

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydrochloorthiazide Mylan 12,5 mg, tabletten
Hydrochloorthiazide Mylan 25 mg, tabletten
Hydrochloorthiazide Mylan 50 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hydrochloorthiazide 12,5 mg, tabletten:
Elk tablet bevat 12,5 mg hydrochloorthiazide

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 50,5 mg lactosemonohydraat.

Hydrochloorthiazide 25 mg, tabletten:
Elk tablet bevat 25 mg hydrochloorthiazide

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 101 mg lactosemonohydraat.

Hydrochloorthiazide 50 mg, tabletten:
Elk tablet bevat 50 mg hydrochloorthiazide

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 202 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Hydrochloorthiazide 12,5 mg, tabletten:
Witte, ronde tabletten met een diameter van 6 mm en een breukstreep aan één kant.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Hydrochloorthiazide 25 mg, tabletten:
Witte, ronde tabletten met een diameter van 8 mm en een breukstreep aan één kant.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Hydrochloorthiazide 50 mg, tabletten:
Witte, ronde tabletten met een diameter van 10 mm en een breukstreep aan één kant.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

12,5 mg of 25 mg tabletten:

Hydrochloorthiazide Mylan 12,5 mg of 25 mg tabletten is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële arteriële hypertensie en voor de behandeling van hart-, lever- en nieroedeem.

50 mg tabletten:

Hydrochloorthiazide Mylan 50 mg tabletten is geïndiceerd voor de behandeling van hart-, lever- en nieroedeem.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet altijd worden aangepast volgens de individuele vereisten van de patiënt.

12,5 mg of 25 mg tabletten:

Arteriële hypertensie:

De initiële dosis is één hydrochloorthiazide-tablet van 12,5 mg of één hydrochloorthiazide-tablet van 25 mg per dag (12,5 – 25 mg hydrochloorthiazide/dag).

De langetermijndosis is gewoonlijk één hydrochloorthiazide-tablet van 12,5 mg per dag (12,5 mg hydrochloorthiazide/dag).

Een elektrolyt of bloedvolume tekort dient te worden afgewogen voordat hydrochloorthiazide kan worden gebruikt. Anders dient de behandeling bij de start te worden uitgevoerd onder zorgvuldig medisch toezicht (zie rubriek 4.4).

12,5 mg of 25 mg of 50 mg

Hart-, lever- en nieroedeem:

De initiële dosis is één hydrochloorthiazide-tablet van 25 mg of één van 50 mg per dag (25 – 50 mg hydrochloorthiazide/dag).

De langetermijndosis is gewoonlijk één hydrochloorthiazide-tablet van 25 mg per dag of één tot twee tabletten van 50 mg per dag (25 – 50 (-100) mg hydrochloorthiazide/dag).

Nieraandoeningen

Er is geen aanpassing van de initiële dosis noodzakelijk voor patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.1). Hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nieraandoeningen (i.e. creatinine klaring < 30 mL/min). Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt bij patiënten met anurie (zie rubriek 4.3).

Leveraandoeningen

Er is geen aanpassing van de initiële dosis noodzakelijk voor patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.1). Zoals met andere diuretica kan thiazide een onbalans in elektrolyten veroorzaken, hepatische encefalopathie veroorzaken en levernier syndroom wanneer het gebruikt wordt om ascites te behandelen die wordt veroorzaakt door cirrose van de lever. Hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

Ernstige cardiale decompensatie

Bij patiënten met ernstige cardiale decompensatie, is resorptie van hydrochloorthiazide mogelijk aanzienlijk beperkt.

Pediatrische patiënten

Er is geen ervaring bij kinderen en adolescenten. Daarom mag hydrochloorthiazide niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten dienen bij het ontbijt volledig (niet gekauwd) te worden genomen met een voldoende hoeveelheid vloeistof.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling is onbeperkt en afhankelijk van het type en de ernst van de ziekte. Na de langetermijnbehandeling dient de behandeling met hydrochloorthiazide geleidelijk aan te worden stopgezet.

4.3 Contra-indicaties

Hydrochloorthiazide Mylan mag niet worden gebruikt in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere thiazide, sulfonamide of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie ook rubriek 4.4).
- ernstige nierziekte (verminderde nierfunctie met oligurie of anurie; creatinineklaring van < 30 mL/min, serumcreatinine van > 1,8 mg/100 ml),
- acute glomerulonefritis,
- ernstige leverfunctiestoornis (hepatische coma en hepatische precoma),
- hypokaliëmie,
- hyponatriëmie,
- hypovolemie,
- hypercalcemie,
- symptomatische hyperuricemie (patiënten met een voorgeschiedenis van jicht),
- jicht
- hypertensie tijdens zwangerschap

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 Mylan 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.

Hypotensie:

Symptomatische hypotensie kan plaatsvinden bij bepaalde patiënten. Dit werd zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, maar was waarschijnlijker bij aanwezigheid van vloeistofdepletie of elektrolytenonbalans. Daarom dient een regelmatige bepaling van serumelektrolyten en creatinine te worden uitgevoerd.

Elektrolyten

Thiazide diuretica kunnen hypokaliëmie veroorzaken of de bestaande hypokaliëmie verslechteren. Thiazide diuretica dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ziektes die een verhoogd verlies van kalium kunnen veroorzaken zoals nefropathie met uitscheiding van zouten en pre-nier (cardiogene) verslechtering van nierfuncties. Stabiliseren van hypokaliëmie en mogelijk gelijktijdig hypomagnesiëmie voor de start van de behandeling met thiazide wordt aanbevolen. De serum kalium en magnesium waarden moeten regelmatig worden gecontroleerd. Alle patiënten die thiazide diuretica ontvangen dienen te worden gecontroleerd op elektrolyten onbalans met name kalium.

Zoals met alle thiazide diuretica hangt hydrochloorthiazide-geïnduceerde kalium uitscheiding af van de dosering. In geval van langetermijn behandeling dient de kalium concentratie in het serum gecontroleerd te worden aan het begin van de behandeling en na 3-4 weken. Een controle dient regelmatig te worden uitgevoerd tenzij de kalium balans wordt aangedaan door andere factoren (bijvoorbeeld braken, diarree, verandering in nierfunctie).

De getitreerde extra toediening van orale kalium zouten (bijvoorbeeld KCl) kan worden overwogen bij patiënten die digitalis ontvangen (zie rubriek 4.5), die symptomen hebben van coronaire hartziekte (tenzij ze ook een ACE-remmer ontvangen) en bij patiënten die een hoge dosis van een β -agonist ontvangen, en bij alle gevallen waarbij de kalium concentratie in het serum lager is dan 3,0 mmol/L. Wanneer orale kalium zouten niet getolereerd worden kan hydrochloorthiazide worden gecombineerd met een kalium-sparend diureticum indien nodig.

In elk geval dient de normalisering van de kalium balans zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van een combinatie therapie met kalium zouten. Wanneer hypokaliëmie gepaard gaat met symptomen (bijvoorbeeld spierzwakte, parese of ECG veranderingen) dient hydrochloorthiazide te worden gestaakt.

Het gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en een kalium zout of een kalium sparend diureticum moet worden vermeden bij patiënten die ook ACE remmers, angiotensine receptor blokkers (ARBs) of directe renine remmers ontvangen.

Thiazide diuretica kunnen hyponatriëmie veroorzaken of bestaande hyponatriëmie verslechteren. Bij patiënten met ernstige natrium of volume tekorten, zoals die patiënten die hoge doses diuretica ontvangen, kan symptomatische hypotensie voorkomen in zeldzame gevallen na de start van de behandeling met hydrochloorthiazide. In individuele gevallen is hyponatriëmie met gelijktijdige neurologische symptomen (misselijkheid, progressieve desoriëntatie en apathie) waargenomen. Thiazide diuretica dienen enkel te worden gebruikt nadat een bestaand natrium of volume tekort is gestabiliseerd. Anders dient de behandeling enkele te worden gestart onder zorgvuldig medisch toezicht. Regelmatige controle van serum natrium concentratie wordt aanbevolen.

Controle van serum elektrolyten is geïndiceerd bij oudere patiënten met name bij patiënten met ascites veroorzaakt door levercirrose en patiënten met oedeem veroorzaakt door nefrotisch syndroom. Patiënten met nefrotisch syndroom dienen hydrochloorthiazide enkele toegediend te krijgen onder zorgvuldig medisch toezicht en alleen wanneer ze normale kalium waarden hebben zonder symptomen van volume tekort of ernstige hypoalbuminiëmie.

Zoals met andere diuretica kan hydrochloorthiazide de serum urinezuur waarden verhogen als gevolg van een verminderde urinezuur klaring, hyperuricemie veroorzaken of verslechteren en jicht veroorzaken bij patiënten die gevoelig zijn voor jicht.

Metabole effecten

Thiazide behandeling kan glucose tolerantie verslechteren. Bij diabetische patiënten kan een dosis aanpassing van insuline of orale hypoglycemische middelen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5) Latente diabetes mellitus kan naar boven komen tijdens behandeling met thiazides.

Verhogingen in cholesterol- en triglyceridenspiegels gaan gepaard met thiazide diuretica behandeling.

Significante hypercalcemie die niet reageert op het staken van thiazide of die ≥ 12 mg/dL kan een uiting zijn van een onderliggende hypercalcemische voortgang die onafhankelijk is van thiazide.

Thiaziden kunnen de uitscheiding van urinecalcium verlagen en een cyclische en lichte stijging van serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen van het calciummetabolisme. Uitgesproken hypercalcemie kan duiden op verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden stopgezet voor het uitvoeren van een test voor de bij schildklierfunctie. Er is aangetoond dat thiaziden de urine-uitscheiding van magnesium verhogen, dit kan leiden tot hypomagnesiëmie.

Pathologische verandering in de bij schildklier gecombineerd met hypercalcemie en hypofosfatemie is waargenomen bij verschillende patiënten die langdurig werden behandeld met thiazides. Wanneer hypercalcemie plaats vindt zijn verdere diagnostische maatregelen nodig.

Tijdens behandeling met hydrochloorthiazide is de inname van voldoende vloeistof noodzakelijk en patiënten dienen kalium-rijk voedsel te eten (bijvoorbeeld bananen, groente, noten)

Nierfunctiestoornis en niertransplantatie:

Hydrochloorthiazide is niet doeltreffend als monotherapie bij patiënten met nierinsufficiëntie (glomerulaire filtersnelheid van minder dan 30 mL/min en/of serumcreatinine van meer dan 1,8 mg/100 ml). Hydrochloorthiazide kan schade veroorzaken bij de patiënt omdat het de glomerulaire filtersnelheid verder kan doen dalen. Daarom is hydrochloorthiazide gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (bijv. creatinineklaring < 30 mL/min) (zie rubriek 4.3). Regelmatige controle van de kalium-, creatinine- en urinezuurserumniveaus wordt aanbevolen. Aan thiaziden verwante azotemie kan zich voordoen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er is geen ervaring betreffende het gebruik van hydrochloorthiazide bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Leverfunctiestoornis:

Er is geen aanpassing van de start dosering nodig bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2 en 5.1). Zoals met andere diuretica, kunnen thiazides een elektrolyten onbalans, lever encefalopathie en leverniersyndroom veroorzaken, wanneer het gebruikt wordt om ascites te behandelen die wordt veroorzaakt door levercirrose. Hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd in patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Choroïdale effusie, acute myopie en nauwe hoek glaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, gaat gepaard met een bijwerking die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, een tijdelijke myopie en nauwe hoek glaucoom. Klachten zijn o.a. acuut ontstaan van verminderde visuele scherpte of oogpijn, en ontwikkelen meestal binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Onbehandeld nauwe hoek glaucoom kan leiden tot een permanent zichtsverlies.

De eerste behandeling is het zo snel mogelijk staken van hydrochloorthiazide. Snelle behandeling met geneesmiddelen of operatie kan worden overwogen wanneer de intra-oculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor de ontwikkeling van nauwe hoek glaucoom kunnen bekende allergieën voor sulfonamides of penicilline zijn.

Zorgvuldige controle is met name noodzakelijk bij:

- hypotensie
- cerebrovasculaire circulaire aandoeningen

- coronaire hartaandoeningen

Cerebrovasculaire insufficiëntie en coronaire hartziekte:

Bij deze patiënten dient hydrochloorthiazide te worden toegediend onder nauwgezet medisch toezicht.

Algemeen:

Het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers, ARBs of DRIs wordt met name verhoogd met geneesmiddelen die de plasma renine activiteit verhogen (bijvoorbeeld diuretica). Voorzorg is noodzakelijk wanneer een ACE-remmer (of ARBs of DRIs) worden toegediend in combinatie met hydrochloorthiazide, met name bij patiënten met ernstige natrium en/of volume tekorten.

Bij patiënten die thiaziden krijgen, kunnen zich overgevoelighedsreacties voordoen met of zonder een voorgeschiedenis van allergie of bronchiale astma, maar dit is waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus is gemeld bij het gebruik van thiaziden.

Bij patiënten met chronisch misbruik van diuretica kan zich een pseudo-Bartter-syndroom met oedeem ontwikkelen. De ontwikkeling van oedeem is een symptoom van reninestijging, wat leidt tot secundair hyperaldosteronisme.

Thiazidendiuretica als hydrochloorthiazide mogen niet worden gebruikt bij patiënten met ziekte van Addison.

Bij langetermijnbehandeling met hydrochloorthiazide dienen serumelektrolyten (met name kalium, natrium, calcium), creatinine, ureum, serumlipiden (cholesterol, triglyceriden), urinezuur en bloedsuiker regelmatig te worden bepaald.

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).

Ouderen

Bij behandeling van oudere patienten, dient men aandacht te houden met mogelijke beperkingen van de nierfunctie.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen met de volgende geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en medische producten die verband houden met kaliumverlies en hypokalemie, bijv. kaliuretische diuretica (bijv. furosemide), glucocorticoïden, ACTH, laxemiddelen, carbenoxolone, amfotericine B, natrium-penicilline G, salicylzuur en afgeleiden versterken mogelijk het kaliumverlagende effect. Het is aan te bevelen het kaliumniveau te controleren. Dergelijke combinaties worden om die reden niet aanbevolen.

Lithium

Diuretica verhogen de lithium spiegels in het plasma. Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en lithium kan leiden tot een verminderde lithiumpuitscheiding en verhoogde cardiotoxische en neurotoxische effecten van lithium. Daarom is de gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide alleen toegestaan onder strikt medisch toezicht en wordt dit niet aanbevolen. Wanneer deze combinatie noodzakelijk zou zijn, is het aan te bevelen om het lithiumniveau tijdens gelijktijdig gebruik nauwkeurig te controleren. Diuretica kunnen een paradoxaal antidiuretische effect hebben bij patiënten bij wie lithium polyurie veroorzaakt.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden

De antihypertensieve doeltreffendheid van hydrochloorthiazide wordt mogelijk versterkt door gelijktijdige toediening van andere diuretica, bloeddrukverlagende geneesmiddelen, guanethidine, calcium antagonisten, ACE remmers, ARBs, DRI's, bètablokkers, nitraten, barbituraten, fenothiazinen, tricyclische antidepressiva, vasodilatoren, alcoholgebruik.

ACE-remmers (bijv. captopril, enalapril)

Bij gelijktijdige toediening met ACE-remmers (bijv. captopril, enalapril) ontwikkelen zich mogelijk ernstige eerstedosis hypotensie en verslechtering van de nierfunctie. De behandeling met diuretica dient daarom 2 tot 3 dagen voor het starten van de behandeling met de ACE-remmer te worden gestopt om het risico op hypotensie na een eerste dosis te verlagen.

Salicylaten en andere 'NSAID's (bijv. indometacine) waaronder selectieve COX-2-remmers
Salicylaten en andere 'NSAID's (bijv. indometacine), waaronder selectieve COX-2-remmers, kunnen antihypertensieve en diuretische effecten van hydrochloorthiazide verminderen. Er zijn enkele gevallen waarin de nierfunctie verslechtert, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van een slechte nierfunctie.

Hydrochloorthiazide kan de toxische effecten van salicylaten op het centraal zenuwstelsel versterken. Bij gelijktijdig gebruik van 'NSAID's kan acuut nierfalen optreden bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide

Er is een verhoogd risico op hyperglykemie wanneer hydrochloorthiazide gelijktijdig wordt toegediend met bètablokkers en diazoxide.

Insuline of orale antidiabetica, uricosurische middelen (bijv. probenecide, sulfinpyrazol), pressoramines (noradrenaline, adrenaline)

De werking van insuline of orale antidiabetica, uricosurische middelen (bijv. probenecide, sulfinpyrazol), pressoramines (noradrenaline, adrenaline) wordt mogelijk verminderd bij gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide.

Een dosisaanpassing van insuline, orale antidiabetica, probenecide of sulfinpyrazon is mogelijk nodig.

Metformine

Voorzichtigheid is geboden met het gebruik van metformine omwille van het risico van lactatacidose veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen in combinatie met hydrochloorthiazide.

Cardiale glycosiden

Door hydrochloorthiazide veroorzaakte hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie kunnen myocardiale gevoeligheid voor cardiale glycosiden versterken en kunnen de effecten en bijwerkingen van cardiale glycosiden verergeren.

Natriuretische diuretica en antidepressiva, antipsychotica of anti-epileptica

Het gelijktijdig gebruik van natriuretische diuretica en antidepressiva, antipsychotica of anti-epileptica kan leiden tot verhoogd verlies van natirum. Voorzorg is geboden in het geval van langetermijn toediening van deze geneesmiddelen.

Cytostatica (bijvoorbeeld cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat)

Gelijktijdige toediening met cytostatica (bijvoorbeeld cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat), kan leiden tot een afname in de uitscheiding van de nier van cytostatica. Verhoogde beenmergtoxiciteit, met name granulocytopenie, kan worden verwacht.

Anticholinerge geneesmiddelen

De biologische beschikbaarheid van thiazide diuretica kan worden verhoogd door anticholinerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld atropine, biperiden). Dit komt mogelijk door een afname in gastro-intestinale beweeglijkheid en de snelheid waarmee de maag wordt gelegeerd. In tegenstelling tot dit kunnen prokinetische geneesmiddelen zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazide diuretica af laten nemen.

Skeletspierslappers van het type curare

Effecten van skeletspierslappers van het type curare namen toe en duurden langer. In gevallen waarin hydrochloorthiazide niet kan worden stopgezet voor de toediening van skeletspierslappers van het type curare, dient de anesthesist op de hoogte te worden gebracht.

Cholestyramine, colestipol

Bij gelijktijdige toediening met cholestyramine of colestipol, neemt de absorptie van hydrochloorthiazide af. Hoewel gespreide toediening van hydrochloorthiazide en de resine op zo'n manier dat hydrochloorthiazide ten minste 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de resine wordt ingenomen, de interactie kan minimaliseren.

Methyldopa

Er zijn enkele gevallen beschreven van hemolyse door de vorming van antilichamen tegen hydrochloorthiazide bij gelijktijdige toepassing van methyldopa.

Geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium

Het wordt aanbevolen om regelmatig het serumkalium te controleren en een ECG te maken, wanneer hydrochloorthiazide samen wordt toegediend met middelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium (bijv. cardiale glycosiden, anti-aritmica) en de volgende stoffen die torsades de pointes induceren (waaronder bepaalde anti-aritmica), hypokaliëmie is een gepredisponerende factor voor torsades de pointes:

- anti-aritmica van klasse Ia (bijv. quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- anti-aritmica van klasse III (bijv. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- bepaalde antipsychotica (bijv. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- andere middelen bijv. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine IV.

Allopurinol

Gelijktijdige toediening van thiaziden (waaronder hydrochloorthiazide) kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine

Thiaziden verhogen mogelijk het risico van bijwerkingen veroorzaakt door amantadine.

Calciumzouten

Thiazidediuretica verhogen mogelijk de serumcalciumniveaus omwille van verhoogde uitscheiding. Wanneer calciumsupplementen dienen te worden voorgeschreven, dienen de serumcalciumniveaus te worden beheerd en de calciumdosering dienovereenkomstig te worden aangepast.

Vitamine D-supplementen

Gelijktijdige toediening van thiazide met vitamine D-supplementen verhoogt mogelijk de serumcalciumniveaus door een verminderde calciumuitscheiding.

Ciclosporine

De gelijktijdige toediening van thiazide met ciclosporine verhoogt mogelijk het risico van hyperuricemie en jichtachtige complicaties.

Carbamazepine

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide met carbamazepine verlaagt mogelijk de serumnatriumniveaus. Daarom dienen de serumnatriumniveaus te worden gecontroleerd.

Quinidine

De klaring van quinidine kan worden gereduceerd wanneer hydrochloorthiazide en quinidine gelijktijdig worden toegediend.

Tetracyclinen

Gelijktijdige toediening van hydrochlorothiazide en tetracyclinen leidt mogelijk tot een stijging in het serumureum.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot fœtale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiazides kunnen door sterke diuresis de melkproductie remmen. Het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als hydrochloorthiazide gebruikt wordt tijdens het geven van borstvoeding wordt een zo laag mogelijke dosering aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens in de mens over de effecten op vruchtbaarheid van hydrochloorthiazide. Bij dierproeven had hydrochloorthiazide geen effect op vruchtbaarheid en bevruchting (zie rubriek 5.3).

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

Hydrochloorthiazide heeft een verwaarloosbare of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Hiermee dient vooral rekening te worden gehouden bij het begin van de behandeling, wanneer de dosering wordt verhoogd, wanneer het geneesmiddel wordt gewijzigd of bij het gelijktijdig gebruik van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen worden waar nodig op orgaanklasse en frequentie gesorteerd volgens de onderstaande afspraak:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Onbekend: niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: trombocytopenie (soms met purpura)

Soms: leukopenie

Zeer zelden: beenmergdepressie, agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie, immuun hemolytische anemie door de vorming van antilichamen tegen hydrochloorthiazide tijdens gelijktijdig gebruik met methyldopa.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: stoornissen in de elektrolyten- en vloeistofbalans, met name hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie en hypercalcemie; hyperglykemie en glucosurie bij personen met en zonder metabole problemen en degene met latente of manifeste diabetes mellitus of bij patiënten met hypokaliëmie, hyperuricemie, wat leidt tot acute jicht bij gepredisponeerde patiënten; stijging van serumlipiden (cholesterol, triglyceriden).

Vaak: hypomagnesiëmie, hypermagnesiëmie, verlies van eetlust

Soms: hyperamylasemie, hypomagnesurie

Zeer zelden: hypochloremische alkalose

Niet bekend: verergering van diabetes bij patiënten met manifeste diabetes mellitus, manifestatie van een latente diabetes mellitus

Psychische stoornissen

Zelden: slaapstoornissen, depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornissen (bijv. wazig zicht, xanthopsie), verminderde traanproductie, verergering van myopie

Zelden: verslechtering van het zicht, met name in de eerste weken van de behandeling

Niet bekend: choroïdale effusie, nauwe hoek glaucoom

Hartaandoeningen

Vaak: hartkloppingen

Zelden: aritmieën

Bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische hypotensie, vooral bij patiënten met intravasculaire volumedepletie, bijv. patiënten met ernstig hartfalen of behandeld met een hoge dosis diuretica (in combinatie met gelijktijdig gebruik van alcohol of gelijktijdige toediening van anesthetische of sedatieve middelen)

Soms: vasculitis (in enkele gevallen necrotiserende vasculitis)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: ademnood syndroom, acute interstitiële pneumonie (waaronder pneumonie)

Zeer zelden: 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4), pulmonaal oedeem met shock, waarschijnlijk door een allergische reactie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: maagdarmsstoornissen (bijv. misselijkheid, braken, diarree, pijn en krampen in de buikholte)

Soms: pancreatitis

Zelden: constipatie

Lever- en galaandoeningen

Soms: icterus (intrahepatische cholestase)

Niet bekend: bij patiënten met vooraf bestaande cholelithiasis kan zich een acute cholecystitis ontwikkelen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: allergische huidreacties (bijv. pruritus, erytheem, fotoallergisch exantheem, purpura, urticaria)

Zeer zelden: toxische epidermale necrolyse, cutanee lupus erythematosus, lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van een lupus erythematosus

Niet bekend: erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: glucosurie

Vaak: omkeerbare stijging van serumcreatinine en -ureum

Soms: interstitiële nefritis

Niet bekend: acuut nierfalen, nierziektes

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Vaak: erectiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: geneesmiddelenkoorts

Niet bekend: astenie

Andere speciale populaties

Bij ouderen patiënten of patiënten met vaataandoeningen kan hemoconcentratie trombose of embolisme veroorzaken.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

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). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

4.9 Overdosis

Symptomen

Symptomen van acute en chronische overdosis zijn afhankelijk van de mate van vloeistof- en elektrolytenverlies

In gevallen van duidelijk vloeistof- en elektrolytenverlies kan een overdosis eerst leiden tot dorst, zwakte, duizeligheid, braken, spierpijn en spierkrampen (bijv. kuitkrampen), hoofdpijn, tachycardie, hypotensie en orthostatische hypotensie. Dehydratatie en hypovolemie kunnen leiden tot hemoconcentratie, convulsies, slaperigheid, lethargie, verwarring, circulaire collaps en acuut nierfalen. Er kunnen zich elektrolytenstoornissen met aritmieën voordoen.

Hypokaliëmie kan leiden tot vermoeidheid, slaperigheid, spierzwakte, paresthesie, parese, apathie, meteorisme en obstipatie of aritmieën. Ernstig kaliumverlies kan leiden tot paralytisch ileus of bewusteloosheid en hypokalemische coma.

Behandeling

De behandeling met hydrochloorthiazide dient onmiddellijk te worden stopgezet wanneer zich tekenen van een overdosis ontwikkelen.

Na een recente overdosis kan worden geprobeerd om de systemische absorptie van hydrochloorthiazide te verminderen door primaire eliminatie van het geneesmiddel (geïnduceerd braken, maagspoeling) of door maatregelen die de resorptie verminderen (geactiveerde houtskool).

Vitale parameters dienen te worden gecontroleerd. Bovendien dienen de water- en elektrolytenbalans en het zuur-base metabolisme en de bloedsuiker regelmatig te worden gecontroleerd. Er dient een klinische urineanalyse te worden uitgevoerd. Afwijkingen van normale waarden dienen te worden gecorrigeerd.

Therapeutische maatregelen

- in geval van hypovolemie: volumesubstitutie
- in cases of elektrolytaandoeningen: elektrolyt vervanging (bijvoorbeeld kaliumsubstitutie in het geval van hypokaliëmie)
- in geval van circulaire collaps: positie van Trendelenburg, shocktherapie, indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacodynamische categorie: lage drempel diuretica, vlakke thiazides, ATC-code: C03AA03

Hydrochloorthiazide is een afgeleide van benzothiadiazine. Het verhoogt de uitscheiding van elektrolyten en bijgevolg de urine stroom als gevolg van osmotisch gebonden water.

Hydrochloorthiazide is predominant en remt de reabsorptie van natrium in het distale deel van de nierbuisjes, wat leidt tot de uitscheiding van ongeveer 15% glomerulair gefiltreerd natrium. Chloride wordt in gelijkaardige mate uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide verhoogt ook de uitscheiding van kalium, die voornamelijk wordt bepaald door de kaliumuitscheiding in de distale buisjes en het nierverzamelbuisje.

Hoge doses hydrochloorthiazide kunnen de uitscheiding van bicarbonaat verhogen door het blokkeren van carboanhydratase, wat leidt tot een alkalisch pH-waarde van de urine.

Acidose of alkalose heeft geen significante effecten op de saluretische en diuretische effecten van hydrochloorthiazide.

De glomerulaire filtratiesnelheid wordt aan het begin van de behandeling tot een minimum herleid. Tijdens een langetermijnbehandeling met hydrochloorthiazide wordt de renale calciumuitscheiding gereduceerd. Dit mechanisme kan leiden tot hypercalcemie.

Bij patiënten met een hoge bloeddruk verlaagt hydrochloorthiazide de bloeddruk. Het onderliggende mechanisme is niet volledig duidelijk. Er is een daling in de weerstand van perifere bloedvaten gemeld, waarschijnlijk door een daling van de natriumconcentratie in de bloedvatwanden waardoor de bloedvatwanden minder gevoelig zijn voor noradrenaline.

Hydrochloorthiazide is niet werkzaam bij patiënten met een chronische nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 mL/min en/of serumcreatinine van meer dan 1,8 mg/100 ml).

Hydrochloorthiazide heeft antidiuretische effecten bij patiënten met nier- en ADH-sensitieve diabetes insipidus

De diuretische effecten van hydrochloorthiazide zijn dosisafhankelijk en duren 10 tot 12 uur. Antihypertensieve effecten duren ongeveer 24 uur.

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 8.629 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

Na opname via de mond wordt ongeveer 80% van hydrochloorthiazide geabsorbeerd door het maagdarmkanaal.

Distributie

64% van hydrochloorthiazide bindt aan plasma-eiwitten; het relatieve distributievolume is 0,5 – 1,1 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Hydrochloorthiazide zou een biobeschikbaarheid hebben van ongeveer 70%. Het maximale plasmaniveau wordt bereikt na ongeveer 2 tot 5 uur.

Bij gezonde personen wordt hydrochloorthiazide voor meer dan 95% ongewijzigd uitgescheiden via de nieren. De halfwaardetijd van plasma is geschat op 6-8 uur bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis, is de halfwaardetijd in plasma hoger. Bij patiënten die lijden aan terminale nierinsufficiëntie, is de halfwaardetijd in plasma ongeveer 20 uur.

De diuretische werking begint 1 tot 2 uur na het innemen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Dierproeven naar acute toxiciteit hebben geen speciale gevoeligheid voor hydrochloorthiazide aangetoond.

Chronische toxiciteit/subchronische toxiciteit

Dierproeven naar subchronische en chronische toxiciteit bij honden en ratten hebben geen duidelijke resultaten opgeleverd, behalve veranderingen in de elektrolytenbalans.

Carcinogenese, mutagenese

In vitro- en *in vivo*-mutageniciteitsbeoordelingen voor chromosomale en genmutaties hebben negatieve resultaten opgeleverd. Terwijl een aantal positieve resultaten is waargenomen in de *in vitro* studies, toonden alle *in vivo* studies negatieve resultaten. Dit suggereert dat er geen relevante mutagene mogelijkheid is *in vivo*.

Langetermijnstudies met hydrochloorthiazide bij ratten en muizen hebben geen relevante stijgingen in het aantal tumoren aangetoond in de dosisgroepen.

Aantasting van de vruchtbaarheid

In dierproeven passeert hydrochloorthiazide de placenta. Dierproeven bij ratten, muizen en konijnen toonden geen teratogene effecten aan bij doseringen die ten minste 10 keer hoger waren dan de aanbevolen ongeveer 1 mg/kg bij mensen. Een afname in gewicht in gezoogde jonge ratten ging gepaard met een hoger dosis (15 keer de dosis toegediend bij mensen) en het diuretische effect van hydrochloorthiazide met het daaropvolgende effect op de melkproductie (zie rubriek 4.6).

Bij de mens werd blootstelling aan hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap gemeld in 7500 gevallen. In 107 van deze gevallen vond de blootstelling plaats in het eerste semester.

Hydrochloorthiazide veroorzaakt naar verwachting trombocytopenie bij pasgeboren baby's wanneer het tijdens het tweede deel van de zwangerschap wordt gebruikt. Elektrolytenstoornissen bij zwangere vrouwen tasten de foetus mogelijk aan.

Hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Thiazidediuretica staan er bekend om dat ze de melkproductie afremmen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Colloïdaal watervrij silica (E 572)
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat (E 551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 5 jaar
Tablettencontainer: 5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen met tabletten. De blisters zijn verpakt in dozen.
Verpakkingen van 10, 20, 30, 50, 90, 98 en 100 tabletten.

Ronde, HDPE tablettencontainer met LDPE cap.
Verpakkingen van 500 tabletten (alleen voor de 12,5 mg en 25 mg tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 112547
RVG 112548
RVG 112549

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 december 2012
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 10 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 22 juni 2022