SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydrochloorthiazide Sandoz 50 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hydrochloorthiazide respectievelijk 50 mg per tablet.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet Hydrochloorthiazide Sandoz 50 mg bevat 95 mg lactose (als monohydraat).
Elke tablet Hydrochloorthiazide Sandoz 50 mg bevat 46 mg tarwezetmeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Hydrochloorthiazide Sandoz 50 mg: Witte ronde platte tablet, 8 mm diameter met breuklijn aan een zijde en inscriptie “HCT 50” op de andere zijde.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Arteriële hypertensie, essentieel of nefrogeen, voor zover de creatinineklaring meer bedraagt dan 30 ml/min; als monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva.
- Stabiel, chronisch licht tot matig ernstig hartfalen (functionele klasse II of III), voorzover de creatinineklaring meer bedraagt dan 30 ml/min.
- Oedeem van een bepaalde oorsprong:
  - oedeem als gevolg van nefrotisch syndroom, uitsluitend bij normokaliëmische patiënten met geen teken van volumedepletie of ernstige hypoalbuminemie.
  - ascites als gevolg van levercirrose bij stabiele patiënten onder strikt toezicht.
- Profylaxe van herhaald optredende calciumoxalaat-calculi bij patiënten met idopathische, normocalciëmische hypercalciurie.
- Nefrogene diabetes insipidus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Zoals bij alle diuretica, moet de therapie worden aangevangen met de laagst mogelijke dosis. Deze dosis dient te worden aangepast op geleide van de respons van elke individuele patiënt. Op deze wijze wordt een maximaal therapeutisch effect bereikt, terwijl de bijwerkingen tot een minimum worden beperkt.
De dagdosis kan als enkele dosis of verdeeld over twee doses worden toegediend. Een dagdosis ≤ 50 mg bij voorkeur in 1 dosis ’s morgens innemen, met of zonder voedsel.

De aanbevolen lagere doseringen zijn niet mogelijk met dit product, echter er zijn producten met een lagere sterkte beschikbaar.
De aanbevolen hogere doseringen zijn allemaal mogelijk met dit product, echter er zijn producten met een hogere sterkte beschikbaar waardoor minder tabletten per keer nodig zijn.

Hypertensie
De klinische nuttige doses variëren van 12,5 tot 50 mg dag.
De aanbevolen startdosis is ofwel 12,5 mg dag, ofwel 25 mg dag.
Bij een gegeven dosis wordt het maximale effect na 3-4 weken bereikt.
Wanneer de bloeddrukdaling bij een dosering van 25 of 50 mg dag onvoldoende blijkt is een combinatie met een ander antihypertensivum (b.v. een ß-blokker of een ACE-remmer) aan te bevelen. Het wordt aanbevolen om de toediening van diuretica (zoals hydrochloorthiazide) gedurende enkele dagen voorafgaand aan de toediening van de ACE-remmer te staken.

Stabiele, chronische hartinsufficiëntie (functionele klasse II, III)
De aanbevolen startdosis bedraagt 25 - 50 mg per dag. Op geleide van het effect kan deze dosering eventueel worden verhoogd tot maximaal 100 mg per dag. Voor de onderhoudstherapie dient de laagst mogelijke effectieve dosering gegeven te worden. Elektrolyten- en/of volumedepletie dient te worden gecorrigeerd voor toediening van hydrochloorthiazide in combinatie met een ACE-remmer of angiotensine receptorblokker (ARB), of de behandeling dient opgestart te worden onder strikt medisch toezicht (zie rubriek 4.4).
Oedeem van een bepaalde oorsprong (zie rubriek 4.1):
Begin met 12,5-25 mg/dag en bepaal door titratie de laagst mogelijke effectieve dosis. De dosis mag niet meer bedragen dan 50 mg dag.

Profylaxe van herhaald optredende calciumoxalaat-calculi bij patiënten met idopathische, normocalciëmische hypercalciurie
De aanbevolen dagelijkse dosis bedraagt 25-50 mg.

Nefrogene diabetes insipidus (NDI)
De aanbevolen dosis bij kinderen bedraagt 1-2 mg kg dag, onder strikte controle van het kaliumgehalte.
Bij volwassenen zijn aanvangsdoseringen tot 100 mg gebruikt.

Speciale groepen
Verminderde nierfunctie
Voor patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring tussen 30 en 70 ml/min) wordt een dosisreductie met 50% aanbevolen (zie rubriek 5.2). Gebruik van Hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie
Voor patiënten met een lichte tot matige verminderde leverfunctie is er geen aanpassing van de startdosis vereist (zie rubriek 5.2). Gebruik van hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

- bekende overgevoeligheid voor hydrochloorthiazide of andere sulfonamidederivaten
- anurie
- ernstige nier- (creatinineklaring < 30 ml/min) of leverfunctiestoornissen
- refractoire hypokaliëme, hyponatriëmie en hypercalciëmie

- symptomatische hyperurikemie (jicht of urinezuur-calculi in anamnese)
- aandoeningen met een vergroot kaliumverlies, zoals zoutverliezende nefropathieën
- prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verminderde nierfunctie
Hydrochloorthiazide dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige nierziekten (zie ook rubriek 4.2 en 5.2). Gebruik van hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).
Verminderde leverfunctie
Voor patiënten met een lichte tot matige verminderde leverfunctie is er geen aanpassing van de startdosis vereist (zie rubriek 4.2 en 5.2). Thiaziden kunnen, net zoals andere diuretica, leiden tot een verstoring van de elektrolytenbalans, waardoor hydrochloorthiazide met voorzichtigheid dient te worden gebruikt voor de behandeling van cirrotische ascites. Gebruik van hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Elektrolyten
Van alle patiënten die thiazidediuretica ontvangen dienen serumelektrolytconcentraties voor en gedurende de behandeling te worden gecontroleerd en zo nodig gecorrigeerd. Het controleren van de serumelektrolyten is in het bijzonder van belang bij ouderen, bij patiënten met ascites als gevolg van levercirrose en bij patiënten met oedeem als gevolg van nefrotisch syndroom. Voor het laatste geval, dient hydrochloorthiazide enkel onder strikt medisch toezicht te worden gebruikt door normocalciëmische patiënten die geen tekenen van volumedepletie of ernstige hypoalbuminemie vertonen.
Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. De behandeling met thiaziden mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie.
Zoals bij alle thiazidediuretica, is door hydrochloorthiazide veroorzaakte uitscheiding van kalium dosisafhankelijk. Bij een dosering van 12,5 mg/dag is de afname van serumkaliumconcentraties gemiddeld 0,36 mmol/l na een behandelingsduur van 6 maanden. Bij langdurige behandeling dient de serumkaliumconcentratie bij het begin van de behandeling en vervolgens na 3-4 weken bepaald te worden. Vervolgens dient -indien de kaliumbalans niet verstoord wordt door andere factoren (bij. braken, diarree, wijziging in nierfunctie)- deze iedere 4-6 maanden te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige behandeling met een oraal kaliumzout (bijv. KCI) of een kaliumsparend diureticum kan worden overwogen bij patiënten die digitalis krijgen, bij symptomen van een coronaire hartziekte, bij patiënten die hoge doses van een ß-adrenerge agonist ontvangen en in al die gevallen waarbij de plasma-kaliumconcentraties < 3,0 mmol/l zijn.
Indien hypokaliëmie vergezeld gaat van klinische symptomen (bijv. spierzwakte, parese en veranderingen in het ECG), dient de toediening van hydrochloorthiazide gestaakt te worden.
Een gecombineerde behandeling, bestaande uit hydrochloorthiazide en een kaliumzout of een kaliumsparend diureticum, dient vermeden te worden bij patiënten die eveneens ACE-remmers, ARB's of DRI's ontvangen.

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie worden bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. In geïsoleerde gevallen is hyponatriëmie waargenomen, vergezeld van neurologische symptomen (misselijkheid, toenemende desoriëntatie, apathie).
Thiazidediuretica verminderen de urinaire excretie van calcium en kunnen een lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken, waardoor hydrochloorthiazide met voorzichtigheid dient te worden

gebruikt bij patiënten met hypercalciëmie. Bij enkele patiënten met hypercalciëmie en hypofosfatemie die een langdurige behandeling met thiaziden ontvingen, werden pathologische veranderingen in de bijschildklier waargenomen. Indien hypercalciëmie voorkomt, is verdere diagnostische informatie vereist.

Metabole effecten
Hydrochloorthiazide kan, net als andere diuretica, het serumurinezuurgehalte verhogen, maar nieuwe jichtaanvallen worden bij langdurig gebruik slechts zelden gezien.
Hydrochloorthiazide dient niet gebruikt te worden als een eerste-keuze middel voor langdurige therapie bij patiënten met manifeste diabetes mellitus. Zoals bij alle thiazidediuretica, kan de glucosetolerantie veranderen tijdens chronische therapie, waarbij het effect bij lage doses geringer is. Echter, diabetes mellitus treedt tijdens de behandeling slechts zelden op, zeker bij patiënten waarbij geen andere predisponerende factoren zijn. Verslechtering van de metabole situatie bij diabetici komt zelden voor.

Kleine, deels reversibele toenamen in plasmaconcentraties van totaal cholesterol, triglyceriden, of "low-density lipoprotein" -cholesterol zijn gemeld bij patiënten gedurende langdurige behandelingen met thiaziden en thiazide-achtige diuretica.
De klinische relevantie van deze bevindingen staat ter discussie.
Hydrochloorthiazide dient niet gebruikt te worden als een eerste-keuze middel bij patiënten die therapie voor hypercholesterolemie ontvangen (dieet gecombineerde therapie).
Profylaxe van calciumoxalaat-calculi
Bij de profylactische behandeling voor oxaalstenen dient de calciumuitscheiding in de urine gecontroleerd te worden ter beoordeling van het effect van de behandeling.’

Acute myopie en secundair kamerhoekglaucoom
Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut kamerglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut kamerglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Overige waarschuwingen
Lupus erythematosus kan mogelijk worden geactiveerd tijdens de behandeling met thiaziden.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom
Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

Niet-melanome huidkanker
Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en

plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit
Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met hydrochloorthiazide te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Hydrochloorthiazide bevat lactose
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Hydrochloorthiazide bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Hydrochloorthiazide bevat tarwezetmeel
Dit middel bevat slechts een zeer kleine hoeveelheid gluten (uit tarwezetmeel) en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken als u coeliakie heeft. Eén tablet bevat niet meer dan 5 microgram gluten.
Als de patiënt een tarweallergie heeft, mag dit geneesmiddel niet worden ingenomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met Hydrochloothiazide:

Lithium
Omdat diuretica de lithiumspiegel verhogen, moet bij patiënten, die onder lithiumtherapie staan en die tevens hydrochloorthiazide innemen, de lithiumspiegel extra worden gecontroleerd. Bij een door lithium geïnduceerde polyurie kunnen diuretica een paradoxaal antidiuretisch effect teweegbrengen.

Andere antihypertensiva
Thiazidediuretica versterken de antihypertensieve werking van andere antihypertensieve geneesmiddelen (bv. guanethidine, methyldopa, bètablokkers, vasodilatoren, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers, ARB’s en DRI’s).

Skeletspierrelaxantia: Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

Geneesmiddelen die kaliumspiegels in serum beïnvloeden
Het hypokaliëmische effect van diuretica kan versterkt worden bij gelijktijdige toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroïden, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten of anti-aritmica (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden
Het hyponatriëmische effect van diuretica kan versterkt worden bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen (zie ook rubriek 4.4).

Antidiabetica
Het kan nodig zijn de dosis van insuline of een oraal antidiabeticum aan te passen.

Digitalisglycosiden
Indien tijdens de behandeling met diuretica hypokaliëmie of hypomagnesiëmie als bijwerkingen optreden, kunnen bij patiënten die tevens met digitalisglycosiden worden behandeld, hartritmestoornissen ontstaan. (zie rubriek 4.4).

NSAID's en selectieve Cox-2 remmers
Enige niet-steroïde antiflogista (b.v. indometacine) kunnen de diuretische en antihypertensieve werking van de diuretica verzwakken, bij gepredisponeerde patiënten werd in enige van dergelijk gevallen een verslechtering van de nierfunctie waargenomen.

Allopurinol
Gelijktijdige toediening van thiazide-diuretica kan het risico van overgevoeligheidsreacties op allopurinol vergroten.

Amantadine
Gelijktijdige toediening van thiazide-diuretica kan het risico van bijwerkingen van amantadine vergroten.

Cytostatica (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat)
Gelijktijdig gebruik van thiazide-diuretica kan de renale uitscheiding van cytostatica verminderen en de myelosuppresieve effecten versterken.

Anticholinergica (bijv. atropine, biperideen)
De biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kan worden vergroot door anticholinergica, als gevolg van een vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en maagledigingssnelheid. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kunnen verminderen.

Ionenwisselaarharsen
De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4 tot 6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

Vitamine D
Gelijktijdig gebruik van thiazide-diuretica kan de uitscheiding van calcium in de urine verminderen en gelijktijdige toediening van vitamine D kan de toename van het serum-calcium versterken.

Ciclosporine
Gelijktijdige behandeling met diuretica kan het risico van hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.

Calciumzouten
Gelijktijdig gebruik van thiazide-achtige diuretica kan leiden tot hypercalciëmie doordat de tubulaire calciumreabsorptie toeneemt.

Diazoxide
Thiazide-diuretica kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide vergroten.

Methyldopa
In de literatuur wordt melding gemaakt van het optreden van hemolytische anemie bij het gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Alcohol, barbituraten of narcotica
Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en alcohol, barbituraten of narcotica kan orthostatische hypotensie vergeren.

Pressoraminen
Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is echter onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

Ketanserine
Gelijktijdig toegediend ketanserine en diuretica die een hypokaliëmisch effect hebben kan resulteren in ventriculaire hartritmestoornissen. Aangeraden wordt om ketanserine alleen gelijktijdig met een diureticum te geven als tegelijkertijd een kaliumsparend diureticum of een ACE remmer wordt toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Over het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, in het bijzonder gedurende het eerste trimester bestaan onvoldoende gegevens om de schadelijkheid te kunnen beoordelen. Tot nu toe geeft de beperkte ervaring met gebruik tijdens het eerste trimester geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de mens. Er zijn geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.
Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van thiazidediuretica moet bij gebruik tijdens het tweede en derde trimester rekening gehouden worden met verstoring van de foetoplacentaire perfusie en foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie. Indien toegediend aan patiënten met zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie en/of (pre)eclampsie bestaat tevens het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het verloop van het ziektebeeld door deze medicatie niet wordt beïnvloed. Hydrochloorthiazide dient daarom niet voor de bovengenoemde indicaties te worden toegepast. Hydrochloorthiazide mag tijdens de zwangerschap alleen op zeer

strikte indicatie worden gebruikt. Bij gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap dient de vrouw te worden gecontroleerd op intra-uteriene groei, hematocriet en elektrolyten.

Borstvoeding
Hydrochloorthiazide kan de melkproductie verlagen. Hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan ongunstige farmacologische effecten veroorzaken bij de zuigeling (verhoogd vrij bilirubine). Indien hydrochloorthiazide geïndiceerd is, dient het nut van borstvoeding te worden afgewogen tegen het risico voor het kind.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten van hydrochloorthiazide op de vruchtbaarheid. In dierstudies had hydrochloorthiazide geen invloed op de vruchtbaarheid en bevruchting (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Hydrochloorthiazide kan, in het bijzonder in het begin van de behandeling, de reacties van de patiënt negatief beïnvloeden, bijvoorbeeld bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen die werden gemeld na het gebruik van hydrochloorthiazide waren over het algemeen licht tot matig. Deze bijwerkingen werden gerapporteerd gedurende klinisch onderzoek en postmarketingervaringen.
De bijwerkingen worden hieronder gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst, volgens het volgende schema: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden(<1/10.000), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: vooral bij hogere doses: hypokaliëmie en stijging van het bloedlipidengehalte
Soms: hyponatriëmie, hypomagnesiëmie, en hyperurikemie.
Zelden: hypercalciëmie, hyperglykemie, glycosurie.
Zeer zelden: hypochloremische alkalose.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Soms: urticaria en andere vormen van huiduitslag.
Zelden: fotosensitiviteitsreactie.
Zeer zelden: angiitis necroticans (vasculitis) en toxische epidermale necrolyse, cutane lupus, erythematosus-achtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus.
Niet bekend: erythema multiforme.

Maagdarmstelselaandoeningen
Soms: verlies van eetlust, lichte misselijkheid en braken.
Zelden: abdominale pijn, obstipatie en diarree.
Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen
Zelden: cholestase of geelzucht.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zeer zelden: luchtwegaandoening, pneumonitis, pulmonaal oedeem en 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)..

Hartaandoeningen
Soms: orthostatische hypotensie, wat kan worden versterkt door alcohol, anesthetica of sedativa.
Zelden: hartaritmieën.

Zenuwstelselaandoeningen
Zelden: hoofdpijn, duizeligheid of dufheid, slaapstoornissen, depressie en paresthesie.
Niet bekend: pyrexie.

Oogaandoeningen
Zelden: visusstoornissen, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling.
Niet bekend: kamerhoekblokglaucoom.
Niet bekend: choroïdale effusie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zelden: trombocytopenie soms met purpura.
Zeer zelden: leukopenie, agranulocytose, beenmergdepressie en hemolytische anemie.
Niet bekend: aplastische anemie.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Niet bekend: spierspasmen, asthenie

Nier- en urinewegaandoeningen
Niet bekend: acuut nierfalen, renale aandoening.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Soms: impotentie.

Immuunsysteemaandoeningen
Zeer zelden: overgevoeligheid (waaronder ademnood inclusief pneumonitis en pulmonaal oedeem).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)
Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
* Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen die kunnen optreden na ingestie zijn het acute verlies van vloeistof, gastro-intestinale verschijnselen, polyurie of oligurie, duizeligheid en bewustzijnsstoornissen. Ten gevolge van ernstige hypokaliëmie: spierzwakte, vermoeidheid, concentratiestoornissen, sufheid, hartritmestoornissen, hypotensie, coma. Ten gevolg van acute hypnoatriëmie: rusteloosheid, hoofdpijn, pijn of krampen, spierschokken.

Behandeling
De behandeling bestaat uit laten braken, het herhaaldelijk toedienen van geactiveerde kool en veel laten drinken. Zonodig maagspoelen (alleen zinvol kort na inname).
Vocht- en electrolytenbalans op peil houden. Zonodig kaliumsuppletie.
Verder symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: benzothiadiazine (thiazide) diureticum.
ATC-code: C03 AA03.

Thiazide-diuretica oefenen hun werking vooral uit in het distale deel van de niertubulus door de NaCl-terugresorptie te remmen (door middel van antagonisme ten opzichte van de Na^+Cl-carrier). De toegenomen hoeveelheid Na^+ en water in de ductus colligens en/of de toegenomen filtratiesnelheid leidt tot een toegenomen secretie en excretie van K^+ en H^+.
Bij personen met een normale nierfunctie, wordt al diurese bevorderd na toediening van 12,5 mg hydrochloorthiazide. De resulterende verhoging van de urinaire excretie van natrium en chloride en de relatief geringe verhoging van het kalium in de urine zijn dosisafhankelijk. Het diuretisch en natriuretisch effect wordt merkbaar na 1-2 uur na orale toediening van hydrochloorthiazide, bereikt zijn maximum na 4-6 uur en kan 10-12 uur aanhouden.

Door thiaziden geïnduceerde diurese leidt aanvankelijk tot een afname van het plasmavolume, het hartminuutvolume en de systemische bloeddruk. Het renine-angiotensine-aldosteron systeem kan geactiveerd worden. Het hypotensieve effect blijft behouden bij het voortzetten van de medicatie, waarschijnlijk als gevolg van de afname van de perifere weerstand; het hartminuutvolume komt weer op de uitgangswaarde en het plasmavolume blijft iets lager.

Bij langdurige toepassing is het antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide dosisafhankelijk tussen 12,5 en 50-75 mg per dag. Het maximale hypotensief effect wordt bij de meeste patiënten gewoonlijk met 50 mg per dag bereikt. Het verhogen van de dosis boven de 50 mg/dag vergroot de metabole complicaties en is uit therapeutisch oogpunt zelden noodzakelijk.

Indien als monotherapie gegeven, blijkt hydrochloorthiazide, net als andere diuretica, in ongeveer 40-50% van de patiënten een goed effect te geven. In het algemeen blijken ook ouderen en negroïde patiënten goed op diuretica als primaire therapie te reageren.

Een gecombineerde behandeling met andere antihypertensiva versterkt het bloeddrukverlagend effect. Bij een groot gedeelte van de patiënten, die onvoldoende reageren op monotherapie, kan op deze wijze een verdere afname van de bloeddruk worden bereikt.

Omdat thiazidediuretica, zoals hydrochloorthiazide, de Ca^+-uitscheiding verminderen, zijn deze

gebruikt om het herhaald optreden van renale calciumoxalaatstenen te voorkomen bij patiënten met idiopatische, normocacemische hypercalciurie.

Bij langdurige therapie blijken thiazidediuretica-gebruikers een significant hoger mineraalgehalte in de botten te hebben dan niet-gebruikers.
Bij nefrogene diabetes insipidus verminderd hydrochloorthiazide het urinevolume en vergroot het de osmolaliteit van de urine.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen
Absorptie
De absorptie van hydrochloorthiazide, toegediend als hydrochloorthiazide tabletten, bedraagt in totaal circa 70% van de dosis. Echter, variaties in absorptie als gevolg van vasten of voedselinname zijn van geringe klinische betekenis. De absorptie van hydrochloorthiazide is verminderd bij patiënten die lijden aan decompensatio cordis.

Distributie
In het therapeutisch gebied is de biobeschikbaarheid en de maximale concentratie rechtevenredig met de dosis. Na continue toediening verandert de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet en is de gemiddelde concentratie ca. 100 ng/ml bij een dosering van 75 mg per dag dagelijks gedurende zes weken.

Biotransformatie
Hydrochloorthiazide accumuleert in erytrocyten en bereikt een maximale concentratie circa 4 uur na orale toediening. Na 10 uur is de concentratie in de erythrocyten ongeveer driemaal hoger dan in plasma. Een binding aan de plasma-eiwitten van circa 40-70% is gemeld en het schijnbaar verdelingsvolume kan worden geschat op 5-6 l/kg.
Hydrochloorthiazide passeert de placenta en bereikt in de navelstreng een concentratie die de concentratie in het plasma van de moeder benadert. Het geneesmiddel accumuleert in het amnionvocht, waar de concentratie negentien maal zo hoog kan worden dan de concentratie in de navelstreng.
Hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Eliminatie
Hydrochloorthiazide wordt uit plasma geëlimineerd met een eliminatiehalfwaardetijd van gemiddeld 9,5 tot 13 uur in de terminale eliminatiefase. Binnen 72 uur wordt 60-80% van een orale dosis uitgescheiden in de urine, 95% in de onveranderde vorm en ongeveer 4% als het hydrolysaat 2-amino-4-chloor-m-benzeendisulfonamide (ACBS). Tot 24% van een orale dosis wordt in de faeces

uitgescheiden en een te verwaarlozen hoeveelheid wordt via de gal uitgescheiden.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
Bij oudere patiënten is de "steady-state"-concentratie van hydrochloorthiazide verhoogd en de systemische klaring significant verlaagd vergeleken met jongere patiënten. Daarom is het noodzakelijk dat de behandeling van oudere patiënten onder strikt toezicht plaatsvindt.

Bij patiënten met verminderde nierfunctie (kreatineklaring tussen 30 en ca 70 ml/min) wordt de urinaire excretiesnelheid verlaagd en wordt een hogere maximale plasmaconcentratie en AUC waargenomen. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd wordt twee maal zo lang. Bij deze patiënten wordt een dosisreductie van 50% aanbevolen.

Leverziekten hebben geen significante invloed op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide en gewoonlijk is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Resultaten uit preklinisch onderzoek voegen geen relevante informatie toe aan hetgeen reeds is vermeld in de overige rubrieken van deze SPC

Preklinische gegevens laten geen speciaal risico zien voor de mens gebaseerd op conventionele studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale verdraagbaarheid, genotoxiciteit, carcinogeniteit, fertiliteit en reproductietoxiciteit.
Hydrochloorthiazide is fotosensibiliserend en versterkte de UVA-geïnduceerde DNA schade (gemeten als verhoogde productie van pyrimidine dimeren) *in vitro* en in de huid van muizen na orale behandeling. Op de basis hiervan wordt er geconcludeerd dat hydrochloorthiazide de kankerverwekkende werking van de UVA straling mogelijk kan versterken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Tarwezetmeel
Voorverstijfseld zetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat (E470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten in PVC/Al stripverpakking à 30 en 90 stuks of 50 stuks (E.A.V.)
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH, Almere
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hydrochloorthiazide Sandoz 50 mg, tabletten: RVG 106654

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 februari 2010
Datum van laatste hernieuwing: 9 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 29 november 2021