



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HCT PUREN 12,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 27,125 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis cremefarbene, runde (5 mm), flache Tablette ohne Filmüberzug mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „HC 12.5“ auf einer Seite und einer Bruchrille auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HCT PUREN Tabletten sind bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung von:

- Kardialen oder renalen Ödemen
- Hepatischen Ödemen, gewöhnlich in Kombination mit einem kaliumsparenden Diuretikum
- Arterielle Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zum Einnehmen

Wie bei anderen Diuretika, sollte die Behandlung mit der geringstmöglichen Dosis begonnen werden. Diese Dosis sollte abhängig vom Ansprechen jedes einzelnen Patienten angepasst werden, um den maximalen therapeutischen Nutzen zu erzielen und gleichzeitig die Nebenwirkungen zu minimieren. Die tägliche Dosis von HCT PUREN kann als Einzeldosis oder auf zwei Dosen aufgeteilt mit oder ohne Nahrung verabreicht werden.

Ödeme

Die Anfangsdosis beträgt 50 bis 100 mg/Tag, möglicherweise 200 mg/Tag. Die niedrigste wirksame Dosis sollte durch Titration ermittelt und nur für einen begrenzten Zeitraum verabreicht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt 25 mg bis 50 mg pro Tag oder jeden zweiten Tag.

Arterielle Hypertonie

Die derzeit empfohlenen Dosen bei arterieller Hypertonie betragen 12,5 mg oder 25 mg pro Tag. Bei einer gegebenen Dosis wird die maximale Wirkung innerhalb von 3 bis 4 Wochen erreicht. Wenn der Blutdruck mit einer

Dosis von 25 mg/Tag nicht ausreichend gesenkt wird, wird die kombinierte Behandlung mit einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel empfohlen.

Natrium- und/oder Volumenmangel müssen vor der Anwendung von Hydrochlorothiazid in Kombination mit einem ACE-Hemmer, einem Angiotensin-II-Antagonisten oder einem direkten Renin-Inhibitor ausgeglichen werden. Andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

HCT PUREN ist bei Patienten mit Anurie und schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). HCT PUREN sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf mögliche Einschränkungen der Nierenfunktion geachtet werden.

Schwerwiegende Herzdekompensation

Bei Patienten mit schwerer kardialer Dekompensation kann die Resorption von Hydrochlorothiazid deutlich eingeschränkt sein.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen. Daher sollte Hydrochlorothiazid nicht an Kinder und Jugendliche verabreicht werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer ist unbegrenzt und hängt von der Art und dem Schweregrad der Erkrankung ab. Nach einer Langzeitbehandlung sollte die Therapie mit Hydrochlorothiazid schrittweise beendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anurie
- Schwer eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht-melanozytärer-Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytären 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 verdächtige Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Hautkrebsrisiko zu minimieren, z. B. eingeschränkte Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Falle 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).

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte HCT PUREN abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Besondere Warnhinweise

Hydrochlorothiazid wird im Allgemeinen nicht bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder mit einer einzelnen funktionierenden Niere oder mit Hypokaliämie empfohlen.

Chronischer Diuretika-Missbrauch kann zu einem Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge eines Ödems führen. Das Ödem ist Ausdruck eines Anstiegs von Renin mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.

Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid. Die Möglichkeit von Kreuzreaktionen, insbesondere mit anderen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Sulfonamiden, ist theoretisch und klinisch nicht bestätigt.

HCT PUREN 12,5 mg Tabletten

PUREN

Leberfunktionsstörung

Thiazide können, wie andere Diuretika, zu Elektrolytverschiebungen, einer hepatischen Enzephalopathie oder einem hepato-renales Syndrom führen, wenn sie zur Behandlung eines Aszites aufgrund einer Leberzirrhose angewendet werden. Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Unter der Behandlung mit Thiazid-diuretika wurde über Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine Lichtempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn eine erneute Behandlung mit Hydrochlorothiazid unerlässlich ist, sollten die Hautbereiche geschützt werden, die der Sonne oder künstlichen UVA-Strahlung ausgesetzt sind.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Elektrolytstörungen

Natrium

Die Natrium-Serumspiegel sollten vor der Behandlung und in regelmäßigen Abständen danach überwacht werden.

