor:

- Antiaritmice din clasa Ia (ex : chinidină, hidrochinidină, disopiramidă);
- Antiaritmice din clasa III (ex : amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă);
- Unele medicamente antipsihotice (ex : tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultopridă, amisulpride, tiapride, pimozidă, haloperidol, droperidol);
- Alte medicamente (ex : bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină IV, halophantrine, mizolastină, pentamidină, terfenadine, vincamină IV).

Sărurile de calciu :

Diureticele tiazidice pot crește nivelul de calciu seric datorită excreției reduse. În cazul în care prescrierea de suplimente de calciu este necesară, nivelul calciului seric trebuie monitorizat iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător.

Interacțiunile dintre Tiazide și testele de laborator :

Datorită efectelor lor asupra metabolismului calciului, tiazidele pot interfera cu rezultatele funcțiilor glandei paratiroide .

Carbamazepina:

Datorită riscului de hiponatremie simptomatică, monitorizare clinică și biologică este necesară.

Amfotericina B (parenteral), corticosteroizi, ACTH și laxative stimulante:

Hidroclorotiazida crește dezechilibru electrolitic, în special hipokaliemia.

Amantadină: *hidroclorotiazida scade eliminarea amantadinei, crescându-i toxicitatea.*

Anticoagulante cumarinice: *hidroclorotiazida poate determina scăderea efectului anticoagulant.*

Substanțe iodate de contrast: *în caz de deshidratare, risc crescut de insuficiență renală acută. Se recomandă hidratarea pacientului înaintea administrării substanțelor iodate de contrast.*

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există o experiență limitată cu privire la administrarea hidroclorotiazidă pe durata sarcinii și mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale nu sunt suficiente. Hidroclorotiazida traversează placenta. Având în vedere mecanismul farmacologic de acțiune, utilizarea hidroclorotiazidă în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară și poate genera efecte fetale și neonatale precum: icter, tulburări ale echilibrului electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemelor gestaționale, hipertensiuni gestaționale sau preeclampsiei datorită riscului de scădere a volumului plasmatic și de hipoperfuzie placentară, fără beneficii pentru evoluția bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie folosită pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, cu excepția situațiilor rare când nu poate fi utilizat un alt tratament.

Hidroclorotiazida nu va fi folosită în timpul primului trimestru de sarcină. Utilizarea unui tratament alternativ acceptabil va fi evaluată înaintea planificării unei sarcini.

Alăptarea

Hidroclorotiazida se excretă în cantități mici în laptele matern. Tiazidele administrate în doze mari pot cauza diureză excesivă și pot produce oprirea secreției lactate. Utilizarea Nefrix în timpul alăptării nu este recomandată. În cazul în care este absolut necesară administrarea de Nefrix în timpul alăptării dozele vor fi menținute la un nivel minim.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nefrix 25 mg nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar pacienții trebuie atenționați că în timpul tratamentului pot să apară amețeli, tulburări de vedere sau sindrom confuzional.

4.8 Reacții adverse

Clasificarea MedRA		
<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Tulburări hidroelectrolitice (inclusiv hipopotasemie, hipomagneziemie, hiponatriemie – vezi pct. 4.4), hipercalcemie, hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșterea nivelului de colesterol și trigliceride
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Aritmii cardiace și hipotensiune ortostatică
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Foarte rare:	Anemie aplastică, supresie medulară, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Vertij, paretezii, cefalee fotofobică, convulsii, agitație
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Cu frecvență necunoscută :	Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Vedere încețoșată tranzitorie, durere acut instalată a ochilor, xantopsie, glaucom acut secundar cu unghi închis și / sau miopie acută

