

1. Bezeichnung des Arzneimittels

HCT STADA® 12,5 mg Tabletten
HCT STADA® 25 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

HCT STADA® 12,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 50,9 mg Lactose-Monohydrat.

HCT STADA® 25 mg Tabletten

Jede Tablette mit Kreuzbruchkerbe enthält 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 101,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

HCT STADA® 12,5 mg Tabletten

Weißer, runde Tablette.

Die Tablette darf nicht geteilt werden.

HCT STADA® 25 mg Tabletten

Weißer, runde Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

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 STADA® 12,5 mg Tabletten *Arterielle Hypertonie*

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

Kardiale, hepatische und renale Ödeme

Zu Behandlungsbeginn 1-mal täglich 2–4 Tabletten HCT STADA® 12,5 mg (entsprechend 25–50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag). Die Erhaltungsdosis beträgt 2–4(–8) Tabletten HCT STADA® 12,5 mg täglich (entsprechend 25–50(–100) mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern

1-mal täglich 2–3 Tabletten HCT STADA® 12,5 mg (entsprechend 25–37,5 mg Hydrochlorothiazid).

HCT STADA® 25 mg Tabletten *Arterielle Hypertonie*

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

Kardiale, hepatische und renale Ödeme

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

Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern

1-mal täglich 1–1½ Tabletten HCT STADA® 25 mg (entsprechend 25–37,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

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

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

HCT STADA® 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. 1 Glas Wasser) einzunehmen.

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

Nach Langzeitbehandlung sollte HCT STADA® ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

HCT STADA® darf nicht angewendet werden bei

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

- Hyponatriämie,
- Hypovolämie oder Dehydratation,
- Hyperkalzämie,
- Gicht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

HCT STADA® 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 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 STADA® unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

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.

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

Unter der Behandlung mit HCT STADA® 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 Diuretika-behandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

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.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die in einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom resul-

tierte, 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 muss möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

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

Dopingkontrollen

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

Sonstige Bestandteile

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

HCT STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 STADA® kann durch andere Diuretika, andere blutdrucksenkende Arzneimittel (z.B. Beta-Rezeptorenblocker), Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren sowie durch Alkohol verstärkt werden.

Unter der Behandlung mit HCT STADA® 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.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), Salicylate sowie Phenytoin können die antihypertensive und diuretische Wirkung von HCT STADA® vermindern. Bei der gleichzeitigen Therapie mit hochdosierten Salicylaten kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem durch HCT STADA® verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit HCT STADA® eine Hypovolämie oder Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von HCT STADA® 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 STADA® abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Behandlung mit HCT STADA® entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist. Dadurch können Wir-

kungen 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 STADA® und kaluretischen Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylaten, Amphoterin B oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit einer verstärkten Knochenmarktoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Die gleichzeitige Gabe von HCT STADA® und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithiumsalzen behandelt werden, den Lithiumspiegel sorgfältig zu überwachen.

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol (Cholesterinsenkung) vermindert die Resorption des Hydrochlorothiazids.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyl-dopa sind in Einzelfällen Hämolyisen durch die Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

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

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

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

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von HCT STADA® und Ciclosporin besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperurikämie und Gicht-ähnlicher Symptome.

Bei gleichzeitiger Gabe von HCT STADA® und Carbamazepin kann der Natriumspiegel im Serum abfallen. Daher wird empfohlen, den Serum-Natriumspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Die gleichzeitige Einnahme von HCT STADA® 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 Magenentleerungsrate. Im Gegensatz dazu können prokinetische Arzneimittel wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von Thiazid-Diuretika vermindern.

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 STADA® während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn HCT STADA® 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 Fä-

higkeit 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).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

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 Methyldopa wurde eine immunhämolytische Anämie beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems

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

Selten: Anaphylaktische oder anaphylaktoide 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 STADA® – insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zur Hypokaliämie und Hyponatriämie, ferner zu 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 oder Muskel-

krämpfen (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 in seltenen Fällen zu Konvulsionen, Benommenheit, Verwirrheitszuständen, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen 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 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 STADA® 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 Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende Alkalose verschlechtern.

Häufig kommt es unter der Behandlung mit HCT STADA® zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Häufig treten unter HCT STADA® eine Hyperglykämie und Glukosurie sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latentem 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.

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

Häufig kommt es unter HCT STADA® zu einer Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride).

Daher sollten während der Therapie mit HCT STADA® 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, Xanthopsie), Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit (Vorsicht beim Tragen von Kontaktlinsen), eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlechtern.

Nicht bekannt: Aderhauterguss, Engwinkelglaukom.

Herzkrankungen

Häufig: Palpitationen (Herzklopfen).
Gelegentlich: Orthostatische Regulationsstörungen oder Blutdruckabfall, insbesondere bei Patienten mit Hypovolämie und Dehydratation (z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter hoch dosierter Diuretika-Therapie).
Selten: Herzrhythmusstörungen.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis (in Einzelfällen nekrotisierende Vaskulitis).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: 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, Durchfall, Obstipation, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: 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: Toxische epidermale Nekrolyse.

In Einzelfällen können ein kutaner Lupus erythematoses, kutane Lupus-erythematoses-artige Reaktionen oder die Reaktivierung eines kutanen Lupus-erythematoses 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

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 Wasser- 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, Übel-

keit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma) ein.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation und 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 STADA® umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von HCT STADA® 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 die Abweichungen ggf. 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.

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.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid zu etwa 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit liegt bei 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 beträgt bei normaler Nierenfunktion etwa 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 relevanten Erhöhungen 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 2. 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 dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC – Aluminium Blisterfolie.

HCT STADA® 12,5 mg

Originalpackung mit 100 Tabletten.

HCT STADA® 25 mg

Originalpackung mit 30 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
 Stadastraße 2–18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888
 Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

69316.00.00
 69317.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 20. Mai 2009
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 27. Mai 2014

10. Stand der Information

Juli 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin