

1. Bezeichnung der Arzneimittel

HCT AL 12,5 mg Tabletten
Hydrochlorothiazid 12,5 mg pro Tablette

HCT AL 25 mg Tabletten
Hydrochlorothiazid 25 mg pro Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

HCT AL 12,5 mg Tabletten
1 Tablette enthält: 12,5 mg Hydrochlorothiazid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Tablette enthält 50,9 mg Lactose-Monohydrat.

HCT AL 25 mg Tabletten
1 Tablette enthält: 25 mg Hydrochlorothiazid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Tablette enthält 101,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

HCT AL 12,5 mg Tabletten
Weiße, runde Tablette.
Die Tablette darf nicht geteilt werden.

HCT AL 25 mg Tabletten
Weiße, runde Tablette mit einseitiger Kreuzbrucherbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie
- Kardiale, hepatische und renale Ödeme
- Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern.

Hinweis:

Insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz sollte zusätzlich auch die Anwendung von Digitalis erwogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Es gelten folgende Richtdosen:

Erwachsene

HCT AL 12,5 mg Tabletten

Arterielle Hypertonie

Zu Behandlungsbeginn 1-mal täglich 1–2 Tabletten HCT AL 12,5 mg (entspr. 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).
Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 1-mal täglich 1 Tablette HCT AL 12,5 mg (entspr. 12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Kardiale, hepatische und renale Ödeme

Zu Behandlungsbeginn 1-mal täglich 2–4 Tabletten HCT AL 12,5 mg (entspr. 25–50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).
Die Erhaltungsdosis beträgt täglich 2–4 (–8) Tabletten HCT AL 12,5 mg (entspr.

25–50 (–100) mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern

1-mal täglich 2–3 Tabletten HCT AL 12,5 mg (entspr. 25–37,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

HCT AL 25 mg Tabletten

Arterielle Hypertonie

Zu Behandlungsbeginn 1-mal täglich ½–1 Tablette HCT AL 25 mg (entspr. 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).
Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 1-mal täglich ½ Tablette HCT AL 25 mg (entspr. 12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Kardiale, hepatische und renale Ödeme

Zu Behandlungsbeginn 1-mal täglich 1–2 Tabletten HCT AL 25 mg (entspr. 25–50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).
Die Erhaltungsdosis beträgt täglich 1–2 (–4) Tabletten HCT AL 25 mg (entspr. 25–50 (–100) mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern

1-mal täglich 1–1½ Tabletten HCT AL 25 mg (entspr. 25–37,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen sollte HCT AL der Einschränkung entsprechend dosiert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

Bei kardial schwer dekompensierten Patienten kann die Resorption von HCT AL deutlich eingeschränkt sein.

Ältere Patienten

Bei der Behandlung älterer Patienten ist auf eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion zu achten.

Kinder und Jugendliche

HCT AL wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut zum Frühstück mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) einzunehmen.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Nach Langzeitbehandlung sollte HCT AL ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

HCT AL darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)

- bei akuter Glomerulonephritis
- bei schweren Leberfunktionsstörungen, wie z.B. Coma und Praecoma hepaticum
- bei Hypokaliämie
- bei Hyponatriämie
- bei Hypovolämie oder Dehydratation
- bei Hyperkalzämie
- bei symptomatischer Hyperurikämie (Gicht in der Vorgeschichte oder Harnsäuresteine), Gicht
- bei Zuständen mit verstärktem Kaliumverlust, z.B. Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Nierenfunktionsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

HCT AL darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Hypotonie
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- koronarer Herzkrankheit
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers)
- Niereninsuffizienz bei einem Serum-Kreatinin von 1,1–1,8 mg/100 ml bzw. leichter bis mittelgradiger Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30–60 ml/min)
- eingeschränkter Leberfunktion.

Bei Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist HCT AL unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und ungefähr 70 ml/min) wird eine Halbierung der Dosis empfohlen.

Bei chronischem Diuretika-Abusus kann ein Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Ödemen auftreten. Die Ödeme sind Ausdruck eines Anstiegs des Renins mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.

Unter der Behandlung mit HCT AL besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretikabehandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Elektrolyte

Während einer Langzeittherapie mit HCT AL müssen die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Calcium-, Magnesium-Ionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit HCT AL sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (z.B. Bananen, Gemüse, Nüsse).

Wie bei allen Thiazid-Diuretika ist die HCT-induzierte Kaliumausscheidung dosisabhängig. Bei einer Dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid/Tag betrug die mittlere Abnahme der Kaliumkonzentration im Serum nach 6 Monaten Behandlung 0,36 mmol/l. Bei Langzeitbehandlung sollte die Kaliumkonzentration im Serum zu Behandlungsbeginn und nach 3–4 Wochen überprüft werden. Anschließend sollte, falls die Kaliumbilanz nicht durch andere Faktoren (z.B. Erbrechen, Durchfall, Veränderung der Nierenfunktion) beeinflusst wird, eine Überprüfung alle 4–6 Monate durchgeführt werden.

Eine titrierte zusätzliche Gabe von oralen Kaliumsalzen (z.B. KCl) kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Digitalis erhalten, Anzeichen einer koronaren Herzkrankheit haben (außer sie erhalten zusätzlich einen ACE-Hemmer) sowie bei Patienten unter einer hohen Dosis eines Beta-Agonisten und in allen Fällen, in denen die Kaliumkonzentration im Serum unter 3,0 mmol/l liegt. Wenn orale Kaliumsalze nicht vertragen werden, kann HCT AL gegebenenfalls mit einem kaliumsparenden Diuretikum kombiniert werden.

In jedem Fall sollte bei einer Kombinationsbehandlung mit Kaliumsalzen die Aufrechterhaltung bzw. die Normalisierung der Kaliumbilanz engmaschig überwacht werden. Wenn eine Hypokaliämie von Symptomen (z.B. Muskelschwäche, Paresen oder EKG-Veränderungen) begleitet wird, sollte HCT AL abgesetzt werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit HCT AL und einem Kaliumsalz oder einem kaliumsparenden Diuretikum ist bei Patienten, die auch einen ACE-Hemmer erhalten, zu vermeiden.

Eine Hyponatriämie, die mit neurologischen Symptomen (Übelkeit, Debilität, fortschreitende Desorientiertheit, Apathie) einhergeht, wurde beobachtet.

Eine Überwachung der Serumelektrolyte ist vor allem bei älteren Patienten, bei Patienten mit Aszites aufgrund einer Leberzirrhose und bei Patienten mit Ödemen aufgrund eines nephrotischen Syndroms angezeigt. Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom sollte HCT AL nur unter engmaschiger Kontrolle und nur bei Patienten mit normalen Kaliumwerten ohne Anzeichen eines Volumenmangels oder einer schweren Hypoalbuminämie angewendet werden.

Metabolische Effekte

Wie andere Diuretika kann HCT AL die Harnsäurespiegel im Serum erhöhen. Gichtanfälle wurden während der Langzeitbehandlung beobachtet. Wie bei allen Thiazid-Diuretika kann sich während der Langzeittherapie die Glukosetoleranz verändern. Dieser Effekt ist bei niedriger Dosis weniger ausgeprägt. Die Ausbildung eines thiazid-induzierten manifesten Diabetes mellitus ist möglich. Eine geringe, zum Teil reversible Zunahme der Plasmakonzentration von Gesamt-Cholesterin, Triglyceriden oder LDL-Cholesterin wurde während der Langzeitbehandlung mit Thiaziden oder thiazidähnlichen Diuretika beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen wird kontrovers diskutiert.

HCT AL sollte nicht als Mittel der ersten Wahl zur Langzeitbehandlung bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus oder bei Patienten, die eine Therapie wegen einer Hypercholesterinämie (Diät allein oder in Kombination mit Arzneimitteln) erhalten, verwendet werden.

Thiazide verringern die Ausscheidung von Calcium. Pathologische Veränderungen der Nebenschilddrüse, einhergehend mit Hyperkalzämie und Hypophosphatämie, wurden bei einigen wenigen Patienten unter einer Langzeitbehandlung mit Thiaziden beobachtet. Wenn eine Hyperkalzämie auftritt, ist eine weiterführende Diagnostik angezeigt. Die üblichen Komplikationen eines Hyperparathyreoidismus wie Nierensteine, Knochenabbau und peptische Ulzera wurden nicht beobachtet.

Die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern wird besonders durch Arzneimittel verstärkt, die die Plasma-Renin-Aktivität erhöhen (z.B. Diuretika). Bei Gabe eines ACE-Hemmers zusätzlich zu einem Diuretikum sollte der ACE-Hemmer vorsichtig dosiert werden.

Ein latenter Lupus erythematodes kann möglicherweise durch Thiazide aktiviert werden.

Bei Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers erfolgen.

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust sollte unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Akute Myopie und Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiookratischen Reaktion, die in einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom resultierte, assoziiert. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Hydrochlorothiazid-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Kinder und Jugendliche

Über die Sicherheit der Anwendung von HCT AL bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von der Behandlung mit HCT AL auszuschließen.

Hinweise

Die Therapie sollte abgebrochen werden sobald eine der oben genannten Gegenanzeigen bzw. eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Therapieresistente Entgleisung des Elektrolythaushalts
- Orthostatische Regulationsstörungen
- Überempfindlichkeitsreaktionen

- Ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden
- Zentralnervöse Störungen
- Pankreatitis
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- Akute Cholezystitis
- Auftreten einer Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit
- Serum-Kreatinin-Konzentration über 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min

Die Anwendung von HCT AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von HCT AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten HCT AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

Die blutdrucksenkende Wirkung von HCT AL kann durch andere Diuretika, andere blutdrucksenkende Arzneimittel (z.B. Beta-Rezeptorenblocker), Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren sowie durch Alkoholgenuß verstärkt werden.

Unter der Behandlung mit HCT AL besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretikabehandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), Salicylate sowie Phenytoin können die antihypertensive und diuretische Wirkung von HCT AL vermindern, und es gab einzelne Berichte über die Verschlechterung der Nierenfunktion bei gleichzeitiger Anwendung mit Salicylaten oder anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika bei prädisponierten Patienten. Bei der gleichzeitigen Therapie mit hoch dosierten Salicylaten kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem durch HCT AL verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit HCT AL eine Hypovolämie oder Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von HCT AL und Beta-Rezeptorenblockern.

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie gefäßverengenden Arzneimitteln (z.B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von HCT AL abgeschwächt werden. Eine Anpassung der Dosierung von Insulin oder oralen Antidiabetika kann daher erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Therapie mit HCT AL entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist. Dadurch können Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen (Kammerarrhythmien inklusive Torsade de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalls verursachen können (z.B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III) beim Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Die gleichzeitige Anwendung von HCT AL und kaliuretischen Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylaten, Amphotericin B oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarktoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer Verringerung der renalen Ausscheidung der Zytostatika führen.

Die gleichzeitige Gabe von HCT AL und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardi- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher muss der Lithiumspiegel, bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithiumsalzen behandelt werden, sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten, bei denen Lithium eine Polyurie induziert hat, können Diuretika einen paradoxen antidiuretischen Effekt haben.

Bei gleichzeitiger Anwendung von HCT AL und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ kann durch HCT AL verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass HCT AL vor der Anwendung peripherer curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit HCT AL informiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol (Cholesterinsenkung) vermindert die Resorption von Hydrochlorothiazid. Es ist von einer Abnahme des pharmakologischen Effektes auszugehen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyl-dopa sind gelegentlich Hämolyse durch die Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von HCT AL und Allopurinol besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol.

Eine gleichzeitige Therapie mit HCT AL und Amantadin kann das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen des Amantadin erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von HCT AL und Calcium-Salzen kann über eine verminderte Calcium-Ausscheidung zu erhöhten Calcium-Spiegeln (Hyperkalzämie) im Serum führen. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Calcium-Salzen behandelt werden, den Calcium-Spiegel sorgfältig zu überwachen und gegebenenfalls die Dosierung anzupassen.