Thiaziddiuretika können eine Hyponatriämie auslösen oder eine bestehende Hyponatriämie verstärken. Bei Patienten mit schwerem Natrium- und/oder Volumenmangel wie solchen, die hohe Diuretikadosen erhalten, kann in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung mit Hydrochlorothiazid eine symptomatische Hypotonie auftreten.

Eine Abnahme des Plasma-Natriumspiegels kann anfangs asymptomatisch sein. Regelmäßige Kontrollen sind deshalb wichtig und müssen bei Risikopatienten, wie z. B. bei älteren Patienten oder insbesondere auch unterernährten und zirrhotischen Patienten, häufiger, erfolgen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Die Überwachung ist besonders bei Patienten mit Aszites aufgrund einer Leberzirrhose und bei Patienten mit Ödemen aufgrund eines nephrotischen Syndroms wichtig.

In Einzelfällen wurde eine Hyponatriämie mit neurologischen Begleitsymptomen (Übelkeit, zunehmende Desorientierung und Apathie) beobachtet. Thiazide sollten nur nach Normalisierung des Kaliumspiegels ohne Symptome eines bereits bestehenden Natrium- und/oder Volumenmangels oder einer schweren Hypoalbuminämie und/oder eines bestehenden Blutvolumens angewendet werden. Ansonsten sollte die Behandlung nur unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Kalium

Thiaziddiuretika können eine Hypokaliämie auslösen oder eine bestehende Hypokaliämie verstärken. Thiazide

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.

Das Risiko des Auftretens einer Hypokaliämie ($< 3,5$ mmol/l) muss bei bestimmten Risikopatientengruppen, d. h. älteren und/oder unterernährten und/oder vielfach medizinisch behandelten Patienten, zirrhotischen Patienten mit Ödemen und Aszites, Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Herzversagen, vermieden werden. In diesen Fällen erhöht die Hypokaliämie die Herztoxizität von Digitalis und das Risiko von Herzrhythmusstörungen.

Patienten mit einem langen QT-Intervall im EKG sind ebenfalls gefährdet, unabhängig davon, ob es angeboren oder medikamentös entstanden ist. Eine Hypokaliämie wirkt dann (wie bei der Bradykardie) als ein Faktor, der schwere Arrhythmien, insbesondere Torsades de Pointes, verursacht, die möglicherweise tödlich sind, insbesondere bei bestehender Bradykardie.

Der Beginn der Behandlung mit Thiazid-diuretika sollte nur nach Ausgleich einer Hypokaliämie und einer gleichzeitig bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen.

Der Kalium-Serumspiegel sollte in der ersten Woche nach Behandlungsbeginn bestimmt werden.

Anschließend wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums empfohlen. Alle Patienten, die Thiaziddiuretika erhalten, sollten im Hinblick auf Elektrolytstörungen, insbesondere Kalium, überwacht werden.

Bei Langzeitbehandlung sollte der Kaliumserumspiegel zu Behandlungsbeginn bestimmt werden. Eine Kontrolle nach 3 - 4 Wochen kann in Abhängigkeit von Risikofaktoren in Betracht gezogen werden. Anschließend sollte in regelmäßigen Abständen eine Überprüfung durchgeführt werden, insbesondere bei Risikopatienten.

Harnsäure

Wie andere Diuretika kann auch Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäurespiegel durch Verminderung der renalen Harnsäureausscheidung erhöhen und entsprechend eine Hyperurikämie oder Verstärkung einer bestehenden Hyperurikämie verursachen. Dadurch können bei prädisponierten Patienten Gichtanfälle ausgelöst werden.

Die Dosis sollte entsprechend den Serum-Harnsäurespiegeln angepasst werden.

Metabolische Wirkungen

Calcium

Thiaziddiuretika verringern die Ausscheidung von Kalzium über die Nieren und können eine leichte vorübergehende Erhöhung des Serumkalzium-

wertes verursachen, auch wenn keine Störungen des Kalziumstoffwechsels bekannt sind. Hydrochlorothiazid sollte nur mit Vorsicht bei Patienten mit Hyperkalzämie angewendet werden und sollte nur nach einem Ausgleich einer vorbestehenden Hyperkalzämie verabreicht werden. Bei Auftreten einer Hyperkalzämie während der Behandlung sollte Hydrochlorothiazid abgesetzt werden. Die Serumkalziumspiegel sollten während der Behandlung mit Thiaziddiuretika in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Zeichen für einen latenten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung von Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Während der Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten und wegen des erhöhten Kaliumverlustes kaliumreiche Lebensmittel (z. B. Bananen, Gemüse, Nüsse) essen.

Blutzucker und Blutfette

Thiaziddiuretika einschließlich Hydrochlorothiazid können die Glukosetoleranz herabsetzen und die Plasmakonzentration von Cholesterin und Triglyceriden erhöhen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus können Dosisanpassungen von Insulin oder oralen Antidiabetika erforderlich sein.

Nierenfunktion und Diuretika

Thiaziddiuretika sind nur dann vollständig wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig beeinträchtigt ist (bewertet zum Beispiel durch Berechnung der Kreatinin-Clearance aus dem Kreatinin-Serumspiegel). Bei älteren Patienten sollte die Kreatinin-Clearance unter Berücksichtigung von Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten beispielsweise gemäß der Cockcroft-Formel berechnet werden:

$$CrCl = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 0,814 \times \text{Kreatinin-Serumspiegel}$$
 mit:

- Altersangabe in Jahren
- Gewichtsangabe in kg
- Kreatininspiegel in $\mu\text{mol/l}$

Die Formel gilt für ältere Männer, für Frauen ist das Ergebnis mit dem Korrekturfaktor 0,85 zu multiplizieren.

Eine Hypovolämie infolge des Wasser- und Natriumverlusts, der zu Beginn der Behandlung durch das Diuretikum verursacht wird, führt zu einer Abnahme der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoff- und Kreatininspiegels im Blut kommen.

Diese vorübergehende Nierenfunktionseinschränkung kann vorbestehende Nierenfunktionsstörungen verstärken.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

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

Die Erstmaßnahme Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Medikamenteneinnahme dar. Wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt, müssen möglicherweise sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen in Betracht gezogen werden. Risikofaktor für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms ist eine vorbestehende bekannte Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie.

Sonstiges

Kombination mit Antihypertensiva

Es wird empfohlen, die Dosis in Kombination mit anderen Antihypertonika zumindest zu Beginn zu reduzieren.

Die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten oder Renin-Inhibitoren wird besonders durch Arzneimittel verstärkt, die die Plasma-Renin-Aktivität erhöhen (z. B. Diuretika).

Bei Gabe eines ACE-Hemmers, eines Angiotensin-II-Antagonisten oder eines direkten Renin-Hemmers zusammen mit Hydrochlorothiazid ist Vorsicht angezeigt, insbesondere bei Patienten mit starkem Natrium- und/oder Volumenmangel.

Anti-Doping-Test

Bei einem Anti-Doping-Test könnte Hydrochlorothiazid zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Andere

Lupus erythematosus: Bei Thiazid-diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wurde über eine Verschlechterung oder Auslösung eines systemischen Lupus erythematosus berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydrochlorothiazid treten bei Patienten mit Allergien und Asthma häufig auf.

HCT PUREN enthält Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Arzneimittel können bei gleichzeitiger Verabreichung eine Wechselwirkung mit Hydrochlorothiazid bewirken:

Arzneimittel, die den Kalium-Serumspiegel beeinflussen

Hypokaliämie ist ein prädisponierender Faktor für Herzrhythmusstörungen (insbesondere Torsades de Pointes) und für die Steigerung der Toxizität bestimmter Arzneimittel wie z. B. Digoxin.

Deshalb sind Arzneimittel, die eine Hypokaliämie verursachen können, an vielen Wechselwirkungen beteiligt. Zu diesen zählen: kaliumsenkende Diuretika, allein oder kombiniert; stimulierende Abführmittel; Glukokortikoide; Tetracosactid und Amphotericin B (i. v.).

Arzneimittel, die den Natrium-Serumspiegel beeinflussen

Bestimmte Arzneimittel sind häufig an der Entstehung einer Hyponatriämie beteiligt. Zu diesen gehören: Diuretika, Desmopressin, Serotonin-Wiederaufnahme-hemmende Antidepressiva, Carbamazepin und Oxcarbazepin. Die Kombination mit diesen Arzneimitteln erhöht das Risiko für eine Hyponatriämie.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Lithium

Anstieg des Lithium-Serumspiegels mit Zeichen einer Lithium-Überdosierung, wie bei salzfreier Diät (verminderte renale Lithiumausscheidung).

Wenn die Kombination unverzichtbar ist, muss der Lithium-Serumspiegel engmaschig kontrolliert und die Lithiumdosis entsprechend angepasst werden.

Besondere Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich:

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosis (≥ 1 g pro Dosis und/oder ≥ 3 g pro Tag) oder in analgetisch-antipyretischer Dosis (≥ 500 mg pro Dosis und/oder < 3 g täglich):

Akutes Nierenversagen bei dehydrierten Patienten mit eingeschränkter glomerulärer Filtration, bedingt durch die verminderte Prostaglandinsynthese. Außerdem ist die antihypertensive Wirkung abgeschwächt. Zu Beginn der Behandlung muss der Patient hydriert werden und die Nierenfunktion muss überwacht werden.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Akutes Nierenversagen bei Risikopatienten (ältere und/oder dehydrierte) aufgrund einer reduzierten glomerulären Filtration (aufgrund der Hemmung vasodilatatorischer Prostaglandine durch die nicht-steroidale Antirheumatika). Darüber hinaus verringert

sich die blutdrucksenkende Wirkung. Hydrieren Sie den Patienten und überwachen Sie die Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung.

Carbamazepin

Gefahr einer symptomatischen Hyponatriämie. Klinische und laborchemische Kontrollen. Verwenden Sie nach Möglichkeit eine andere Klasse von Diuretika.

Chelatbildende Austauschharze

Chelatbildende Austauschharze können die intestinale Resorption und die Wirksamkeit gleichzeitig eingenommener Arzneimittel vermindern. Chelatbildner sollten daher generell zu anderen Zeiten als die anderen Arzneimittel eingenommen werden; dabei ist möglichst ein Abstand von 2 Stunden einzuhalten.

Digitalis

Eine Hypokaliämie verstärkt die toxischen Wirkungen von Digitalis.

Gleichen Sie eine bestehende Hypokaliämie vorab aus und führen Sie klinische, Elektrolyt- und EKG-Kontrollen durch.

Kaliumsparende Diuretika (allein oder in Kombination)

Diese sinnvolle Kombination, die für manche Patienten vorteilhaft ist, schließt das Auftreten einer Hypokaliämie bzw., insbesondere bei Niereninsuffizienz und Diabetes, einer Hyperkaliämie nicht aus.

Überwachen Sie den Kalium-Serumspiegel, evtl. das EKG, und überdenken Sie gegebenenfalls die Behandlung.

ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Antagonisten

Gefahr eines plötzlichen Blutdruckabfalls und/oder eines akuten Nierenversagens bei Beginn der Behandlung oder bei der Erhöhung der Dosis eines ACE-Inhibitors oder eines Angiotensin-II-Antagonisten bei vorbestehendem Natriummangel.

Wenn bei einer arteriellen Hypertonie eine vorherige diuretische Behandlung zu einem Salzverlust geführt hat, müssen Sie:

- entweder das Diuretikum vor Beginn der Behandlung mit dem Angiotensin-II-Antagonisten oder dem ACE-Inhibitor absetzen und später gegebenenfalls ein kaliumsenkendes Diuretikum verabreichen;
- oder niedrigere Anfangsdosen des Angiotensin-II-Antagonisten oder ACE-Inhibitors verabreichen und die Dosis schrittweise erhöhen.

Bei Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz mit Diuretika behandelt werden, muss die Gabe des ACE-Inhibitors bzw. des Angiotensin-II-Antagonisten in sehr niedriger Dosis begonnen werden, und die Dosis des angewendeten kaliumsenkenden Diuretikums möglichst reduziert werden.

HCT PUREN 12,5 mg Tabletten

PUREN

In allen Fällen sollte die Nierenfunktion (Kreatinin-Serumspiegel) in den ersten Wochen der Behandlung mit ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Antagonisten überwacht werden.

Arzneimittel, die Torsade de Pointes verursachen können

(Amiodaron, Amisulprid, Arsen, Arteminol, Chloroquin, Chlorpromazin, Citalopram, Cyamemazin, Diphemanil, Disopyramid, Dofetilid, Dolasetron, Domperidon, Dronedaron, Droperidol, Erythromycin, Escitalopram, Flupentixol, Fluphenazin, Halofantrin, Haloperidol, Hydrochinidin, Hydroxyzin, Ibutilid, Levofloxacin, Levomepromazin, Lumefantrin, Mequitazin, Methadon, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Pimozid, Pipamperon, Piperazin, Pipotiazin, Prucaloprid, Chinidin, Sotalol, Spiramycin, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid, Toremifen, Vandetanib, Vincamin, Zuclopenthixol)

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de Pointes.

Gleichen Sie vor der Verabreichung des Arzneimittels eine bestehende Hypokaliämie aus und führen Sie klinische, Elektrolyt- und EKG-Kontrollen durch.

Andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel senken

Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie. Überwachung des Kalium-Serumspiegels und Substitution, falls erforderlich.

Jodhaltige Kontrastmittel

In Fällen einer Diuretika-bedingten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Beeinträchtigung der Nierenfunktion, insbesondere bei hohen Dosen jodhaltiger Kontrastmittel.

Rehydrierung vor der Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels.

Kombinationen, die berücksichtigt werden müssen

Alpha-Blocker bei urologischen Erkrankungen (Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Silodosin, Tamsulosin, Terazosin)

Erhöhte blutdrucksenkende Wirkung. Erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie.

Alpha-Blocker zur Blutdrucksenkung
Blutdrucksenkende Wirkung. Erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie.

Arzneimittel, die eine orthostatische Hypotonie verursachen

Neben Antihypertensiva können viele weitere Arzneimittel zu orthostatischer Hypotonie führen, insbesondere Nitratre, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren, Alpha-Blocker für urologische Erkrankungen, trizyklische Antidepressiva und Phenothiazine, Dopaminagonisten, Levodopa, Baclofen, Amifostin.

Erhöhtes Risiko einer Hypotonie, insbesondere einer orthostatischen Hypotonie.

Ionen-Austausch-Harze

Die Resorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiaziden, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. 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.

Calcium

Risiko einer Hyperkalzämie durch reduzierte renale Kalziumausscheidung.

Ciclosporin

Risiko eines erhöhten Kreatininspiegels ohne Veränderungen des Ciclosporin-Blutspiegels, auch wenn kein Natriummangel besteht. Auch Risiko für Hyperurikämie und Gichtkomplikationen.

Nitrate

Erhöhtes Risiko einer Hypotonie, insbesondere einer orthostatischen Hypotonie.

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 zur Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei der Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Verminderung der fetoplazentaren Durchblutung sowie zu einem Ikterus, zu Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien beim Fetus bzw. Neugeborenen kommen.

Hydrochlorothiazid soll bei Frauen mit Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Proteinurie, Präeklampsie, Gestose nicht zur Anwendung kommen, da die Gefahr einer Verminderung des Plasmavolumens mit einer plazentaren Hypoperfusion besteht, während der Krankheitsverlauf durch das Arzneimittel nicht beeinflusst wird.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung einer essenziellen Hypertonie bei schwangeren Frauen angewendet werden, außer in seltenen

Fällen, in denen keine andere Behandlung zur Verfügung steht.

Stillzeit

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Anwendung von Thiaziden in hohen Dosen verstärkt die Diurese und kann die Milchproduktion beeinträchtigen.

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Hydrochlorothiazid zwingend indiziert ist, sollten die Dosen so niedrig wie möglich sein.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen zum Einfluss von Hydrochlorothiazid auf die Fertilität 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

HCT PUREN hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dies ist insbesondere zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung, Wechsel des Arzneimittels oder bei Kombination mit Alkohol zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Basierend auf verfügbaren Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet (siehe auch Abschnitte 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.


Tabelle 1: Nebenwirkungen

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Nicht bekannt	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Thrombozytopenie (manchmal mit Purpura)
Sehr selten	Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose
Nicht bekannt	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypokaliämie, Erhöhung der Serumlipide
Häufig	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Glukosurie, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus
Sehr selten	Hypochlorämische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten	Schlafstörung, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Parästhesie
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen
Nicht bekannt	akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom, Aderhauterguss
Herzerkrankungen	
Selten	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Durchfall, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen
Selten	Magen-Darm-Beschwerden, Verstopfung
Sehr selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	intrahepatischer cholestatischer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Urtikaria und andere Hautreaktionen
Selten	Lichtempfindlichkeitsreaktion
Sehr selten	Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Akute Niereninsuffizienz
Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Potenzstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Asthenie, Fieber

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome bei akuter und chronischer Überdosierung sind vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes abhängig.

Eine Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten zu Durst, Schwäche, Schwindel, Erbrechen, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischer Hypotonie führen. Dehydrierung und Hypovolämie können zu Hämokonzentration, zu Krampfanfällen, Lethargie, Verwirrtheit, Kollaps und akutem 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, zu Bewusstseinsstörungen oder zu einem hypokaliämischen Koma führen.

Behandlungsplanung

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

Nach einer kürzlich erfolgten Überdosierung kann versucht werden, die systemische Hydrochlorothiazid-Absorption durch primäre Eliminierung des Arzneimittels (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder durch Verengung der Resorption (Aktivkohle) zu reduzieren.

Die Vitalfunktionen sollten überwacht werden. Darüber hinaus sollten der Wasser- und Elektrolythaushalt sowie der Säure-Basen-Stoffwechsel und der Blutzucker in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Eine klinische Urinanalyse sollte durchgeführt werden. Abweichungen von normalen Werten sollten ausgeglichen werden.

Therapeutische Maßnahmen

- bei Hypovolämie: Volumenssubstitution
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Trendelenburg-Lagerung, ggf. Schocktherapie

Behandlung

- In allen Fällen einer Überdosierung sollte eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

HCT PUREN 12,5 mg Tabletten



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thiaziddiuretika, ATC-Code: C03AA03

Wirkmechanismus

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiazidin-Diuretikum.

Thiaziddiuretika üben ihre Wirkung in erster Linie am distalen Teil des Nierentubulus aus, wo sie die NaCl-Rückresorption hemmen (durch Antagonismus des NaCl-Transporters).

Die größere Menge an Na⁺ und Wasser im Sammelrohr und/oder die erhöhte Filtrationsrate führen zu einer erhöhten Sekretion und Ausscheidung von K⁺ und H⁺.

Indirekt bewirkt die Hemmung der NaCl-Rückresorption auch eine Stimulierung der Ca²⁺-Rückresorption.

Die diuretische und natriuretische Wirkung macht sich 1 - 2 Stunden nach der oralen Verabreichung von Hydrochlorothiazid bemerkbar, erreicht nach 4 - 6 Stunden ihr Maximum und kann 10 - 12 Stunden anhalten.

Die Thiazid-induzierte Diurese führt zunächst zu einer Abnahme des Plasmavolumens, des Herzzeitvolumens und des systemischen Blutdrucks. Dadurch kann das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert werden. Wenn das Arzneimittel weiter eingenommen wird, bleibt die blutdrucksenkende Wirkung, wahrscheinlich aufgrund einer Abnahme des peripheren Widerstands, erhalten. Das Herzzeitvolumen geht auf den Ausgangswert zurück, das Plasmavolumen bleibt etwas vermindert und die Plasma-Renin-Aktivität kann erhöht sein.

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

Hypertonie

Bei einer Langzeitbehandlung tritt die blutdrucksenkende Wirkung von Hydrochlorothiazid dosisabhängig, bei den meisten Patienten zwischen 12,5 und 50 - 75 mg/Tag, ein.

Ab einer bestimmten Dosis verändert sich die therapeutische Wirkung von Hydrochlorothiazid nicht mehr, während die Nebenwirkungen weiter zunehmen. Wenn die Behandlung nicht wirksam ist, wird eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Dosierung hinaus schlecht vertragen und ist aus therapeutischer Sicht selten notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Bei nephrogenem Diabetes insipidus verringert Hydrochlorothiazid das Urinvolumen und erhöht die Osmolalität des Urins.

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

Nach oraler Verabreichung wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (T_{max} ca. 2 Stunden). Die Zunahme der mittleren AUC ist innerhalb des therapeutischen Bereichs linear und proportional zur Dosis.

Durch Einnahme auf nüchternen Magen oder mit einer Mahlzeit ergeben sich nur geringe, klinisch kaum relevante Unterschiede bei der Resorption. Nach oraler Verabreichung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid 70 %.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist die Resorption von Hydrochlorothiazid reduziert.

Bei längerfristiger Anwendung verändert sich der Metabolismus von Hydrochlorothiazid nicht.

Nach einer 3-monatigen Behandlung mit einer Tagesdosis von 50 mg Hydrochlorothiazid sind Resorption, Elimination oder Ausscheidung ähnlich wie bei einer Kurzzeitbehandlung.

Verteilung

Hydrochlorothiazid reichert sich in den Erythrozyten an und erreicht etwa 4 Stunden nach der oralen Verabreichung seine maximale Konzentration. Nach 10 Stunden ist die Konzentration in den Erythrozyten ungefähr dreimal so hoch wie im Plasma. Eine Bindung an die Plasmaproteine von etwa 40 - 70 % wurde berichtet, und das scheinbare Verteilungsvolumen wird auf 4 - 8 l/kg geschätzt.

Die Halbwertszeit ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich und liegt zwischen 6 und 25 Stunden.

Biotransformation und Elimination

Hydrochlorothiazid wird hauptsächlich unverändert aus dem Plasma eliminiert, wobei die terminale Eliminationshalbwertszeit etwa 6 bis 15 Stunden beträgt. Innerhalb von 72 Stunden werden 60 bis 80 % einer oralen Einzeldosis im Urin ausgeschieden, 95 % in unveränderter Form und 4 % in Form des Hydrolysats 2-Amino-4-chlor-m-benzoldisulfonamid (ABCS). Bis zu 24 % der oralen Dosis werden mit dem Stuhl und eine vernachlässigbar geringe Menge über die Galle ausgeschieden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und Herzinsuffizienz ist die renale Ausscheidungsrate verringert und die Eliminationshalbwertszeit erhöht. Das Gleiche gilt für ältere Menschen, bei denen es entsprechend zu einem weiteren Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen kommt.

Der Beginn der blutdrucksenkenden Wirkung liegt bei etwa 3 - 4 Tagen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einigen Studienmodellen ergaben sich fragliche Hinweise auf genotoxische oder kanzerogene Wirkungen, aber die umfangreichen Daten zur Anwendung von Hydrochlorothiazid beim Menschen zeigen keine Assoziation mit einem Anstieg der Tumorfrequenz.

Bei Mäusen und Ratten zeigte Hydrochlorothiazid keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und Konzeption und war nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Blisterpackungen

Bewahren Sie die Blisterpackung im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

HDPE-Flasche

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HCT PUREN sollen in durchsichtigen PVC-Aluminium-Blisterpackungen und in weißen, undurchsichtigen, runden HDPE-Flaschen mit Halsabschluss mit weißem, undurchsichtigem Polypropylen-Schraubdeckel, der über eine Induktionsversiegelung verfügt, vermarktet werden.

Jedes HDPE-Behältnis enthält Silicagel als Trockenmittel.

Blisterpackungen:

20, 30, 50, 60, 90 und 100 Tabletten

HDPE-Flaschen:

Die Tabletten sind in HDPE-Flaschen mit 500 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungen 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

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201959.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Dezember 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

02.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig