

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydrochloorthiazide Sandoz 12,5 mg glutenvrij, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 12,5 mg hydrochloorthiazide

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 65,20 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 5,8 tot 6,2 mm en een dikte van 3,0 tot 3,6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hydrochloorthiazide Sandoz is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van essentiële arteriële hypertensie en voor de behandeling van hart-, lever- en nieroedeem.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zoals bij alle diuretica, moet de behandeling op de laagst mogelijke dosis worden gestart. Deze dosis dient te worden aangepast op geleide van de respons van de individuele patiënt om het maximale therapeutische effect te bereiken, terwijl de bijwerkingen tot een minimum worden beperkt.

Volwassenen

Arteriële hypertensie

De startdosering is 12,5 mg of 25 mg hydrochloorthiazide per dag (één of twee tabletten per dag). Op de lange termijn is de dosering gewoonlijk 12,5 mg hydrochloorthiazide per dag (één tablet per dag).

Wanneer de bloeddrukdaling onvoldoende blijkt bij een dosering van 25 mg/dag, is het niet zinvol om de dosis hydrochloorthiazide te verhogen (zie rubriek 4.4).

Hart-, lever- en nieroedemen

De startdosering is één of twee hydrochloorthiazide-tabletten van 25 mg per dag (25 – 50 mg hydrochloorthiazide/dag).

Op de lang termijn is de dosering gewoonlijk één, twee of vier hydrochloorthiazide-tabletten van 25 mg per dag (25 – 50 – 100 mg hydrochloorthiazide/dag).

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling is onbeperkt en afhankelijk van het type en de ernst van de ziekte.

Na een langdurige behandeling dient de behandeling met Hydrochloorthiazide Sandoz geleidelijk aan te worden stopgezet.

Nier- of leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverziekte of nierinsufficiëntie dient de dosering te worden aangepast volgens de ernst van de lever- of nierinsufficiëntie.

Hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. creatinineklaring \leq 30 ml/min) en bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met ernstige cardiale decompensatie

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

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij de behandeling van oudere patiënten dient rekening te worden gehouden met mogelijke beperkingen van de nierfunctie.

Pediatrische patiënten

Er is geen ervaring bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Daarom mag hydrochloorthiazide niet worden toegediend aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere sulfonamiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige nierziekte (verminderde nierfunctie met oligurie of anurie; creatinineklaring minder dan 30 ml/min, serumcreatinine meer dan 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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zeer zorgvuldige controle is noodzakelijk bij:

Hypotensie en verstoorde elektrolyt-/vochtbalans:

Bij sommige patiënten kan symptomatische hypotensie optreden. Dit werd zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, maar was waarschijnlijker in aanwezigheid van vochtdepletie of verstoorde elektrolytbalans. Daarom dient periodieke bepaling van serumelektrolyten en creatinine met passende tussenpozen te worden uitgevoerd. Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen een verstoorde vocht- of elektrolytbalans veroorzaken (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose).

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 bijnierschilddklierfunctie.

Er is aangetoond dat thiaziden de urine-uitscheiding van magnesium verhogen; dit kan leiden tot hypomagnesiëmie.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:

Hydrochloorthiazide is niet effectief 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 dient hydrochloorthiazide niet gebruikt te worden bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Periodieke bepaling 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.

Leverinsufficiëntie:

Thiaziden dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte, omdat dit intrahepatische cholestase kan veroorzaken, en omdat geringe veranderingen in de vocht- en elektrolytbalans hepatische coma kunnen veroorzaken.

Hydrochloorthiazide Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Metabole en endocriene effecten

Thiazide behandeling kan de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetische patiënten kan een dosisaanpassing van insuline of orale hypoglycemische middelen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5). Latente diabetes mellitus kan zich manifesteren tijdens behandeling met thiazides.

Verhogingen in cholesterol- en triglyceridenspiegels gaan gepaard met thiazide diuretica behandeling. Er kan hyperurikemie optreden of jicht ontstaan bij bepaalde patiënten die worden behandeld met thiaziden.

Cerebrovasculaire insufficiëntie en coronaire hartziekte:

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

Algemeen:

Bij patiënten die thiaziden krijgen, kunnen zich overgevoeligheidsreacties 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 zoals hydrochloorthiazide mogen niet worden gebruikt bij patiënten met ziekte van Addison.

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

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

Therapie met hydrochloorthiazide dient in de volgende gevallen te worden gestopt:

- elektrolytstoornissen, die resistent zijn tegen therapeutische interventie;
- orthostatische hypotensie;
- overgevoeligheidsreacties;
- ernstige maagdarfstoornissen;
- stoornissen van het centrale zenuwstelsel;
- pancreatitis;
- bloedstoornissen (anemie, leukopenie, trombocytopenie);
- acute cholecystitis;
- vasculitis;
- verergering van reeds bestaande myopie;
- bij patiënten met respectievelijk een hoger serumcreatinine dan 1,8 mg/100 ml en een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min.

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. Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn en treden meestal op binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Onbehandelde gesloten kamerhoek-glaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies.

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).

Antihypertensiva-combinaties

Wanneer de bloeddrukdaling onvoldoende blijkt bij een dosering van 25 mg/dag is het niet zinvol om de hydrochloorthiazide dosis te verhogen, omdat dit niet leidt tot een verdere bloeddrukdaling, maar tot toegenomen kaliumverlies. Daarom wordt een combinatietherapie met een ander antihypertensivum aanbevolen. Hypovolemie of natriumdepletie dient te worden gecorrigeerd voor het gebruik van hydrochloorthiazide in combinatie met een ACE-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) of een directe renineremmer. Anders moet de behandeling worden gestart onder strikt medisch toezicht.

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 Sandoz 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 Sandoz bevat lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

Geneesmiddelen die verband houden met kaliumverlies en hypokaliëmie, bijv. kaliuretische diuretica (bijv. furosemide), glucocorticoiden, ACTH, laxativa, carbenoxolon, amfotericine B, penicilline G natrium, salicylzuur en derivaten:

Gelijktijdige toepassing van hydrochloorthiazide en geneesmiddelen die verband houden met kaliumverlies en hypokaliëmie, bijv. kaliuretische diuretica (bijv. furosemide), glucocorticoiden, ACTH, laxativa, carbenoxolon, amfotericine B, penicilline G natrium, salicylzuur en derivaten kunnen het kaliumdepletie-effect versterken. Het monitoren van de kaliumspiegel wordt geadviseerd. Dergelijke combinaties worden daarom niet aanbevolen.

Lithium:

Gelijktijdige toepassing van hydrochloorthiazide en lithium kan leiden tot verminderde lithiumeliminatie en verhoogde cardiotoxische en neurotoxische effecten van lithium. Daarom dient gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide alleen te worden toegestaan onder strikte medische supervisie en niet te worden aanbevolen. Wanneer deze combinatie van groot belang blijkt te zijn, wordt het monitoren van de serumlithiumspiegel tijdens gelijktijdig gebruik aangeraden.

Gelijktijdig gebruik waarbij men voorzichtig moet zijn:

Andere diuretica, bloeddrukverlagende geneesmiddelen, bètablokkers, nitraten, barbituraten, fenothiazinen, tricyclische antidepressiva, vasodilatantia, alcohol:

De antihypertensieve werkzaamheid van Hydrochloorthiazide Sandoz kan worden geïntensiveerd door gelijktijdige toepassing van andere diuretica, bloeddrukverlagende geneesmiddelen, bètablokkers, nitraten, barbituraten, fenothiazinen, tricyclische antidepressiva, vasodilatoren of het gebruik van alcohol.

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) inclusief selectieve COX-2 remmers:

Salicylaten en andere NSAID's (bijv. indometacine), waaronder selectieve COX-2-remmers, kunnen antihypertensieve en diuretische effecten van Hydrochloorthiazide Sandoz 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, sulfinpyrazon), pressoramines (noradrenaline, adrenaline):

De werking van insuline of orale antidiabetica, uricosurische middelen (bijv. probenecide, sulfinpyrazon), 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 op het ontstaan van lactaatacidose 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.

Cytostatica (bijvoorbeeld cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat):

Bij gelijktijdige toediening met cytostatica (bijvoorbeeld cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat), neemt de beenmergtoxiciteit, met name granulocytopenie, mogelijk toe.

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.

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 gepredisponeerde 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, difemanil, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine IV.

Allopurinol:

Gelijktijdige toediening van thiazide-diuretica kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine:

Thiazide-diuretica verhogen mogelijk het risico van bijwerkingen veroorzaakt door amantadine.

Calciumzouten:

Thiazide-diuretica verhogen mogelijk de serumcalciumniveaus door een verlaagde 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-diuretica met vitamine D-supplementen verhoogt mogelijk de serumcalciumniveaus door een verminderde calciumuitscheiding.

Ciclosporine:

De gelijktijdige toediening van thiazide-diuretica 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

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 de zwangerschap geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de mens. Er zijn geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijkheid bij dierproeven. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide moet bij gebruik tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap 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 vrouwen met zwangerschapsoedeem 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 verminderen en lactatie onderdrukken. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk en kan schadelijke farmacologische effecten veroorzaken bij de zuigeling (verhoogde vrije bilirubine). Als hydrochloorthiazide geïndiceerd is, dienen de voordelen van het geven 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 Sandoz heeft een geringe tot 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 conventie:

Zeer vaak: $\geq 1/10$; Vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; Soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; Zeer zelden: $< 1/10.000$, Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

De volgende bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van verstoringen in de elektrolyt- en vochtbalans:

Tijdens langdurige doorlopende behandeling wordt verstoorde elektrolyt- en vochtbalans vaak gemeld, met name hypokaliëmie, hyponatriëmie. Hypomagnesiëmie, hypochloremie en hypercalcemie kunnen zich ook ontwikkelen.

In hogere doses kan verlies van vocht en natrium optreden als gevolg van versterkte diurese dat soms symptomen kan veroorzaken zoals droge mond, dorst, zwakte, duizeligheid, spierpijn en spierkrampen (bijv. kramp in de kuit), hoofdpijn, nervositeit, palpitations, hypotensie en orthostatische hypotensie.

Excessieve diurese kan leiden tot dehydratie en hypovolemie resulterend in hemoconcentratie en in zeldzame gevallen resulterend in convulsies, lethargie, verwardheid, collaps en acuut nierfalen. Bij oudere patiënten of bij patiënten met veneuze ziekten kan hemoconcentratie trombose of embolie veroorzaken.

Hypokaliëmie kan resulteren in vermoeidheid, slaperigheid, spierzwakte, paresthesie, parese, apathie, adynamie van gladde spieren met obstipatie en meteorisme of aritmieën. Ernstig kaliumverlies kan resulteren in sub-ileus of paralytische ileus of bewusteloosheid en coma.

Er kunnen ECG-stoornissen en verergerde overgevoeligheid van hartglycosiden optreden. Er kan zich vaak hypermagnesurie ontwikkelen, dat alleen soms resulteert in hypomagnesurie, omdat magnesium uit de botten wordt gemobiliseerd.

Ontwikkeling van metabole alkalose of verergering van metabole alkalose kan resulteren uit elektrolyt- en vochtverlies.

De volgende bijwerkingen kunnen ook onafhankelijk van verstoringen in de elektrolyt- en vochtbalans optreden:

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 elektrolyt- en vochtbalans, met name hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie en hypercalcemie; hyperglykemie en glucosurie bij patiënten 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).

Zeer zelden: hypochloremische acidose

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

Niet bekend: choroïdale effusie

Hartaandoeningen:

Vaak: hartkloppingen

Soms: orthostatische hypotensie, met name bij patiënten met intravasculaire volumedepletie, bijv. patiënten met ernstig hartfalen of onder behandeling met hoge doses diuretica (wat verergerd kan worden door alcohol, anesthetica of sedativa)

Zelden: aritmieën

Bloedvataandoeningen:

Soms: vasculitis (in enkele gevallen necrotiserende vasculitis)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: ademnood syndroom, acute interstitiële pneumonie

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

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: verlies van eetlust, maagdarmstoornissen (bijv. misselijkheid, braken, diarree, pijn en krampen in de buikholte)

Zelden: constipatie

Lever- en galaandoeningen:

Soms: hyperamylasemie, pancreatitis, icterus (intrahepatische cholestase)

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

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

Zeer zelden: toxische epidermale necrolyse, cutane lupus erythematosus, lupus erythematosus-achtige reacties, reactivatie van een lupus erythematosus

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zeer vaak: glucosurie

Vaak: reversibele verhoging van serumcreatinine en ureum

Soms: interstitiële nefritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: geneesmiddelenkoorts

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 van acute en chronische overdosis zijn afhankelijk van de mate van vocht- en elektrolytverlies.

In gevallen van duidelijk vocht- en elektrolytverlies 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, collaps en acuut nierfalen. Er kunnen zich elektrolytenstoornissen met aritmieën voordoen.

Hypokaliëmie kan leiden tot vermoeidheid, 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 gevallen van hypovolemie: volumesubstitutie
- in gevallen van hypokaliëmie: kaliumsubstitutie
- in gevallen van collaps: positie van Trendelenburg, shocktherapie, indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: thiazide-diuretica, ATC-code: C03A A03

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

Hydrochloorthiazide remt primair 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 nierversamelbuisje.

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 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 nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 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 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\,000$ 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 ($\sim 25\,000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\,000$ 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

Preklinische gegevens voegen geen relevante informatie toe aan de reeds bestaande klinische ervaring. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van farmacologie, acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Talk (E553b)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/niet-transparante, witte PVC-folie blisterverpakkingen.
Een verpakking bevat 30 of 90 tabletten met een bijsluiter in een kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 119271

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2017
Datum van laatste verlenging: 29 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7; 15 maart 2024