Die gleichzeitige Gabe von HCT AL und Vitamin D-Ergänzungspräparaten kann über eine verminderte Calcium-Ausscheidung zu erhöhten Calcium-Spiegeln im Serum führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von HCT AL und Ciclosporin besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperurikämie und von Gicht-ähnlichen Symptomen.

Bei gleichzeitiger Gabe von HCT AL und Carbamazepin kann der Natriumspiegel im Serum abfallen und sich eine Hyponatriämie entwickeln. Daher wird empfohlen, den Serum-Natriumspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Die gleichzeitige Einnahme von HCT AL und Chinidin führt zu einer Verminderung der Chinidin-Ausscheidung.

Die Bioverfügbarkeit von Thiazid-Diuretika kann durch Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) erhöht werden. Dies liegt wahrscheinlich an einer Verringerung der gastrointestinalen Motilität und der Magenentleerrate.

Thiazide können die hyperglykämische Wirkung von Diazoxid verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den

seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von HCT AL während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn HCT AL während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Thrombozytopenie (manchmal mit Purpura).

Gelegentlich: Leukopenie.

Sehr selten: Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose. Hinweise auf eine Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein. Infolge der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyl-dopa wurde eine immunhämolytische Anämie beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen, diese können als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen unter: „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) auftreten, selten als akute interstielle Nephritis, cholestatischer Ikterus, Vasculitis, Blutbildveränderungen (siehe Nebenwirkungen unter: „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) oder Arzneimittel-fieber.

Selten: Anaphylaktische oder anaphylaktoid Reaktionen (z.B. mit Schock). Erste Anzeichen für einen Schock sind u.a. Hautreaktionen wie Flush oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, allergische Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig kommt es bei der Therapie mit HCT AL – insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung zu

Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolyt-haushalt, insbesondere zur Hypokaliämie und Hyponatriämie, ferner zur Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie zur Hyperkalzämie.

Bei hoher Dosierung kann es infolge übermäßiger Diurese zu Flüssigkeits- und Natriumverlusten (Hypovolämie und Hyponatriämie) kommen. Dies kann sich in Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit und Durst, Erbrechen, Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schwäche, Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrheitszuständen, Nervosität, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z.B. Wadenkrämpfen), Herzklopfen, Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen und Synkopen äußern. Daher ist es wichtig, unerwünschte Flüssigkeitsverluste (z.B. bei Erbrechen, Durchfall, starkem Schwitzen) auszugleichen.

Bei exzessiver Diurese kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration und gelegentlich zu Konvulsionen, Benommenheit, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen sowie in seltenen Fällen zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann es – insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten – zu Thrombosen und Embolien kommen.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten extrarenalen Kaliumverlusten (z.B. bei Erbrechen oder chronischem Durchfall) kann als Folge erhöhter renaler Kaliumverluste eine Hypokaliämie auftreten, die sich in folgenden Symptomen äußern kann:

- neurologische Symptomatik: Müdigkeit, Schläfrigkeit, Apathie
- neuromuskuläre Symptomatik: Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen
- intestinale Symptomatik: Übelkeit, Erbrechen, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus
- renale Symptomatik: Polyurie, Polydipsie
- kardiale Symptomatik: Herzrhythmusstörungen, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen.

Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zum paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

EKG-Veränderungen (Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen) und gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können auftreten.

Hypermagnesiurien sind sehr häufig und äußern sich nur gelegentlich als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.

Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium) angezeigt. Bei Behandlungsbeginn und längerer Anwendung von HCT AL muss insbesondere der Serum-Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um das Auftreten zu niedriger Kaliumspiegel im Blut zu verhindern.

Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alka-

lose entwickeln bzw. eine bereits bestehende Alkalose verschlechtern.

Sehr häufig kommt es unter der Behandlung mit HCT AL zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Sehr häufig treten unter der Behandlung mit HCT AL eine Hyperglykämie und Glukosurie sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latenter oder manifestem Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit Kaliummangel auf.

Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen. Eine latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Häufig kann ein reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum beobachtet werden.

Sehr häufig kommt es unter HCT AL zu einer Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride).

Daher sollten während der Therapie mit HCT AL neben den Serumelektrolyten auch die Konzentrationen der harnpflichtigen Substanzen (Serum-Kreatinin, Harnstoff), die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride) sowie der Blutzucker und die Harnsäure regelmäßig kontrolliert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depressionen, Schlaflosigkeit/Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen oder Xanthopsie), Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit (Vorsicht beim Tragen von Kontaktlinsen), eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlechtern.

Nicht bekannt: Engwinkelglaukom.

Herzkrankungen

Häufig: Palpitationen (Herzklopfen). Gelegentlich: Orthostatische Regulationsstörungen (können durch Alkohol, Anästhetika oder Sedativa verstärkt werden) oder Blutdruckabfall, insbesondere bei Patienten mit Hypovolämie und Dehydratation (z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter hochdosierter Diuretika-Therapie).
Selten: Herzrhythmusstörungen.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis (in Einzelfällen nekrotisierende Vaskulitis).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Atemnotsyndrom (respiratory distress)/Dyspnoe, akute interstitielle Pneumonie.

Sehr selten: Plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik. Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Appetitlosigkeit, Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durch-

fall, Obstipation, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum).

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hyperamylasämie, Pankreatitis. Selten: Intrahepatische Cholestase, Ikterus. Häufigkeit nicht bekannt: Akute Cholezystitis (bei vorbestehender Cholelithiasis).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (z.B. Pruritus, Erythem, Hautausschlag, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria).

Sehr selten: Toxisch epidermale Nekrolyse. In Einzelfällen können ein kutaner Lupus erythematodes, kutane Lupus-erythematodes-artige Reaktionen oder die Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes auftreten.

Nicht bekannt: Erythema multiforme.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Glukosurie.

Häufig: Reversible Erhöhung der Serumkonzentrationen der harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen Kreatinin und Harnstoff. Gelegentlich: Interstitielle Nephritis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Potenzstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Arzneimittelfieber.

Nicht bekannt: Asthenie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) abhängig.

Eine Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Erbrechen, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z.B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen führen. Infolge Hypovolämie und Dehydratation kann es zur Hämokonzentration mit Thromboseneigung, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma oder zu einem akuten Nierenversagen kommen. Es

kann zu Elektrolytstörungen mit kardialen Arrhythmien kommen.

Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten.

Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: u. a. Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma) ein.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen. Bei gleichzeitiger Digitalis-Gabe können Arrhythmien durch eine eventuelle Hypokaliämie verstärkt werden.

Therapie einer Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit HCT AL umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von HCT AL zu vermindern.

Neben der Überwachung der vitalen Parameter unter intensivmedizinischen Bedingungen müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Ein spezifisches Antidot gegen Hydrochlorothiazid ist nicht bekannt.

Therapeutische Maßnahmen

- Bei Hypovolämie: Volumensubstitution.
- Bei Elektrolytstörungen: Elektrolytersatz (z.B. Kaliumsubstitution bei Hypokaliämie).
- Bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Low-Ceiling-Diuretika, Thiazide.
ATC-Code: C03AA03

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15% des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung.

Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen

Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kaliumionen). Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bicarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird.

Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Calcium-Ausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt. Der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Es wird ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Bei Patienten mit renalem und ADH-sensiblen Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt innerhalb von etwa 1–2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3–6 Stunden und hält 6–12 Stunden an, abhängig von der Dosis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid zu etwa 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt etwa 70%. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2–5 Stunden gemessen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64%; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 bis 1,1 l/kg.

Metabolismus

Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95% unverändert renal ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 6–8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden.

Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltraten (10 ml/min GFR) konnten nur noch 10% der verabfolgten Dosis im Urin nachgewiesen werden.

Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid.

Untersuchungen der Kinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke, und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In-vitro- und *In-vivo*-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen mit Hydrochlorothiazid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt und zeigten keine relevante Erhöhung der Anzahl von Tumoren in den Dosisgruppen.

Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im ersten Trimester exponiert. Es besteht der Verdacht, dass bei Verwendung in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden kann. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Feten sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cellulosepulver, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon (Typ A), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Povidon K 25, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/PVDC – Aluminium – Blisterfolie

Originalpackung mit 50 und 100 Tabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

69314.00.00
69315.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
20.05.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28.05.2014

10. Stand der Information

Mai 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin