

Fachinformation

HCT Dexcel[®] 12,5 mg / 25 mg / 50 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

HCT Dexcel 12,5 mg Tabletten

HCT Dexcel 25 mg Tabletten

HCT Dexcel 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette HCT Dexcel 12,5 mg enthält 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

1 Tablette HCT Dexcel 25 mg enthält 25 mg Hydrochlorothiazid.

1 Tablette HCT Dexcel 50 mg enthält 50 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat

1 Tablette HCT Dexcel 12,5 mg enthält 50,5 mg Lactose-Monohydrat.

1 Tablette HCT Dexcel 25 mg enthält 101 mg Lactose-Monohydrat.

1 Tablette HCT Dexcel 50 mg enthält 202 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

HCT Dexcel 12,5 mg Tabletten

Weiß, runde Tablette mit einem Durchmesser von ca. 6 mm und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

HCT Dexcel 25 mg Tabletten

Weiß, runde Tablette mit einem Durchmesser von ca. 8 mm und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

HCT Dexcel 50 mg Tabletten

Weiß, runde Tablette mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HCT Dexcel 12,5 mg Tabletten / HCT Dexcel 25 mg Tabletten

- Arterielle Hypertonie
- Kardiale, hepatische und renale Ödeme

HCT Dexcel 50 mg Tabletten

- Kardiale, hepatische und renale Ödeme

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden.

Es gelten folgende Richtdosen:

Arterielle Hypertonie

In der Regel einmal 1 Tablette HCT Dexcel 12,5 mg oder ½ - 1 Tablette HCT Dexcel 25 mg (entsprechend 12,5 – 25 mg

Hydrochlorothiazid) täglich.

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel einmal 1 Tablette HCT Dexcel 12,5 mg oder ½ Tablette HCT Dexcel 25 mg (entspr. 12,5 mg Hydrochlorothiazid) täglich.

Ein Natrium- und/oder Volumenmangel sollte ausgeglichen werden, bevor HCT Dexcel zusammen mit einem ACE-Hemmer, einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) oder einem direkten Renin-Inhibitor (DRI) angewendet wird. Andernfalls sollte die Behandlung zu Beginn unter engmaschiger medizinischer Kontrolle erfolgen.

Kardiale, hepatische und renale Ödeme

Zu Behandlungsbeginn in der Regel 1-2 Tabletten HCT Dexcel 25 mg oder 1 Tablette HCT Dexcel 50 mg (entsprechend 25 – 50 mg Hydrochlorothiazid) täglich.

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 1-2 Tabletten HCT Dexcel 25 mg oder 1-2 Tabletten HCT Dexcel 50 mg (entsprechend 25 – 50 (-100) mg Hydrochlorothiazid) täglich.

HCT Dexcel 25 mg und HCT Dexcel 50 mg kann als Einzeldosis oder aufgeteilt in zwei Dosen eingenommen werden.

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollte HCT Dexcel der Einschränkung entsprechend dosiert werden. Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann die Resorption von HCT Dexcel deutlich eingeschränkt sein.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut zum Frühstück mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

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

Nach Langzeitbehandlung sollte HCT Dexcel ausschleichend abgesetzt werden.

Weitere Informationen zu speziellen Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min) ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4). HCT Dexcel und andere Thiazid-Diuretika können ihre diuretische Wirkung verlieren, wenn die GFR <30 ml/min ist. Sie können jedoch bei diesen Patienten nützlich sein, wenn sie mit Vorsicht in Kombination mit einem Schleifendiuretikum angewendet werden. HCT Dexcel darf bei Anurie nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.1). Thiazide können wie andere Diuretika ein Ungleichgewicht der Elektrolyte, eine hepatische Enzephalopathie und ein hepato-renales Syndrom auslösen, wenn sie zur Behandlung eines Aszites aufgrund einer Leberzirrhose angewendet werden. Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

HCT Dexcel darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin > 1,8 mg/100 ml)
- Anurie
- akuter Glomerulonephritis
- Coma und Praecoma hepaticum
- therapieresistenter Hypokaliämie oder Hyperkalzämie
- therapierefraktärer Hyponatriämie
- Hypovolämie
- symptomatischer Hyperurikämie/Gicht
- Hypertonie in der Schwangerschaft

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei chronischem Diuretika-Abusus kann ein Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Ödemen auftreten. Die Ödeme sind Ausdruck eines Anstiegs des Renins mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.