<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Stres respirator (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Uscăciunea gurii, senzație de sete, greață, vărsături, pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialoadenită
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Nefrită interstițială, insuficiență renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Reacții anafilactoide, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, reacții de tip lupus eritematos cutanat, reactivarea lupusului cutanat, reacții de fotosensibilizare, purpură, erupții cutanate tranzitorii, urticarie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Slăbiciune musculară, spasme musculare și dureri
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Hipotensiune ortostatică, angeită necrozantă (vasculită, vasculită cutanată)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Febră, epuizare
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Icter secundar colestazei intrahepatice, colecistită, pancreatită
<i>Tulburări metabolice și nutriționale</i>	Cu frecvență necunoscută:	<ul style="list-style-type: none"> - Alcaloză hipocloremică, ce poate induce encefalopatie hepatică și comă hepatică; - Hiperuricemia poate provoca atacuri de gută la pacienții fără astfel de simptome în antecedente; - Afectarea toleranței la glucoză, care poate cauza manifestarea unui diabet latent; - Anorexie;
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Cu frecvență necunoscută:	Disfuncții sexuale
<i>Tulburări psihiatrice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	Depresie, tulburări de somn, confuzie, letargie, nervozitate, tulburări de personalitate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele care apar sunt rezultatul pierderilor semnificative de fluide și electroliți :

simptome cardiovasculare : tahicardie, hipotensiune, șoc;

simptome neurologice : slăbiciune, confuzie, amețeală, spasme musculare, parestezie, epuizare, tulburări de conștiență;

simptome gastro-intestinale: greață, vărsături, senzație de sete;

simptome renale și ale tractului urinar : poliurie, oligurie, sau anurie;

deviații ale determinărilor de laborator : hipokaliemie, hiponatremie, hipocloremie, alcaloză.

Tratament

Nu există un antidot specific. Măsurile terapeutice recomandate sunt inducerea de vărsături și/sau lavajul gastric pentru eliminarea substanței din stomac și administrarea de cărbune activ pentru reducerea absorbției. În cazul hipotensiunii și șocului se administrează lichide și electroliți (potasiu, sodiu, magneziu) realizându-se substituția. Controlul echilibrului hidro-electrolitic și al funcției renale este necesar până la normalizarea funcțiilor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diuretice cu efect moderat, tiazide, codul ATC: C03AA03.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic cu acțiune de intensitate moderată. Efectul apare după aproximativ o oră de la administrarea orală și se menține 8 - 12 ore. Hidroclorotiazida determină eliminarea unei urini hiperosmolare, conținând cantități crescute de ioni de natriu, clor, potasiu și magneziu, dar relativ mici de calciu. La doze mari, urina devine alcalină.

Efectul diuretic se datorește inhibării mecanismului co-transportor responsabil de reabsorbția ionilor de sodiu și clor la nivelul tubului contort distal din componența nefronului.

Hidroclorotiazida are efect antihipertensiv de intensitate moderată. De asemenea, combate retenția hidrosalină secundară produsă de alte medicamente antihipertensive. Scăderea tensiunii arteriale este atribuită unei acțiuni vasodilatatoare directe și efectului diuretic.

Hidroclorotiazida este eficace în cazuri selecționate de diabet insipid nefrogen, acționând prin concentrarea urinei și împiedicarea procesului de diluție excesivă a acesteia, determinat de insuficiența secreției de vasopresină sau de răspunsul slab al rinichiului la hormon.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Hidroclorotiazida se absoarbe repede din intestin. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 58%. Se distribuie uniform în spațiul extracelular. Volumul de distribuție este de 0,83 l/kg. Se elimină urinar sub formă neschimbată în proporție de peste 95%. Clearance-ul renal este de 4,9 ml/min și kg, iar timpul de înjumătățire plasmatică este de 2,5 ore (mai mare în insuficiența cardiacă și cea renală).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice efectuate la șoarece și șobolan nu au evidențiat efecte carcinogene pentru hidroclorotiazidă, cu excepția unui efect hepatocarcinogen discutabil la șoarecii masculi. Hidroclorotiazida nu este genotoxică. Nu afectează fertilitatea la șoarece și șobolan.

Nu există studii clinice adecvate asupra carcinogenității și mutagenității la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat,
Amidon de porumb,
Povidonă K 30,
Acid stearic.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 25 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Zentiva S.A.,
B-dul Theodor Pallady nr. 50,
Sector 3, 032266 București, România
Tel: +4 021.304.7597
e-mail: zentivaro@zentiva.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11406/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .