

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydrochloorthiazide ratiopharm 25 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hydrochloorthiazide ratiopharm bevat 25 mg hydrochloorthiazide per tablet.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet Hydrochloorthiazide ratiopharm bevat lactose.

Elke tablet Hydrochloorthiazide ratiopharm 25 mg bevat 36 mg tarwezetmeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Hydrochloorthiazide ratiopharm 25 mg: Witte ronde platte tablet, 7 mm diameter met breuklijn aan een zijde en inscriptie "HCT 25" op de andere zijde.

De tablet kan verdeeld worden 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

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 2

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.

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 β -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 startdosering 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. Indien de reactie onvoldoende is, kan een positief-inotroop geneesmiddel (bijv. digitalis) eventueel gecombineerd met een ACE-remmer, worden toegevoegd. In het laatste geval dient de dosering van hydrochloorthiazide te worden verlaagd of de toediening te worden gestaakt.

Oedeem van een bepaalde oorspong (zie 4.1 "Therapeutische indicaties"):

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.

Netrogene 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.

Doseringen bij verminderde nierfunctie

Voor patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring tussen 30 en 70 ml/min) wordt een dosisreductie met 50% aanbevolen.

Wijze van toediening

Tot aan dagdosis van 50 mg wordt een gift, 's morgens bij het ontbijt, aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

- bekende overgevoeligheid voor hydrochloorthiazide of andere sulfonamidederivaten
- anurie
- ernstige nier- (creatinineklaring < 30 ml/min) of leverfunctiestoornissen
- refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypercalciëmie
- symptomatische hyperurikemie (jicht of urinezuur-calculi in anamnese)
- aandoeningen met een vergroot kaliumverlies, zoals zoutverliezende nefropathieën

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 3

- prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hydrochloorthiazide dient met terughoudendheid te worden gebruikt bij patiënten met nierziekten of met leverfunctiestoornissen (Zie ook 4.3 "Contra-indicaties" en 4.2 "Dosering en wijze van toediening")

Elektrolyten

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)- iedere 4-6 maanden deze te worden gecontroleerd.

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.

Gelijktijdige behandeling met een oraal kaliumzout (bijv. KCl) 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 β -adrenerge agonist ontvangen en in al die gevallen waarbij de plasma-kaliumconcentraties < 3,0 mmol/l zijn.

In alle gevallen van een gecombineerde behandeling dient het handhaven of normaliseren van het serumkalium nauwkeurig gevolgd te worden. 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 een ACE-remmer ontvangen.

In geïsoleerde gevallen is hyponatriëmie gezien, vergezeld van neurologische symptomen (misselijkheid, zwakte, progressieve desoriëntatie, apathie).

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.

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 4

Kleine, deels reversibele toenames 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).

De calciumuitscheiding wordt door thiazidediuretica verminderd. Pathologische veranderingen in de bij schildnier met hypercalciëmie en hypofosfatemie zijn gezien bij enkele patiënten die langdurig thiaziden ontvingen. Indien hypercalciëmie optreedt, is verder diagnostisch onderzoek noodzakelijk. De gewone complicaties van hyperparathyreoïde zoals renale lithiasis, botresorptie en peptische ulceratie zijn niet waargenomen.

Effectiviteit, dosering en nierfunctie

Voor patiënten met een verminderde nierfunctie (creatineklaring tussen 30 en 70 ml/min) wordt een dosisreductie met 50% aanbevolen.

Hydrochloorthiazide en de thiazide-diuretica verliezen hun diuretische effect indien de creatineklaring < 30 ml/min is (of bij serumcreatineniveaus > 2,5 mg/100 ml of > 220 µmol/l). In deze gevallen zijn lisdiuretica geïndiceerd.

Bij de profylactische behandeling voor oxaalstenen dient de calciumuitscheiding in de urine gecontroleerd te worden ter beoordeling van het effect van de behandeling.

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).

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-

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 5

kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpte of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van hydrochloorthiazide. Onbehandeld acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

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 ratiopharm 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.

Overige waarschuwingen

Het antihypertensieve effect van ACE-remmers wordt versterkt door middelen die de plasma-renine-activiteit vergroten (diuretica). Men dient daarom voorzichtig te doseren indien men een ACE-remmer toevoegt aan behandeling met hydrochloorthiazide. Het wordt aanbevolen om de toediening van diuretica (zoals hydrochloorthiazide) gedurende enkele dagen voorafgaand aan de toediening van de ACE-remmer te staken.

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

Hulpstoffen:

Lactose

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

Tarwezetmeel

Hydrochloorthiazide ratiopharm 25 mg:

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 4 microgram gluten.

Als de patiënt een tarweallergie heeft, mag dit geneesmiddel niet worden ingenomen.

Natrium:

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

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 6

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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.

De werking van curarederivaten en van bloeddrukverlagende geneesmiddelen (zoals guanethidine, methyldopa, β -blokkers, vasodilatoren, calciumantagonisten en ACE-remmers) wordt door diuretica versterkt.

De hypokaliëmische werking van diuretica kan door corticosteroïden, ACTH, amfotericine B en carbenoloxon toenemen.

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

Indien tijdens de behandeling met diuretica hypokaliëmie of hypomagnesiëmie als bijwerking optreden, kunnen bij patiënten, die tevens met digitalisglycosiden worden behandeld, hartritmestoornissen ontstaan (zie ook 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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 overgevoelighedsreacties 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 myelosuppressieve effecten versterken.

Anticholinergica (bijv. atropine, biperideen)

De biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kan worden vergroot door anticholinergica, blijkbaar als gevolg van een vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en maagledigingssnelheid.

Cholestyramine

De absorptie van thiazide-diuretica wordt verminderd door cholestyramine. Men kan een vermindering van het farmacologisch effect verwachten.

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 7

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.

Cyclosporine

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.

Colestipol

Colestipol kan de resorptie van gelijktijdig toegediend hydrochloorthiazide vertragen of verminderen omdat het een sterke affiniteit kan vertonen voor andere anionen dan galzuren. Aangeraden wordt om HCTZ ten minste 1 uur vóór of 4 uur ná colestipol toe te dienen om de kans op interacties te verkleinen. Het is bekend dat de resorptie van chloorthiazide ondanks deze maatregelen nog steeds aanzienlijk daalt.

Ketanserine

Gelijktijdig toegediend ketanserine en diuretica die een hypokaliëmisches 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

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 foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 8

placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

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

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 besturen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Hydrochloorthiazide ratiopharm.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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

Niet bekend

Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden

Trombocytopenie (soms met purpura).

Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen

Leukopenie, agranulocytose, beenmergdepressie en hemolytische anemie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen

Overgevoelighedsreacties.

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 9

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak

Vooraf bij hogere doses: hypokaliëmie en stijging van het bloedlipidengehalte.

Soms

Hyponatriëmie, hypomagnesiëmie en hyperurikemie.

Zelden

Hypercalciëmie, hyperglykemie en glycosurie.

Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen

Hypochloremische alkalose.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden

Paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid of duifheid, slaapstoornissen en depressie.

Oogaandoeningen

Niet bekend

Visusstoornissen, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling.

Choroïdale effusie.

Hartaandoeningen

Soms

Orthostatische hypotensie, die verergerd kan worden door alcohol, anesthetica of sedativa.

Zelden

Hartaritmieën.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen

Overgevoelighedsreacties, aandoeningen van de luchtwegen inclusief pneumonitis en pulmonaal oedeem, 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4).

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms

Verlies van eetlust en lichte misselijkheid en braken.

Zelden

Abdominale pijn, obstipatie en diarree.

Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen

Pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden

Intrahepatische cholestase of geelzucht.

Huid- en onderhuidaandoeningen

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 10

Soms

Urticaria en andere vormen van huiduitslag.

Zelden

Fotosensibilisatie.

Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen

Angiitis necroticans (vasculitis) en toxische epidermale necrolyse, cutane lupus erythematosus-achtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus.

Voortplantingssstelsel-en borstaandoeningen

Soms

Impotentie.

Beschrijving van geselecteerde 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

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 elektrolytenbalans op peil houden. Zonodig kaliumsuppletie.

Verder symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 11

Farmacotherapeutische categorie: 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 personen met een donkere huidskleur 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 idiopathische, normocaliëmische 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

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 12

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 risico gestuurde 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

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.

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. Hydrochloorthiazide accumuleert in erythrocyten 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.

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.

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.

HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 13

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

Geen bijzonderheden

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

Houdbaarheid na openen van de potverpakking: 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.)

Tabletten in HDPE potverpakking à 1000 stuks (alleen 25 mg).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**HYDROCHLOORTHIAZIDE RATIOPHARM 25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 april 2022

Bladzijde : 14

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

Alle het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

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

RVG 129572=09640

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 9 mei 2022.

0422.3v.EV