Elektrolyte

Thiazid-Diuretika können eine Hypokaliämie auslösen oder eine bestehende Hypokaliämie verstärken. Thiazid-Diuretika sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Erkrankungen, die einen verstärkten Kaliumverlust bedingen, wie z.B. Nephropathien mit Salzausscheidung und eine prärenale (kardiogene) Verschlechterung der Nierenfunktion, angewendet werden. Der Ausgleich einer Hypokaliämie und einer möglichen begleitenden Hypomagnesiämie vor Beginn der Behandlung mit Thiaziden wird empfohlen. Die Serumkalium- und Serummagnesiumwerte sollten in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Alle Patienten, die Thiazid-Diuretika erhalten, sollten im Hinblick auf Elektrolytungleichgewichte, insbesondere Kalium, überwacht werden.

Wie bei allen Thiazid-Diuretika ist die HCT-induzierte Kaliumausscheidung dosisabhängig. Bei Langzeitbehandlung sollte die Kaliumkonzentration im Serum zu Behandlungsbeginn und nach 3–4 Wochen überprüft werden. Anschließend sollte, falls die Kaliumbilanz nicht durch andere Faktoren (z.B. Erbrechen, Durchfall, Veränderung der Nierenfunktion) beeinflusst wird, in regelmäßigen Abständen eine Überprüfung durchgeführt werden.

Eine titrierte zusätzliche Gabe von oralen Kaliumsalzen (z.B. KCl) kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Digitalis erhalten (siehe Abschnitt 4.5), Anzeichen einer koronaren Herzkrankheit haben (außer sie erhalten zusätzlich einen ACE-Hemmer), sowie bei Patienten unter einer hohen Dosis eines β -Agonisten und in allen Fällen, in denen die Kaliumkonzentration im Serum unter 3,0 mmol/l liegt. Wenn orale Kaliumsalze nicht vertragen werden, kann HCT Dexcel gegebenenfalls mit einem kaliumsparenden Diuretikum kombiniert werden.

In jedem Fall sollte bei einer Kombinationsbehandlung mit Kaliumsalzen die Aufrechterhaltung bzw. die Normalisierung der Kaliumbilanz engmaschig überwacht werden. Wenn eine Hypokaliämie von Symptomen (z.B. Muskelschwäche, Parese oder EKG-Veränderungen) begleitet wird, sollte HCT Dexcel abgesetzt werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit HCT Dexcel und einem Kaliumsalz oder einem kaliumsparenden Diuretikum ist bei Patienten, die auch ACE-Hemmer, ARBs oder DRIs erhalten, zu vermeiden.

Thiazid-Diuretika können eine Hyponatriämie auslösen oder eine bestehende Hyponatriämie verstärken. Bei Patienten mit schwerem Natrium- oder Volumenmangel wie solchen, die hohe Diuretikadosen erhalten, kann in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung mit Hydrochlorothiazid eine symptomatische Hypotonie auftreten. In Einzelfällen wurde eine Hyponatriämie mit neurologischen Begleitsymptomen (Übelkeit, progressive Desorientierung und Apathie) beobachtet. Thiazid-Diuretika sollten nur nach Ausgleich eines bereits bestehenden Natrium- und/oder Volumenmangels angewendet werden. Ansonsten sollte die Behandlung nur unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Die regelmäßige Kontrolle der Serumnatriumkonzentration wird empfohlen.

