

1. LEGEMIDLETS NAVN

ESIDREX® 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hydroklortiazid 25 mg.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt : laktose, hvetestivelse.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite tabletter, merket CG og C/E, med delestrek, diameter 7 mm.

Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon. Ødemer i forbindelse med hjertesvikt. Ødemer av annen årsak. Morbus Ménière.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dagsdosen bør helst tas om morgenen, men kan fordeles på halv dose morgen og kveld. Esidrex kan tas med eller uten mat.

Hypertensjon: 12,5 –50 mg daglig initialt. Lavest mulig vedlikeholdsdose bør etterstrebes, spesielt ettersom den blodtrykkssenkende effekten er lite doseavhengig. Natrium- og /eller væskemangel bør korrigeres før Esidrex brukes, inkludert ved kombinasjon med en ACE-hemmer, angiotensin-II reseptor antagonist (AII-reseptorantagonister) eller reninhemmer. Alternativt bør oppstarten av behandlingen følges nøye opp av helsepersonell (se pkt. 4.4).

Ødem: 25-50 mg, i alvorlige tilfeller 75-100 mg daglig initialt. Lavest mulig vedlikeholdsdose bør etterstrebes. Tilfredsstillende effekt kan i mange tilfeller oppnås ved intermitterende terapi, f.eks. hver annen eller hver tredje dag.

Morbus Ménière: De første 4-6 ukene av behandlingen gis 50-100 mg, fordelt på to doser daglig. Ved vedvarende bedring reduseres dosen og behandlingen kan forsøksvis seponeres etter 2-3 måneder.

Sykdommen krever ofte periodevis langtidsbehandling.

Esidrex kan kombineres med andre blodtrykkssenkende midler og potenserer da effekten av disse, slik at dosene bør justeres.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere startdosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Esidrex er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Slyngediuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Esidrex er kontraindisert hos pasienter med anuri (se pkt. 4.3). Ved nyresvikt bør serumkreatinin og

serumelektrolytter følges. Ved langtidsbehandling med Esidrex bør det påses at pasientens kost inneholder tilfredsstillende mengde kalium.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere startdosen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se også pkt 4.4) . Esidrex er ikke indisert hos pasienter med alvorlig leversvikt (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor hydroklortiazid, sulfonamid-derivater eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i punkt 6.1.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) eller anuri
- Urinsyregikt
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er kontraindisert (se pkt. 4.3)

Akutt respiratorisk toksisitet:

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Esidrex seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Elektrolytter

Før behandling med hydroklortiazid påbegynnes bør eventuelle forstyrrelser i elektrolytt- og væskebalansen korrigeres. Elektrolyttbalansen bør regelmessig kontrolleres, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Kalium og magnesium:

Tiaziddiuretika kan utløse hypokalemi eller forverre tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salttapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Tiaziddiuretika øker utskillelsen av magnesium. Hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi bør korrigeres før behandling med tiazider startes (se pkt. 5.1). Serumkonsentrasjoner av kalium og magnesium bør regelmessig kontrolleres.

Ved kliniske symptomer på hypokalemi og hypokloremisk alkalose, bør det iverksettes tiltak for å normalisere elektrolyttbalansen. Ekstra kaliumtilskudd anbefales ved økt kaliumtap (f.eks. brekninger og diaré), samt i forbindelse med behandling av store ødemer og ved samtidig medisinerings med digitalis, glukokortikosteroider eller ACTH samt ved levercirrhose.

Natrium:

Tiaziddiuretika kan utløse hyponatremi eller forverre tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert i isolerte tilfeller.

Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres før behandling med tiaziddiuretika påbegynnes. Alternativt bør oppstarten av behandlingen følges nøye opp av helsepersonell. Serumkonsentrasjoner av natrium bør regelmessig kontrolleres.

Forsiktighet bør utvises når ACE-hemmere (eller AII-reseptorantagonister eller reninhemmere) legges til behandlingen med hydroklortiazid (se pkt. 4.2).

Kalsium:

Tiazider reduserer utskillelse av kalsium i urinen og kan forårsake mildt forhøyet nivå av serumkalsium i fravær av kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Ettersom hydroklortiazid kan øke serumkonsentrasjonen av kalsium bør det brukes med forsiktighet hos pasienter med hyperkalsemi.

Uttalt hyperkalsemi som ikke responderer på seponering av tiazid kan være tegn på underliggende tiaziduavhengig hyperkalsemisk prosess.

Urinsyre:

Esidrex, som andre diuretika, kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Esidrex skal ikke brukes ved urinsyregikt (se pkt. 4.3).

Metabolske effekter

Forsiktighet bør utvises ved alvorlig koronar og cerebral arteriosklerose.

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan endre glukosetoleransen og øke serumnivåene av kolesterol og triglyserider. Diabetes mellitus er ingen kontraindikasjon, men pasienten bør observeres med tanke på forandringer i karbohydratmetabolismen (se pkt. 4.5).

Koroidal effusjon, akutt myopi eller sekundær trangvinklet glaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap.

Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier basert på det danske nasjonale kreftregisteret er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom) i pasienter med økende kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensibiliserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og umiddelbart ta kontakt med lege ved mistenkelige hudforandringer. Mulige forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV-stråling, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Andre

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid er mer sannsynlig hos pasienter med allergi eller astma.

Esidrex inneholder laktose (melkesukker). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Esidrex inneholder Hvetestivelse. Dette legemidlet har svært lavt innhold av gluten (fra hvetestivelse). Det er derfor svært lite sannsynlig at dette vil forårsake problemer for deg hvis du har cøliaki. Én tablett inneholder ikke mer enn 147 ppm gluten.

Dersom du har hveteallergi (forskjellig fra cøliaki), bør du ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner med Esidrex kan kreve dosetilpasning:

Digitalisglykosider

Indusert hypokalemi kan forsterke effekten av digitalis (intoksikasjonsrisiko). Bivirkninger som tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan medføre digitalisinduserte hjertearytmier.

Sotalol

Hypokalemi ved tiazidbehandling anses å øke risikoen for sotalolindusert arytmi (synkope, forlenget QT-intervall).

Kolestyramin og kolestipol

Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes i nærvær av kolestyramin og kolestipol. Interaksjonen vil sannsynligvis minimeres ved å skille dosene slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før, eller 4-6 timer etter administrering av resiner. I en studie med 6 friske menn ble utskillelsen av hydroklortiazid over 24 timer redusert med 85% etter administrering av kolestyramin og med 43% etter samtidig administrering av kolestipol.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) inkludert Cox-2-hemmere

Antiflogistika av NSAID typen (f.eks acetylsalicylsyre, indometacin, propionsyrederivater) er vist å kunne motvirke den diuretiske effekten av henholdsvis furosemid og bumetanid, trolig via hemmet prostaglandinsyntese. I tillegg kan den antihypertensive effekten av tiazider motvirkes. Denne interaksjonen synes ikke å forekomme med sulindak. I en studie med diklofenak og i en annen studie med aceklofenak ble slik interaksjon heller ikke påvist.

Kliniske observasjoner tyder på at risikoen for sykehusinnleggelse fordobles hos pasienter som behandles med NSAIDs og diuretika sammenlignet med pasienter som behandles med diuretika alene. Væskemangel ved kombinasjonsbehandling med NSAIDs kan indusere akutt nyresvikt.

Litium

Tiazider reduserer renal utskillelse av litium, noe som kan resultere i økt plasmanivå ved uendret litiumdosering.

Selektive serotoninopptakshemmere, SSRI

Det er økt risiko for hyponatremi ved samtidig behandling med SSRI'er og henholdsvis tiazider og furosemid.

Andre blodtrykkssenkende midler

Tiazider forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre blodtrykkssenkende legemidler (f.eks. guanetidin, metyldopa, betablokkere, kardilaterende midler, kalsiumkanalblokkere, ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister og reninhemmere).

Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker effekten av ikke-depolariserende muskelrelakserende midler slik som kurarederivater.

Legemidler som påvirker serumnivå av kalium

Den hypokalemiske effekten av hydroklortiazid kan økes av samtidig behandling med kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G, salisylsyrederivater og antiarytmika (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirker serumnivå av natrium

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene (se også pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Antidiabetika

Det kan være nødvendig å justere dosen av insulin og orale antidiabetika.

Antikolinergika

Biotilgjengeligheten av tiazider kan økes av antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden), trolig på grunn av redusert gastrointestinal motilitet. Motsatt kan peristaltikkfremmende midler som cisaprid redusere biotilgjengeligheten av tiazider.

Alkohol, anestesimidler og sedativa

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med alkohol, anestesimidler og sedativa kan potencere ortostatisk hypotensjon.

Pressoraminer

Hydroklortiazid kan redusere responsen på pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester.

Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid krysser placentabarrieren. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanismer kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som ikterus, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni. Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, hypertensjon under svangerskapet eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon i placenta uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller når ingen annen alternativ behandling kan brukes.

Amming

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Esidrex anbefales ikke under amming. Dersom Esidrex brukes under amming bør dosene holdes så lave som mulig.

Fertilitet

Effekt på fertilitet er ikke undersøkt hos menneske. I dyrestudier har ikke hydroklortiazid vist seg å påvirke fertilitet eller unnfangelse (se pkt. 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Esidrex har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Hos visse pasienter kan reaksjonsevnen nedsettes under behandling med Esidrex, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Dette må tas i betraktning der skjerpet oppmerksomhet er påkrevet, f.eks. ved bilkjøring.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er oppført etter frekvens, de hyppigste først, ved bruk av følgende inndeling:

Svært vanlige: ($\geq 1/10$); vanlige: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige: ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne: ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne: ($< 1/10\ 000$), inkludert isolerte rapporter.

Esidrex kan føre til økt utskillelse av kalium. Denne bivirkningen er doseavhengig. Tilsvarende forhold gjelder for den serumurinsyreforhøyende effekten av Esidrex, samt påvirkningen av karbohydratmetabolismen.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypokalemi, stigning i urinsyreinnivået i serum (hyperurikemi), hyperglykemi, forhøyede serumlipider (ved behandling med høye doser).
Mindre vanlige	Hypomagnesemi, hyponatremi, hyperkalsemi, hypokloremisk alkalose, hypofosfatemi
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Hudutslett, urticaria, fotosensibilisering
Sjeldne	Nekrotiserende vaskulitter, purpura, toksisk epidermal nekrose
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	Anoreksi, kvalme, brekninger, kolikk, diaré, obstipasjon
Sjeldne	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne	Gulsott, intrahepatisk gallestase
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Ortostatisk hypotensjon,
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt 4.4)
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Hjertearytmier
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Slapphet, svimmelhet, trøtthet, hodepine
Sjeldne	Parestesier, søvnforstyrrelser, depresjon
Øyesykdommer	
Sjeldne	Tåkesyn
Frekvens ikke kjent	Koroidal effusjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Leukopeni, agranulocytose, trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	

Sjeldne	Impotens
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	”Respiratory distress syndrom” inkludert pneumoni og lungeødem., anafylaktisk reaksjon
Sykdommer i nyre og urinveier	
Sjeldne	Nyresvikt, interstitiell nefritt
Generelle lidelse og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Sjeldne	Feber
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Ikke kjent	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Tilleggsbivirkninger fra spontane rapporter etter markedsføring

Følgende tilleggsbivirkninger er identifisert med Esidrex basert på spontane rapporter etter markedsføring. Fordi disse reaksjonene er rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse er det ikke alltid mulig å sikkert estimere deres frekvens.

Frekvens ukjent: Akutt nyresvikt, renale forstyrrelser, erythema multiforme, muskelspasmer, , akutt trangvinklet glaukom, hypersensitivitetsreaksjoner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden till Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. 25-50 mg til småbarn (2-3 år) samt 1 g til voksne ga milde intoksikasjoner.

Symptomer: Væske- og elektrolyttforstyrrelser, tørste, dehydrering, metabolsk alkalose. Initial polyuri, ved store væsketap oliguri, anuri. Sekundært til væske- og elektrolytt-tap: Hodepine, forvirring, svimmelhet, parestesier, muskelsvakhet eventuelt koma og kramper, ortostatisk hypotensjon, synkope, EKG-forandringer, arytmier. Kvalme, brekninger og magesmerter.

Behandling: Ved behov, ventrikkeltømming, medisinsk kull. Væsketilførsel, justering av elektrolytt- og syrebalansen. Kontinuerlig EKG-overvåkning ved kraftig dehydrering/elektrolyttforstyrrelser. Forøvrig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Low-ceiling diuretika, tiazider. ATC-kode: C03A A03.

Esidrex er et tiaziddiuretikum som inneholder virkestoffet hydroklortiazid. Hydroklortiazid øker doseavhengig utskillelse av salt og vann gjennom å hemme resorpsjonen av natrium og klorid i nyretubuli. Natriuresen forårsaker en sekundær utskillelse av kalium og bikarbonat. Behandlingen kan

også føre til økt utskillelse av magnesium, som igjen vanskeliggjør kaliumopptaket. Derfor kan det være behov for å tilføre magnesium ved terapieresistent hypokalemi. Utskillelsen av kalsium minsker.

Hydroklortiazid har blodtrykkssenkende effekt, som initialt forårsakes av reduksjon i plasmavolumet og derigjennom senkning av hjerteminuttvolum. Ved fortsatt behandling avhenger den blodtrykkssenkende effekten hovedsakelig av en minskning av den totale perifere karresistensen.

Den blodtrykkssenkende effekten av hydroklortiazid er oftest fullt uttalt allerede ved lavere doser (12,5 mg – 25 mg). Laveste optimale dose bør derfor benyttes, hvilket minsker risikoen for metabolske bivirkninger.

Effekten ved Morbus Ménière antas å skyldes en reduksjon av endolymfatisk hydroks.

Ikke-melanom hudkreft:

Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en dose-avhengig sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av plateepitelkarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95% KI: 3,68-4,31) for SCC. Et klart kumulativt dose-respons forhold ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en « risk-set sampling » strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hydroklortiazid absorberes hovedsakelig i tolvfingertarmen og øvre del av tynntarmen.

Absorpsjonsgraden er ca. 70 % av tilført mengde, men kan være lavere hos pasienter med hjertesvikt.

Hydroklortiazid akkumuleres i erytrocytter. Elimineringen skjer hovedsakelig gjennom nyrene, i hovedsak i uforandret form. Plasmahalveringstiden er 9,5-13 timer, men kan ved nedsatt nyrefunksjon være kraftig forlenget. Diuresen opptrer ca. 2 timer etter tilførsel, når sitt maksimum etter 4-6 timer, og varer i ca. 12 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagent potensiale ble undersøkt i en rekke testsystemer *in vitro* og *in vivo*. Mens det ble funnet noen positive resultater *in vitro*, gav alle *in vivo*- studiene negative resultater. Det er derfor konkludert med at hydroklortiazider ikke har relevant mutagent potensiale *in vivo*.

I følge tilgjengelige eksperimentelle data viste ikke hydroklortiazid karsinogen aktivitet (hos mus ble det kun sett hepatocellulære tumorer i de høydoserte hannene, men denne forekomsten overskred ikke de nivåene som tidligere er funnet hos kontrollmus).

Hydroklortiazid var ikke teratogent og hadde ingen effekt på fertilitet, unnfangelse eller embryonal/føtal utvikling. Redusert vektøkning hos diende rotteavkom ble tilskrevet den høye dosen (15 ganger human dose) og den diuretiske effekten av hydroklortiazid, med påfølgende effekt på melkeproduksjonen (se pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amming).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Silika, kolloidal vannfri

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Talkum
Hvetestivelse

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tabletter 25 mg: Plastboks (av polyeten) à 100 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 3892

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. mars 1959
Siste fornyelse: 14. august 2009

10. OPPDATERINGSDATO

04.02.2025