

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hydromed 12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt: 50,5 mg laktosemonohydrat pr. tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, runde tabletter med en diameter på 6 mm og delestrek på én side.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dagsdosen bør helst tas om morgenen.

Hypertensjon: 12,5-50 mg daglig initialt. Lavest mulig vedlikeholdsdose bør etterstrebes, spesielt ettersom den blodtrykkssenkende effekten er lite doseavhengig.

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.

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

Behandlingskontroll:

Ved nyresvikt bør serumkreatinin og serumelektrolytter følges. Ved langtidsbehandling med Hydromed bør det påses at pasientens kost inneholder tilfredsstillende mengde kalium.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlig lever- og nyreinsuffisiens. Urinsyregikt. Overfølsomhet overfor tiazider eller beslektede sulfonamider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises ved alvorlig koronar og cerebral arteriosklerose. Ved diabetes mellitus må pasienten observeres med tanke på forandringer i karbohydratmetabolismen.

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær trangvinkelglaukom

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 synsskarpheit 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 legemidlet så raskt som mulig. Umiddelbare medisinske eller kirurgiske behandlinger må vurderes dersom 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 fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklorotiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende 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 raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme 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).

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

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner med Hydromed kan kreve dosetilpasning:

Digitalisglykosider

Indusert hypokalemi kan forsterke effekten av digitalis (intoksikasjonsrisiko).

Sotalol

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

Kolestyramin og kolestipol

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. Disse legemidlene bør gis med flere timers mellomrom.

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler, NSAID

Antiflogistika av NSAID typen (indometacin, propionsyrederivat) 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 NSAID og diuretika sammenlignet med pasienter som behandles med diuretika alene.

Litium

Tiazider reduserer renal utskillelse av litium, noe som kan resultere i økt serumkonsentrasjon ved uendret litiumdosering. En studie tyder på at loop-diuretika (furosemid) ikke har en slik effekt.

Den kliniske signifikansen av følgende interaksjoner er ikke enda etablert:

Karbamazepin

To eldre hypertensive pasienter behandlet med henholdsvis hydroklortiazid og furosemid i kombinasjon med karbamazepin utviklet uttalt hyponatremi. Begge disse legemidlene kan alene gi denne bivirkningen.

Selektive serotoninopptakshemmere, SSRI

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset erfaring med hydroklortiazid brukt under svangerskap, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen til hydroklortiazid vil bruk i andre og tredje trimester kunne redusere blodtilførselen til fosteret og forårsake føtale og neonatale effekter som ikterus, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid bør ikke brukes ved svangerskapsødem, hypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av redusert plasmavolum og lavere blodgjennomstrømming i placenta uten fordelaktig effekt på sykdomsårsaken.

Hydroklortiazid bør ikke brukes på essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Amming

Hydroklortiazid passerer over i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir sterk diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Hydromed ved amming anbefales ikke. Dersom Hydromed brukes ved amming bør dosen holdes så lav som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

Frekvensene av bivirkninger er definert ved å bruke følgende konvensjon: 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 ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polyper)

Ikke kjent: Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: leukopeni, agranulocytose, trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: anafylaktisk reaksjon.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: hypokalemi, hyperglykemi, forhøyede serumlipider (ved behandling med høye doser).

Mindre vanlige: hypomagnesemi, hyponatremi, hyperkalsemi, hypokloremisk alkalose, hypofosfatemi.

Psykiatriske lidelser

Sjeldne: depresjon.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: slapphet, svimmelhet, hodepine

Sjeldne: parestesier, søvnforstyrrelser.

Øyesykdommer

Sjeldne: tåkesyn.

Ikke kjent: koroidal effusjon

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: hjerterytmier.

Karsykdommer

Mindre vanlige: ortostatisk hypotensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: åndenød, inkludert pneumoni og lungeødem.

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: anoreksi, kvalme, oppkast, kolikk, diaré, obstipasjon.

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: hepatitt, intrahepatisk kolestase, pankreatitt.

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: hudutslett, urtikaria, fotosensibilisering

Sjeldne: vaskulitter, purpura, toksisk epidermal nekrolyse.

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: stigning i urinsyreinnholdet i serum

Sjeldne: nyresvikt, interstitiell nefritt.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne: impotens.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: fatigue

Sjeldne: feber.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig 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).

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 til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.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 med stort væsketap, oliguri, anuri. Sekundært til væske- og elektrolytt-tap: Hodepine, forvirring, svimmelhet, parestesier, muskelsvakhet, eventuelt koma og kramper, postural hypotensjon, synkope, EKG-forandringer, arytmier. Kvalme, oppkast og abdominalsmerter.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Hydromed 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 – 25 mg). Laveste optimale dose bør derfor benyttes, hvilket minsker risikoen for metabolske bivirkninger.

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en 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 basalecellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (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 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 parvis matching 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 ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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.

Eliminasjon

Eliminasjonen 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

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). Teratogenisitet kunne heller ikke påvises.

Induksjonsassay av kromosomale avvik på dyrkede pattedyrceller og av kjønnsassosierte recessivt letale mutasjoner hos *Drosophila melanogaster* bakterieceller var negative. Bakterielle assay var også negative bortsett fra et tvetydig svar hos *Salmonella typhimurium*, stamme TA 98, i fravær av metabolsk aktivering. Induksjonsassay av søsterkromatidutveksling i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO), PFP (parafluorofenylalanin)-resistente kolonier av *Aspergillus nidulans* og trifluorotymidinresistente kolonier hos L5178 Y muselymfomceller, var positive. Om disse funnene har noen relevans hos mennesker er ukjent. I en annen serie av *in vitro* og *in vivo* tester kunne ingen mutagenisitet oppdages.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Maisstivelse
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av PVC/aluminium som inneholder tabletter.
100 tabletter i én pakning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medilink A/S
Klintehøj Vænge 6
3460 Birkerød
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-8883

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

26.06.2012

10. OPPDATERINGSDATO

14.10.2021