Eine Überwachung der Serumelektrolyte ist vor allem bei älteren Patienten, bei Patienten mit Aszites aufgrund einer Leberzirrhose und bei Patienten mit Ödemen aufgrund eines nephrotischen Syndroms angezeigt. Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom sollte HCT Dexcel nur unter engmaschiger Kontrolle und nur bei Patienten mit normalen Kaliumwerten ohne Anzeichen eines Volumenmangels oder einer schweren Hypoalbuminämie angewendet werden. Wie andere Diuretika kann HCT Dexcel aufgrund einer verringerten Harnsäure-Clearance den Serumharnsäurewert erhöhen und eine Hyperurikämie verursachen oder verstärken und bei empfindlichen Patienten eine Gicht auslösen.

Metabolische Effekte

Thiazid-Diuretika einschließlich Hydrochlorothiazid können die Glukosetoleranz verändern und die Plasmakonzentration von Cholesterin und Triglyzeriden erhöhen.

Thiazide verringern die Ausscheidung von Kalzium über die Nieren und können eine leichte Erhöhung des Serumkalziumwertes verursachen, auch wenn keine Störungen des Kalziumstoffwechsels bekannt sind. Da Hydrochlorothiazid die Plasmakalziumkonzentration erhöhen kann, sollte es bei Patienten mit Hyperkalzämie mit Vorsicht angewendet werden. Eine deutliche Hyperkalzämie, die nicht auf das Absetzen des Thiazids reagiert oder ≥ 12 mg/dl beträgt, kann Ausdruck eines zugrundeliegenden Thiazid-unabhängigen hyperkalzämischen Prozesses sein.

Pathologische Veränderungen der Nebenschilddrüse, einhergehend mit Hyperkalzämie und Hypophosphatämie, wurden bei einigen wenigen Patienten unter einer Langzeitbehandlung mit Thiaziden beobachtet. Wenn eine Hyperkalzämie auftritt, ist eine weiterführende Diagnostik angezeigt.

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) ist Vorsicht angezeigt. Thiazid-Diuretika können bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine Azotämie auslösen. Sie sind bei schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) als Monotherapie unwirksam. Sie können jedoch in Kombination mit einem Schleifendiuretikum auch bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nützlich sein, wenn sie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1.)

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Thiazide können wie andere Diuretika ein Ungleichgewicht der Elektrolyte, eine hepatische Enzephalopathie und ein hepato-renales Syndrom auslösen, wenn sie zur Behandlung eines Aszites aufgrund einer Leberzirrhose angewendet werden. Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transierender Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Hydrochlorothiazid-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Winkelverschlussglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den

Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei

- Hypotonie
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- koronarer Herzkrankheit

Zerebrovaskuläre Insuffizienz und koronare Herzkrankheit

Bei diesen Patienten darf HCT Dexcel nur unter engmaschigen Kontrollen verabreicht werden.

Weitere Hinweise

Die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern, ARBs oder DRIs wird besonders durch Arzneimittel verstärkt, die die Plasma-Renin-Aktivität erhöhen (z.B. Diuretika). Bei Gabe eines ACE-Hemmers (oder ARBs oder DRIs) zusätzlich zu HCT Dexcel ist Vorsicht angezeigt, insbesondere bei Patienten mit starkem Natrium- und/oder Volumenmangel.

Ein latenter Lupus erythematodes kann möglicherweise durch Thiazide aktiviert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien und Asthma wahrscheinlicher.

Die Anwendung von HCT Dexcel kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von HCT Dexcel bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Wenn Sie sich im höheren Lebensalter befinden, sollte auf eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion geachtet werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von HCT Dexcel kann durch andere Diuretika, blutdrucksenkende Arzneimittel, Guanethidin, Methyldopa, Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmer, ARBs, DRIs, β -Rezeptorenblocker, Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren oder durch Alkoholgenuss verstärkt werden.

Unter der Behandlung mit HCT Dexcel besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z.B. Captopril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls sowie einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Eine Diuretika-Behandlung sollte daher 2 – 3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Salicylate und andere nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin) können die antihypertensive und diuretische Wirkung von HCT Dexcel vermindern. Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit HCT Dexcel eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Die gleichzeitige Gabe von Thiaziden (einschließlich Hydrochlorothiazid) und Allopurinol kann möglicherweise die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von Thiaziden und Amantadin kann möglicherweise das Risiko von Amantadin-bedingten Nebenwirkungen erhöhen.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von HCT Dexcel und β -Rezeptorenblockern.

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie Noradrenalin und Adrenalin kann bei gleichzeitiger Anwendung von HCT Dexcel abgeschwächt werden. Eine Anpassung der Dosierung von Insulin oder oraler Antidiabetika kann daher erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Therapie mit HCT Dexcel entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der Herzglykoside entsprechend verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von HCT Dexcel und kaliuretischen Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carboxolol, Penicillin G, Salicylaten, Amphotericin B, Antiarrhythmika oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Die gleichzeitige Anwendung von natriuretischen Diuretika und Antidepressiva, Antipsychotika oder Antiepileptika kann zu verstärkten Natriumverlusten führen. Vorsicht ist bei der Langzeitanwendung dieser Arzneimittel geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika und Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) kann zu

einer Verringerung der renalen Ausscheidung der Zytostatika führen. Es ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Die Bioverfügbarkeit von Thiazid-Diuretika kann durch Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) erhöht werden. Dies liegt wahrscheinlich an einer Verringerung der gastrointestinalen Motilität und der Magenentleerungsrate. Im Gegensatz dazu können prokinetische Arzneimittel wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von Thiazid-Diuretika vermindern.

Diuretika erhöhen die Lithiumspiegel im Plasma. Weil die gleichzeitige Gabe von HCT Dexcel und Lithium über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums führt, muss der Lithiumspiegel bei Patienten, die HCT Dexcel und Lithium erhalten, überwacht werden. Bei Patienten, bei denen Lithium eine Polyurie induziert hat, können Diuretika einen paradoxen antidiuretischen Effekt haben.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Resorption von HCT Dexcel. Jedoch kann eine gestaffelte Einnahme von Hydrochlorothiazid und dem Resinat in der Weise, dass Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe des Resinats eingenommen wird, die Wechselwirkung möglicherweise minimieren.

Die gleichzeitige Anwendung mit Vitamin D kann die Ausscheidung von Kalzium über den Urin vermindern und den Anstieg von Kalzium im Serum verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Kalziumsalzen kann, durch Zunahme der tubulären Kalzium-Wiederaufnahme, eine Hyperkalzämie auftreten.

Die gleichzeitige Anwendung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtartiger Komplikationen verstärken.

Thiazide können die hyperglykämische Wirkung von Diazoxid verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyl dopa sind gelegentlich Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Adrenerge Amine: Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf adrenerge Amine wie z.B. Noradrenalin herabsetzen. Die klinische Auswirkung dieses Effekts rechtfertigt jedoch nicht den Ausschluss ihrer Anwendung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen. Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Stillzeit

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von HCT Dexcel während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn HCT Dexcel während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen zur Fertilität für Hydrochlorothiazid vor. In Tierstudien hatte Hydrochlorothiazid keine Auswirkungen auf Fertilität und Empfängnis (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, bei Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen (Tabelle 1) sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 - <1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 - <1/100
Selten:	≥ 1/10.000 - <1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 1

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Insbesondere bei höheren Dosen Hypokaliämie und Erhöhung der Serumlipide
Häufig:	Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und Hyperurikämie, Appetitlosigkeit
Selten:	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Glukosurie und Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellaage
Sehr selten:	Hypochlorämische Alkalose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Urtikaria und andere Formen eines Hautausschlags
Selten:	Photosensibilisierung
Sehr selten:	Toxisch epidermale Nekrolyse, kutaner Lupus erythematodes, lupusartige Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten:	Magen-Darm-Beschwerden, Verstopfung und Diarrhö
Sehr selten:	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten:	Intrahepatische Cholestase, Ikterus
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Orthostatische Hypotonie, die durch Alkohol, Anästhetika oder Sedativa verstärkt werden kann
Herzerkrankungen	
Selten:	Herzrhythmusstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten:	Kopfschmerzen, Schwindel, Depression und Parästhesien
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten:	Schlafstörungen
Augenerkrankungen	
Selten:	Verschlechterung des Sehvermögens, vor allem in den ersten Behandlungswochen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten:	Thrombozytopenie (manchmal mit Purpura)
Sehr selten:	Leukopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression und hämolytische Anämie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Erektile Dysfunktion
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten:	Nekrotisierende Vaskulitis, Überempfindlichkeitsreaktionen - Atemnotsyndrom einschließlich Pneumonitis und Lungenödem

Unerwünschte Ereignisse, die nach der Markteinführung beobachtet wurden

Die nachfolgenden unerwünschten Ereignisse (Tabelle 2) wurden auf der Grundlage der Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt. Da diese Ereignisse freiwillig von einer Population unbekannter Größe stammen, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig zu bestimmen.

Tabelle 2

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt:	Aplastische Anämie
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt:	Winkelverschlussglaukom, Aderhauterguss
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt:	Erythema multiforme
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Nicht bekannt:	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt:	Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt:	Akute Niereninsuffizienz, Nierenerkrankungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt:	Pyrexie, Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Fälle von Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika berichtet.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: /www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes abhängig.

Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Erbrechen, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z.B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen führen, infolge Dehydratation und Hypovolämie kann es zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen führen. Es kann zu Elektrolytstörungen mit kardialen Arrhythmien kommen.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen.

Therapie von Intoxikationen

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit HCT Dexcel umgehend abgesetzt werden.

Bei allen Fällen von Überdosierungen sollten allgemein unterstützende Maßnahmen angewendet werden.

Therapeutische Maßnahmen

- Bei Hypovolämie: Volumensubstitution
- Bei Elektrolytstörungen: Elektrolytersatz (z.B. Kaliumsubstitution bei Hypokaliämie)
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thiazid-Diuretikum;
ATC-Code: C03AA03

Wirkmechanismus

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15% des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung. Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kaliumionen). Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird.

Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert.

Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kalziumausscheidung über die Nieren vermindert, sodass eine Hyperkalzämie resultieren kann. Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt, der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird u.a., dass die periphere gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit der Gefäßwand auf Noradrenalin bedingt ist.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin > 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Bei Patienten mit renalem und ADH-sensiblen Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10 bis 12 Stunden, die antihypertensive Wirkdauer bis zu 24 Stunden.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung (≥ 50 000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4;31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100,000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation zu ca. 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 70%. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2 – 5 Stunden gemessen.

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64%; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 bis 1,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95% unverändert renal ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 6 – 8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden.

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb 1 – 2 Stunden ein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Das mutagene Potenzial wurde in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Testsystemen untersucht. Während in den *In-vitro*-Studien einige positive Ergebnisse beobachtet wurden, lieferten alle *In-vivo*-Studien negative Resultate. Daraus kann geschlossen werden, dass *In-vivo* kein relevantes mutagenes Potenzial besteht.

Langzeituntersuchungen mit Hydrochlorothiazid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt und zeigten keine relevante Erhöhung der Anzahl von Tumoren in den Dosisgruppen.

Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid war nicht teratogen und hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität und Empfängnis. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung bei Dosen, die mindestens 10-mal höher als die empfohlene Dosis von ca. 1mg/kg beim Menschen war. Eine Gewichtsabnahme bei gesäugten jungen Ratten war auf die hohe Dosis (das 15-fache der Dosis beim Menschen) und die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid mit den nachfolgenden Wirkungen auf die Milchproduktion verbunden (siehe Abschnitt 4.6).

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7.500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im ersten Trimester exponiert. Es besteht der Verdacht, dass bei Verwendung von Hydrochlorothiazid in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden kann. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Feten sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Blisterpackung.

Packungen mit 10, 20, 30, 50, 98, 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dexcel[®] Pharma GmbH
Carl-Zeiss-Straße 2
63755 Alzenau
Telefon: (0 60 23) 94 80 – 0
Telefax: (0 60 23) 94 80 – 50

8. ZULASSUNGSNUMMERN

HCT Dexcel 12,5 mg Tabletten: 73216.00.00

HCT Dexcel 25 mg Tabletten: 73217.00.00

HCT Dexcel 50 mg Tabletten: 73218.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

11. März 2010 / 13. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

05/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig