

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydrex semi 25 mg tabletti

Hydrex 50 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg tai 50 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 25 mg tabletti sisältää 62,7 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi 50 mg tabletti sisältää 125,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Semi 25 mg tabletti: Valkoinen, tasainen ja viistoreunainen, jakourteellinen, päällystämätön tabletti.

Halkaisija 7 mm.

50 mg tabletti: Valkoinen, tasainen ja viistoreunainen, jakourteellinen, päällystämätön tabletti.

Halkaisija 9 mm, koodi ORN 224.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Sydämen vajaatoiminnan, munuaissairauksien ja maksasairauksien aiheuttama turvotus
- Premenstruaalinen ja steroidihoitoon liittyvä turvotustaipumus
- Diabetes insipidus
- Hypertensio

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio: Aloitusannos 12,5 mg–25 mg/vrk ja ylläpitoannos 12,5 mg–100 mg/vrk.

Sydämen vajaatoiminta ja turvotukset: Aloitusannos 25–50 mg/vrk ja ylläpitoannos 25–100 mg/vrk.

Yli 100 mg/vrk annoksista ei ole vastaavaa hyötyä, vaan tarvittaessa tulee siirtyä furosemidin käyttöön.

4.3 Vasta-aiheet

- Hypokalemia
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- Yliherkkyys tiatsideille tai sulfonamidiryhmän mikrobilääkkeet ja

diabeteksen hoitoon käytettävät sulfonyyliureat) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tiatsididiureetteja tulee käyttää varovasti potilailla, joilla on häiriöitä neste- tai elektrolyyttitasapainossa tai joilla on lisääntynyt taipumus häiriöihin, kuten vanhukset. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on voimakas turvotus, tiatsidit voivat aiheuttaa hyponatremian. Maksakirroosia sairastavat potilaat ovat herkistyneet hypokalemialle. Tiatsidit vähentävät kalsiumin eritystä munuaisten kautta, joten niitä ei tule käyttää jos potilaalla on hyperkalsemia.

Tiatsideja ei tulisi käyttää Addisonin taudissa.

Tiatsidit voivat pahentaa kihtiä, aiheuttaa hyperglykemiaa ja aiheuttaa tai pahentaa sokeritautia. Sokeritautilääkkeitä käyttävien potilaiden verensokeria tulisi seurata tiatsididiureettihoidon aloittamisen yhteydessä, sillä tarvittava annos veren sokeria alentavaa lääkettä saattaa muuttua.

SLE-tauti voi pahentua tiatsidien vaikutuksesta.

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma:

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita, jotka tyypillisesti ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkehoidon aloittamisesta, ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on keskeyttää hydroklooritiatsidihoito mahdollisimman nopeasti. Pikaista lääkettä tai leikkaustoimenpiteitä voidaan harkita, jos silmänsisäinen paine pysyy hallitsemattomana. Akuutin ahdaskulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Hydrex-tabletit sisältävät laktoosia (monohydraattina, ks. kohta 2). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monet hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista johtuvat sen vaikutuksista neste- ja elektrolyyttitasapainoon.

Hypokalemia voi lisätä digoksiinin toksisuutta ja herkistää sydämen QT-aikaa pidentävien lääkkeiden aiheuttamille rytmihäiriöille.

Tiatsidien aiheuttamaa hypokalemiaa voivat pahentaa kortikosteroidit, kortikotropiini, salbutamoli ja muut beeta₂-reseptorin agonistit, karbenoksoloni, amfoterisiini B ja reboksetiini.

Yhteiskäytössä trimetopriimin tai karbamatsepiinin kanssa on kuvattu hyponatremiaa.

Tiatsididiureetit lisäävät muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta. Posturaalinen hypotensio saattaa voimistua käytettäessä tiatsideja yhdessä alkoholin, barbituraattien tai opioidien kanssa. Verenpainetta alentava vaikutus saattaa kumoutua yhteiskäytössä nestettä retentoivien lääkkeiden kanssa (kortikosteroidit, tulehduskipulääkkeet, karbenoksoloni).

Litiumin, allopurinolin ja tetrasykliinien toksisuus saattaa lisääntyä tiatsidien vaikutuksesta.

Hydroklooritiatsidi saattaa tehostaa lihasrelaksanttien vaikutusta.

Kolestipoli ja kolestyramiini vähentävät tiatsidien imeytymistä.

Kalsiumsuolojen tai D-vitamiinin runsas käyttö yhdessä tiatsidien kanssa on johtanut maitoalkalioireyhtymään.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriötä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman, että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Hydroklooritiatsidin käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos hydroklooritiatsidia käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hydrex-valmisteiden käyttö voi hoidon alussa heikentää potilaan suorituskykyä. Potilaan reagointi lääkevaikutukselle tulee olla tiedossa ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä vaativaa työtä. Hyvän hoitotasapainon vallitessa hydroklooritiatsidin ei tiedetä heikentävän suorituskykyä liikenteessä tai työssä.

4.8 Haittavaikutukset

Hydrex aiheuttaa annoksesta riippuvaisen kaliumin erityksen lisääntymisen ja seerumin uraattipitoisuuden nousun. Haittavaikutuksia voidaan välttää käyttämällä hoidossa pienintä

mahdollista tehoavaa annosta.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos			Leukopenia, agranulosytoosi, trombositopenia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia	
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia	
Aineenvaihdun- ja ravitsemus	Hypokalemia, hyperurikemia, hyperglykemia, hyperlipidemia suurten annosten yhteydessä	Hypomagnesemia, hyponatremia, hyperkalsemia, hypokloreeminen alkaloosi, hypofosfatemia, ruokahaluttomuus		
Psykkiset häiriöt			Unihäiriöt, masennus	
Hermosto	Huimaus, päänsärky		Parestesiat	
Silmät			Näköhäiriöt	Suonikalvon effuusio, ahdaskulma-glaukooman akutisoituminen
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt		
Verisuonisto		Posturaalinen hypotensio	Vaskuliitit	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Allerginen pneumoniitti, keuhkoeedeema	
Ruoansulatus-elimistö		Oksentelu, pahoinvointi, koliikki, ripuli, ummetus	Pankreatiitti	
Maksa ja sappi			Hepatiitti, intrahepaattinen sappistaasi	
Iho ja ihonalainen kudos		Ekseema, nokkosrokko, herkistyminen valolle	Purpura, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Ihon <i>lupus erythematosus</i>
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta,	

			intestitielli nefriitti	
Sukupuolielimet ja rinnat			Impotenssi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous, väsymys		Kuume	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tiatsididiureettien annos-vastekäyrä on loiva, joten tiatsidien hengenvaarallinen yliannostus on harvinaista. Yksittäisiä kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Hoito on oireitten ja löydösten mukainen. Dialyysistä saattaa olla hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tiatsidit, ATC-koodi: C03AA03.

Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureetteihin. Se eritetään aktiivisesti primaarivirtsaan. Se estää distaalaisessa munuaistubuluksessa natriumin ja kloridin yhteiskuljetusta primaarivirtsasta. Ennen tätä noin 90 % natriumista on imeytynyt takaisin. Natriumin takaisinimeytymisestä hydroklooritiatsidi voi siis estää noin 10 %. Sen todennäköisin vaikutusmekanismi on Na⁺:n ja Cl⁻:n kuljetusmolekyylin suora salpaus. Kyseessä voi myös olla fosfodiesteriäasin esto, munuaissolujen oksidatiivisen fosforylaation esto tai prostaglandiinisalpaus. Hydroklooritiatsidi on myös heikko hiilihappoanhydraasin estäjä. Hydroklooritiatsidi edistää kaliumin, vetykarbonaatin, magnesiumin ja fosfaatin erittymistä ja vähentää kalsiumin ja virtsahapon erittymistä. Hydroklooritiatsidi vähentää munuaissuodoksen määrää ja pienentää solunulkoisen nesteen tilavuutta. Se heikentää verisuonten supistumisvastetta, laajentaa jonkin verran verisuonia ja vähentää näin verenvirtauksen ääreisvastusta. Vesitystaudissa (*diabetes insipidus*) se vähentää virtsaneritystä. Verenpainetta laskeva vaikutus riippuu munuaisten toiminnasta, verenpaineen lähtötasosta ja ravinnon suolasta, eikä se yleensä parane hydroklooritiatsidin annoksen noustessa yli 50 mg:n vrk:ssa, kun alin tehokas annos on 12,5 mg vrk:ssa.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsitteviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten (≥ 50 000 mg kumulatiivisesti) käyttöön

liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~ 25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~ 100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Yleiskuvaus

Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin biologinen hyötyosuus on 71 ± 15 % annoksesta ja ruokailusta riippumatta. Hydroklooritiatsidilla ei ole ensikierron metaboliaa. Sen maksimipitoisuus saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua annostelusta. Sen jakaantumistilavuudeksi on raportoitu vaihtelevasti 0,83 l/kg–3,0 l/kg. Hydroklooritiatsidi sitoutuu albumiiniin 58 ± 17 %. Sillä ei ole metaboliatuotteita. Se noudattaa toisen asteen kinetiikkaa, puoliintumisajat ovat 2,5 h (alkuvaiheen, α) ja 8–12 h (terminaalinen, β). Sen kokonaispuhdistuma on käytännössä sama kuin munuaispuhdistuma $4,9 \pm 1,1$ ml/kg/min, virtsaan erittyy ≥ 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidista. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, sen pitoisuus napanuoran veressä on sama ja lapsivedessä suurempi kuin äidissä. Se pääsee pieninä pitoisuuksina myös ihmisen rintamaitoon.

Ominaisuudet potilaassa

Hydroklooritiatsidilla ei ole pitoisuuden ja terapeuttisen vaikutuksen välistä riippuvuutta, vaikka yksilölläisen herkkyyden perusteella annostusta voi ihanteellisen vaikutuksen saamiseksi joutua muuttamaan. Vanhuksilla jakaantumistilavuus pienenee elimistön vesitilan pienentyessä. Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin eliminaatio hidastuu ja puoliintumisaika voi nousta viisinkertaiseksi. Mikäli kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annos saa olla korkeintaan puolet normaalista. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus kestää 6–12 h. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Vaikka hydroklooritiatsidi pääsee pienessä määrin ihmisen rintamaitoon, imeväiseen ei tule mitattavia pitoisuuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hydroklooritiatsidin LD50 on hiirellä *iv.* 590 mg/kg ja hiirellä ja rotalla *po.* > 10 g/kg. Koiralle on annettu *po.* 1 g/kg ilman haittoja. Hydroklooritiatsidi ei ole osoittautunut karsinogeeniseksi eikä mutageeniseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Perunatärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Liivate
Povidoni
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä tölkki tiiviisti suljettuna, koska valmiste on herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HD-polyetyleenitölkki ja -kierrekorkki sekä kuivatusaineena silikageelikapseli; 30 ja 100 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Hydrex semi 25 mg: 8419
Hydrex 50 mg: 2945

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Hydrex semi 25 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. joulukuuta 1982
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2009

Hydrex 50 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. helmikuuta 1966
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydrex semi 25 mg tablett

Hydrex 50 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 25 mg eller 50 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

En 25 mg tablett innehåller 62,7 mg laktos (som monohydrat).

En 50 mg tablett innehåller 125,4 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Semi 25 mg tablett: Vit, jämn, odragerad tablett med fasade kanter och brytskåra.

Diameter 7 mm.

50 mg tablett: Vit, jämn, odragerad tablett med fasade kanter och brytskåra.

Diameter 9 mm, kod ORN 224.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Svullnad orsakad av hjärtsvikt, njursjukdomar och leversjukdomar.
- Premenstruell svullnadsbenägenhet och svullnadsbenägenhet förknippad med steroidbehandling
- *Diabetes insipidus*
- Hypertension

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertension: Startdos 12,5 mg–25 mg/dygn och underhållsdos 12,5 mg–100 mg/dygn.

Hjärtsvikt och svullnad: Startdos 25–50 mg/dygn och underhållsdos 25–100 mg/dygn.

Doser över 100 mg/dygn har ingen motsvarande nytta, istället ska användning av furosemid påbörjas vid behov.

4.3 Kontraindikationer

- Hypokalemi
- Svårt nedsatt lever- eller njurfunktion

- Överkänslighet mot tiazider eller sulfonamidderivat (sulfonamidgruppens antimikrobiella läkemedel och sulfonylureor som används vid behandling av diabetes) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Tiaziddiuretika ska användas med försiktighet hos patienter med störningar i vätske- eller elektrolytbalansen eller med ökad benägenhet för störningar, såsom äldre patienter. Hos patienter med hjärtsvikt och kraftig svullnad kan tiazider orsaka hyponatremi. Patienter med levercirros är känsliga mot hypokalemi. Tiazider minskar på kalciumutsöndringen via njurarna och ska därför inte användas om patienten har hyperkalcemi.

Tiazider ska inte användas i Addisons sjukdom.

Tiazider kan förvärra gikt, orsaka hyperglykemi och orsaka eller förvärra diabetes. Blodsockret hos patienter som använder antidiabetika bör övervakas i samband med inledandet av tiaziddiuretikabehandling, eftersom dosen som krävs för att sänka blodsockerhalten kan ändras.

SLE kan förvärras av effekten av tiazider.

Effusion av åderhinnan, akut närsynthet och sekundär trångvinkelglaukom:

Sulfonamider eller deras derivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till effusion av åderhinnan och relaterad hemianopsi, övergående närsynthet och akut trångvinkelglaukom. Symptom, som vanligtvis uppträder några timmar eller veckor efter inledd läkemedelsbehandling, är plötsligt försvagad synskärpa eller ögonsmärta. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Primär behandling är så snabbt avslutande av hydroklortiazidbehandlingen som möjligt. Hastig medicinsk vård eller kirurgiska ingrepp kan övervägas om ögontrycket inte fås under kontroll. Riskfaktorer för akut trångvinkelglaukom kan vara tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

Icke-melanom hudcancer

I två epidemiologiska studier som baserar sig på Danmarks nationella cancerregister har det iakttagits att exponering för en ökande kumulativ hydroklortiaziddos ökar risken för icke-melanom hudcancer [basaliom och skivepitelcancer]. Verknings sättet av hydroklortiazid, som sensibiliserar för ljus, kan vara mekanismen bakom utvecklingen av icke-melanom hudcancer.

Patienter som använder hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer, och de ska uppmanas att granska sin hud med jämna mellanrum för eventuella nya förändringar och omedelbart meddela om misstänkta hudförändringar. Patienterna ska också informeras om möjliga förebyggande åtgärder (t.ex. så liten exponering för solljus och ultraviolett strålning som möjligt samt lämpligt skydd i samband med exponering), så att risken för hudcancer kan hållas så liten som möjligt. Misstänkta hudförändringar ska undersökas genast, och histologisk undersökning av eventuella biopsier ska genomföras omedelbart. Användning av hydroklortiazid hos patienter som tidigare haft icke-melanom hudcancer ska vid behov omvärderas (se även avsnitt 4.8).

Hydrex-tabletterna innehåller laktos (som monohydrat, se avsnitt 2). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flera av hydroklortiazidens interaktioner beror på dess effekter på vätske- och elektrolytbalansen.

Hypokalemi kan öka toxiciteten av digoxin och utsätta hjärtat för arytmier som orsakas av läkemedel som förlänger QT-tiden.

Hypokalemi som orsakas av tiazider kan förvärras av kortikosteroider, kortikotropin, salbutamol och andra beta₂-receptoragonister, karbenoxolon, amfotericin B och reboxetin.

Vid samtidigt bruk av trimetoprim eller karbamazepin har hyponatremi beskrivits.

Tiaziddiuretika ökar effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel. Postural hypotension kan förstärkas vid samtidigt bruk av tiazider tillsammans med alkohol, barbiturater eller opioider. Den blodtryckssänkande effekten kan upphävas vid samtidig användning av vätskeretenerande läkemedel (kortikosteroider, NSAID-läkemedel, karbenoxolon).

Toxiciteten av litium, allopurinol och tetracykliner kan öka på grund av effekten av tiazider.

Hydroklortiazid kan förstärka effekten av muskelrelaxanter.

Kolestipol och kolestyramin minskar absorptionen av tiazider.

Riklig användning av kalciumsalter eller D-vitamin tillsammans med tiazider har orsakat mjölk-alkalisyndrom.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsat med erfarenhet om användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under den första trimestern. Tillräckliga djurförsök har inte genomförts.

Hydroklortiazid passerar placentan. På grund av den farmakologiska effekten av hydroklortiazid kan dess användning under den andra och tredje graviditetstrimestern försvaga fetoplacental blodcirkulation och orsaka biverkningar hos fostret och den nyfödda, såsom ikterus, störningar i elektrolytbalansen eller trombocytopeni.

Hydroklortiazid får inte användas för behandling av svullnader, förhöjt blodtryck eller havandeskapsförgiftning som uppträtt under graviditeten, eftersom det kan orsaka minskad plasmavolym och försvagad blodcirkulation i placentan utan fördelaktiga effekter för den behandlade sjukdomen.

Hydroklortiazid får inte användas i behandling av essentiell hypertoni under graviditet, förutom i de sällsynta situationer, där andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Amning

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i människans bröstmjolk. Höga tiaziddoser kan orsaka kraftig urinutsöndring och därmed hämma mjölkproduktionen. Användning av hydroklortiazid under amning rekommenderas inte. Om hydroklortiazid används under amning ska doserna vara så små som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Användning av Hydrex-preparat kan försämra patientens prestationsförmåga i början av behandlingen. Före bilkörning eller arbete som kräver användning av maskiner ska man veta hur patienten reagerar på läkemedelseffekten. Vid god terapeutisk balans har hydroklortiazid inga kända effekter som försämrar prestationsförmågan i trafiken eller på arbetet.

4.8 Biverkningar

Hydrex orsakar en dosberoende ökning av kaliumutsöndring och en förhöjd serumkoncentration av urat. Biverkningar kan undvikas genom att använda den minsta effektiva dosen i behandlingen.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				Icke-melanom hudcancer (basaliom och skivepitelcancer)
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi	
Immunsystemet			Anafylaxi	
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, hyperurikemi, hyperglykemi, hyperlipidemi i samband med höga doser	Hypomagneseми, hyponatremi, hyperkalcemi, hypokloremisk alkalos, hypofosfatemi, aptitlöshet		
Psykiska störningar			Sömnstörningar, depression	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk		Parestesier	
Ögon			Synstörningar	Effusion av åderhinnan, akutisering av trångvinkelglaukom
Hjärtat		Hjärtarytmier		
Blodkärl		Postural hypotension	Vaskuliter	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Allergisk pneumonit, lungödem	
Magtarmkanalen		Kräkning, illamående, kolik, diarré, förstoppning	Pankreatit	
Lever och gallvägar			Hepatit, intrahepatisk kolestas	
Hud och subkutan vävnad		Eksem, urtikaria, ljuskänslighet	Purpura, toxisk epidermal nekrolis	Hudens <i>lupus erythematosus</i>
Njurar och urinvägar			Njursvikt, interstitiell nefrit	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Impotens	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Svaghet, trötthet		Feber	

Beskrivning av vissa biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på information från epidemiologiska studier har en koppling mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer iakttagits som har att göra med kumulativ dos (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Dos-responskurvan av tiaziddiuretika är långsamt stigande, och därför är livsfarlig överdosering av tiazider sällsynt. Enstaka dödliga fall har rapporterats. Behandlingen baserar sig på symptomen och fynden. Man kan ha nytta av dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tiazider , ATC-kod: C03AA03.

Hydroklortiazid tillhör tiaziddiuretika. Det utsöndras aktivt till primärurinen. Det hämmar den gemensamma transporten av natrium och klorid från primärurinen i den distala njurkanalen. Före detta har ca 90 % av natrium reabsorberats. Hydroklortiazid kan alltså hämma ca 10 % av reabsorptionen av natrium. Dess mest sannolika verkningsmekanism är direkt blockering av transportmolekylen för Na⁺ och Cl⁻. Det kan också vara fråga om hämning av fosfodiesteras eller den oxidativa fosforyleringen av njurceller eller prostaglandinhämning. Hydroklortiazid är också en svag hämmare av karbanhydras. Hydroklortiazid ökar utsöndringen av kalium, vätekarbonat, magnesium och fosfat, och minskar utsöndringen av kalcium och urinsyra. Hydroklortiazid minskar mängden njurfiltrat och volymen av extracellulär vätska. Den minskar på blodkärlens kontraktionssvar, utvidgar blodkärlen en aning och minskar så på det perifera blodflödesmotståndet. Vid *diabetes insipidus* minskar hydroklortiazid urinutsöndringen. Den blodtryckssänkande effekten beror på njurfunktionen, blodtryckets ursprungliga nivå och saltet i födan, och det förbättras vanligtvis inte när hydroklortiaziddosen överskrider 50 mg per dygn, då den minsta effektiva dosen är 12,5 mg per dygn.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på information från epidemiologiska studier har en koppling mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer iakttagits som har att göra med en kumulativ dos. En studie omfattade en population med 71 533 fall av basaliom och 8 629 fall av skivepitelcancer, och de matchades med kontrollpopulationer som omfattade 1 430 833 respektive 172 462 patienter. Den justerade oddskvoten associerad med höga doser av hydroklortiazid (kumulativt $\geq 50\,000$ mg) var 1,29 (95-procentigt konfidensintervall: 1,23–1,35) vid basaliom och 3,98 (95-procentigt konfidensintervall: 3,68–4,31) vid skivepitelcancer. Ett tydligt kumulativt dos-svarförhållande iaktogs vid både basaliom och skivepitelcancer. Den andra studien visade att det finns en möjlig koppling mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponeringen för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med kontrollpopulationer som omfattade 63 067 patienter med hjälp av en riskbaserad samplingsstrategi. Kumulativt dos-svarförhållande påvisades när den justerade oddskvoten var 2,1 (95-procentigt konfidensintervall: 1,7–2,6), som ökade till 3,9 (3,0–4,9) i samband med höga doser (~ 25 000 mg) och till 7,7 (5,7–10,5) med den högsta kumulativa dosen (~ 100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän beskrivning

Biotillgängligheten av oralt administrerad hydroklortiazid är 71 ± 15 % av dosen oberoende av födointag. Hydroklortiazid saknar förstapassagemetabolism. Dess maximala koncentration nås 2–4 timmar efter administreringen. Dess distributionsvolym har rapporterats variera mellan 0,83 l/kg–3,0 l/kg. Hydroklortiazid binder sig till albumin 58 ± 17 -procentigt och saknar metabolprodukter. Hydroklortiazid följer andra gradens kinetik och halveringstiderna är 2,5 h (för det första skedet, α) och 8–12 h (terminal, β). Dess totala clearance är i praktiken samma som njurclearance, $4,9 \pm 1,1$ ml/kg/min, i urinen utsöndras ≥ 95 % av den absorberade hydroklortiaziden. Hydroklortiazid passerar placentan och dess koncentration i navelsträngens blod är samma och större i fostervattnet än hos modern. Den kommer också i små mängder i människans bröstmjolk.

Patientens egenskaper

Hydroklortiazid har inget samband mellan koncentrationen och den terapeutiska verkan, trots att man enligt den individuella känsligheten kan behöva justera på dosen för att nå den önskvärda effekten. Hos äldre patienter minskar distributionsvolymen då kroppens vatten minskar. Vid nedsatt njurfunktion blir elimineringen av hydroklortiazid långsammare och halveringstiden kan förlängas femfaldigt. Om kreatininclearance är under 30 ml/min får dosen vara högst hälften av den normala. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid varar 6–12 timmar. Hydroklortiazid passerar placentan. Trots att en liten mängd hydroklortiazid kommer till människans bröstmjolk, kommer inga mätbara mängder till spädbarnet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

LD50 av hydroklortiazid är iv. 590 mg/kg hos en mus, och po. > 10 g/kg hos en mus och en råtta. Till hundar har 1 g/kg po. getts utan biverkningar. Hydroklortiazid har inte visat sig vara karcinogent eller mutagent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Potatisstärkelse
Laktosmonohydrat
Gelatin
Povidon
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Håll burken tätt sluten, eftersom preparatet är fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HD-polyetylenburk och -skruvlock samt silikagelkapsel som torkmedel; 30 och 100 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hydrex semi 25 mg: 8419
Hydrex 50 mg: 2945

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Hydrex semi 25 mg:
Datum för det första godkännandet: 8 december 1982
Datum för den senaste förnyelsen: 15 september 2009

Hydrex 50 mg:
Datum för det första godkännandet: 9 februari 1966
Datum för den senaste förnyelsen: 15 september 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.8.2020