

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Chlortalidon HEXAL 12,5 mg Tabletten

Chlortalidon HEXAL 25 mg Tabletten

Chlortalidon HEXAL 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Chlortalidon HEXAL 12,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 12,5 mg Chlortalidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 37 mg Lactose (als Monohydrat).

Chlortalidon HEXAL 25 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Chlortalidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 74 mg Lactose (als Monohydrat).

Chlortalidon HEXAL 50 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 50 mg Chlortalidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 148 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Chlortalidon HEXAL 12,5 mg Tabletten

Chlortalidon HEXAL 12,5 mg Tabletten sind weiße, runde, gewölbte Tabletten ohne Bruchkerbe mit einem Durchmesser von 5 mm.

Chlortalidon HEXAL 25 mg Tabletten

Chlortalidon HEXAL 25 mg Tabletten sind hell-pinke bis rötliche, runde, gewölbte Tabletten ohne Bruchkerbe mit einem Durchmesser von 7 mm.

Chlortalidon HEXAL 50 mg Tabletten

Chlortalidon HEXAL 50 mg Tabletten sind gelbe, runde, gewölbte Tabletten ohne Bruchkerbe mit einem Durchmesser von 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chlortalidon HEXAL wird bei Erwachsenen angewendet bei:

- kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen
- Hypertonie
- manifester Herzinsuffizienz
- renalem Diabetes insipidus, wenn andere medikamentöse Maßnahmen nicht in Frage kommen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich individuell nach dem Krankheitsbild und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie. Es soll die niedrigste Dosis zur Erhaltung der optimalen Wirksamkeit Anwendung finden. Besonders vorsichtige Dosierung ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Zerebralsklerose sowie bei Zustand nach Herzinfarkt oder Apoplexie geboten.

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Kardiale, hepatische und nephrogene Ödeme, Herzinsuffizienz

Anfangsdosis: 50 - 100 mg Chlortalidon pro Tag.

Maximaldosis: 200 mg Chlortalidon täglich, da höhere Dosierungen die Wirkung nicht erhöhen.

Erhaltungsdosis: 25 - 50 mg Chlortalidon pro Tag.

Hypertonie

Anfangsdosis: 12,5-50 mg Chlortalidon pro Tag.

Erhaltungsdosis: 12,5 - 25 mg Chlortalidon pro Tag.

Die Anfangsdosis soll individuell gesenkt werden.

Renaler Diabetes insipidus

Anfangsdosis: 100 mg Chlortalidon zweimal pro Tag.

Erhaltungsdosis: 50 mg Chlortalidon pro Tag.

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei älteren Patienten und/oder Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin 1,1-1,8 mg/100 ml) muss die Dosierung den therapeutischen Erfordernissen und der Verträglichkeit entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Thiazid-Diuretika und Thiazid-Analoga, einschließlich Chlortalidon, verlieren ihre Wirksamkeit bei schwerer Niereninsuffizienz, d.h. bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder einem Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte Chlortalidon HEXAL der Einschränkung entsprechend dosiert werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen darf Chlortalidon HEXAL nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann es vorkommen, dass Chlortalidon praktisch nicht mehr resorbiert wird.

Kinder

Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Chlortalidon HEXAL bei Kindern nicht angewendet werden.

Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist mit ausreichend Flüssigkeit (1 Glas Wasser) einzunehmen.

Bei der Einmalgabe sollte die Einnahme morgens mit dem Frühstück erfolgen, bei zweimaliger täglicher Gabe zusätzlich zum Abendessen.

Dosissteigerungen sollten nicht vor Ablauf von 2 bis 3 Wochen erfolgen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Nach einer längeren Behandlung sollte Chlortalidon HEXAL grundsätzlich nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Thiazide und Sulfonamidderivate (Kreuzreaktionen; Vorsicht bei Patienten mit Bronchialasthma) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anurie (Harnproduktion unter 100 ml/24 h)
- schwere Nierenfunktionsstörungen (mit stark eingeschränkter Harnproduktion; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)

- Glomerulonephritis
- schwere Leberfunktionsstörungen (Präcoma und Coma hepaticum)
- Hyperkalzämie
- therapieresistente Hypokaliämie oder Zustände mit erhöhten Kaliumverlusten
- schwere Hyponatriämie
- symptomatische Hyperurikämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

Chlortalidon HEXAL darf bei Patienten mit Nierenerkrankungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin 1,1-1,8 mg/100 ml) muss die Dosierung den therapeutischen Erfordernissen und der Verträglichkeit entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) verlieren Thiazid-Diuretika und Thiazid-Analoga einschließlich Chlortalidon ihre diuretische Wirkung (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte des Arzneimittels entstehen. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts des Blutes ohne Eiweißstickstoff, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden.

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

Der blutdrucksenkende Effekt der ACE-Hemmer wird durch Substanzen, die die Plasma-Renin-Aktivität steigern (Diuretika), verstärkt. Eine Diuretika-Therapie sollte daher 2-3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

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 zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Symptome beinhalten eine akut einsetzende Verringerung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist die Arzneimiteleinnahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin in der Anamnese zählt zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelverschlussglaukom zu entwickeln.

Eingeschränkte Leberfunktion

Chlortalidon HEXAL sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder fortschreitender Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da schon geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt durch Thiaziddiuretika, besonders bei Patienten mit Leberzirrhose, ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

Metabolische und endokrine Effekte

Patienten mit Diabetes mellitus oder Gicht müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Die Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen, so dass möglicherweise eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Substanzen erforderlich ist. Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

Unter Chlortalidon HEXAL können Harnsäurespiegel im Blut ansteigen, jedoch sind Gichtanfälle unter einer Dauertherapie selten aufgetreten.

Geringfügige und teilweise reversible Anstiege der Plasmakonzentrationen des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins oder der Triglyceride sind bei Patienten unter der Langzeittherapie mit Thiaziden und thiazidverwandten Diuretika beobachtet worden.

Störungen im Elektrolythaushalt

Unter einer Diuretikatherapie sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium) durchgeführt werden.

Die laufende Kontrolle der Serumelektrolyte ist besonders angezeigt bei älteren Patienten, Patienten mit Aszites in Folge einer Leberzirrhose und Patienten mit renal bedingten Ödemen. Unter solchen Bedingungen darf Chlortalidon HEXAL nur unter engmaschiger Kontrolle und nur bei Patienten mit Kaliumwerten im Normbereich ohne Anzeichen von Volumenverlusten eingesetzt werden.

Thiaziddiuretika, einschließlich Chlortalidon, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnhinweise für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen.

Eine Hypokaliämie kann darüber hinaus das Herz sensibilisieren und die Empfindlichkeit auf die toxischen Effekte von Herzglykosiden steigern.

Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten ohne ausreichende orale Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden, Adrenocorticotropem Hormon (ACTH), Herzglykosiden oder Laxanzien (siehe Abschnitt 4.5). Diese Patienten müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Wie bei allen Thiaziddiuretika ist die durch Chlortalidon HEXAL induzierte Kaliurese dosisabhängig und ihr Ausmaß individuell verschieden. Bei einer Dosierung von 25 mg täglich beträgt der Abfall der Serum-Kalium-Konzentration im Mittel 0,5 mmol/l. In der Dauerbehandlung muss die Serum-Kalium-Konzentration initial und dann nach 3-4 Wochen bestimmt werden. Danach kann, wenn der Kaliumhaushalt nicht durch zusätzliche Faktoren (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Änderung der Nierenfunktion u.a.) beeinflusst wird, die Serum-Kalium-Konzentration alle 4-6 Monate bestimmt werden.

Wenn es sich als notwendig erweist, kann Chlortalidon mit oral kaliumsubstituierenden Präparaten oder kaliumsparenden Diuretika (z. B. Triamteren) kombiniert werden. Im Falle einer Kombinationstherapie ist der Serum-Kalium-Spiegel zu überprüfen. Ist eine Hypokaliämie von klinischen Symptomen (z. B. Muskelschwäche, Parese und EKG-Veränderungen) begleitet, muss Chlortalidon abgesetzt werden.

Eine Kombination von Chlortalidon HEXAL und Kaliumpräparaten oder kaliumsparenden Diuretika ist bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer erhalten, zu unterlassen, wenn es nicht unbedingt erforderlich ist.

Dilutions-Hyponatriämie kann bei ödematösen Patienten bei heißem Wetter auftreten. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen mild und nicht behandlungsbedürftig.

Thiazide können die Calciumausscheidung im Urin verringern und eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serum-Calciums ohne bekannte Störungen des Calciumstoffwechsels verursachen. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen. Dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen.

Herzinsuffizienz

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten (ausgeprägte Ödeme) kann es vorkommen, dass Chlortalidon praktisch nicht mehr resorbiert wird.

Sonstige

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten.

Besondere Hinweise

Während einer Therapie mit Chlortalidon HEXAL sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Calciumionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit Chlortalidon HEXAL bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Die Therapie mit Chlortalidon HEXAL sollte abgebrochen werden bei

- therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushalts
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden
- zentralnervösen Störungen
- Pankreatitis
- Blutbildungsveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- akuter Cholezystitis
- Auftreten einer Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit
- Serumkreatininkonzentration über 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Chlortalidon HEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Chlortalidon HEXAL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels

Chlortalidon HEXAL enthält Lactose

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

Chlortalidon HEXAL enthält Natrium

Chlortalidon HEXAL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von Chlortalidon und den nachfolgend genannten Arzneimitteln bzw. Substanzen auftreten:

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten

Lithium

Die gleichzeitige Gabe von Chlortalidon HEXAL und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium. Ist die Diuretikagabe dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels und eine Dosierungsanpassung erforderlich.

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich

Substanzen, die „Torsade de pointes“ auslösen können:

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol)
- Bestimmte Antipsychotika: Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (z. B. Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (z. B. Droperidol, Haloperidol)
- Andere: Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i.v.

Bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel mit Chlortalidon HEXAL besteht, insbesondere bei einer Hypokaliämie, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes. Der Kalium-Serumspiegel muss bestimmt und ggf. korrigiert werden, bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Es muss eine regelmäßige Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung erfolgen. Es sollten bevorzugt Substanzen verwendet werden, die bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie keine Torsade de pointes hervorrufen.

ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril)

Unter der Behandlung mit Chlortalidon HEXAL besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls sowie einer Verschlechterung der Nierenfunktion.

Eine Diuretikatherapie sollte daher 2-3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), einschließlich COX-2 Inhibitoren, Salicylate

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), einschließlich COX-2 Inhibitoren sowie Salicylate können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Chlortalidon HEXAL vermindern. Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Chlortalidon HEXAL eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Kaliuretische Diuretika (z. B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate, stimulierende Laxanzien, Amphotericin B (parenteral)

Die gleichzeitige Anwendung von Chlortalidon HEXAL und diesen Arzneimitteln kann zu Störungen im Elektrolythaushalt, insbesondere zu verstärkten Kaliumverlusten, führen. Dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten. Der Kaliumplasmaspiegel muss entsprechend engmaschig kontrolliert und ggf. korrigiert werden.

Andere Diuretika, andere Antihypertensiva (z. B. Beta-Rezeptorenblocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Vasodilatoren, Methyldopa, Guanethidin), Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol

Die blutdrucksenkende Wirkung von Chlortalidon HEXAL kann durch diese Arzneimittel oder durch Alkoholgenuß verstärkt werden.

Herzglykoside

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

Bei folgenden Kombinationen sind ferner Wechselwirkungen möglich

Insulin, orale Antidiabetika, harnsäuresenkende Arzneimittel, Sympathomimetika (Norepinephrin, Epinephrin)

Die Wirkung dieser Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung von Chlortalidon HEXAL abgeschwächt werden. Es kann sich als notwendig erweisen, die Dosierung von Insulin und oralen Antidiabetika anzupassen.

Nicht-depolarisierende (curareartige) Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarinchlorid)

Die Wirkung curareartiger Muskelrelaxanzien kann durch Chlortalidon HEXAL verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass Chlortalidon HEXAL vor der Anwendung curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Chlortalidon HEXAL informiert werden.

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat)

Chlortalidon HEXAL kann die renale Ausscheidung von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) herabsetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Colestyramin, Colestipol

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Absorption von Chlortalidon HEXAL. Chlortalidon HEXAL sollte deshalb mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Calciumsalze, Vitamin D

Bei gleichzeitiger Gabe von Chlortalidon HEXAL und Calciumsalzen oder Vitamin D können erhöhte Calciumspiegel im Serum infolge einer verringerten Ausscheidung auftreten.

Allopurinol

Chlortalidon HEXAL kann die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol verstärken.

Amantadin

Chlortalidon HEXAL kann das Risiko unerwünschter Wirkungen von Amantadin steigern.

Beta-Rezeptorenblocker, Diazoxid

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von Chlortalidon HEXAL und Beta-Rezeptorenblockern oder Diazoxid.

Ciclosporin

Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtartiger Komplikationen erhöhen.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperidin)

Durch Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperidin) kann die Bioverfügbarkeit der Thiaziddiuretika erhöht sein, wahrscheinlich verursacht durch die herabgesetzte gastrointestinale Motilität und die reduzierte Magenentleerung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft darf Chlortalidon HEXAL nicht angewendet werden.

Chlortalidon kann, wie andere Diuretika, eine Verminderung der Plazentadurchblutung bewirken. Thiazide und Thiazidderivate gelangen auch in den fetalen Kreislauf und können Elektrolytstörungen verursachen. Über eine Thrombozytopenie bei Neugeborenen unter Thiaziden und Thiazidderivaten wurde berichtet.

Stillzeit

Die Wirksubstanz in Chlortalidon HEXAL, Chlortalidon, geht in die Muttermilch über. Aus Sicherheitsgründen sollen stillende Mütter kein Chlortalidon HEXAL anwenden bzw. abstillen.

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, in Kombination mit anderen Antihypertensiva, Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Eosinophilie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie (vorzugsweise bei höheren Dosen); Hyperurikämie, dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen;	Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie und Glukosurie; bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer	Hyperkalzämie	hypochlorämische Alkalose	

Systemorganklassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	Erhöhung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel	Verschlechterung der Stoffwechsellaage kommen, ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten; Anstieg stickstoffhaltiger Stoffe (Harnstoff, Kreatinin), vor allem zu Behandlungsbeginn			
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel- und Schwächegefühl	Parästhesien		
Augenerkrankungen			Sehstörungen, Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit		Aderhauterguss, akutes Winkelverschlussglaukom
Herzerkrankungen		Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen, Herzklopfen (Palpitationen)	kardiale Arrhythmien		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				idiosynkratische (allergisch bedingte) Lungenödeme, Atembeschwerden	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, krampfartige Beschwerden im Bauchraum, Obstipation, Diarrhö		Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		allergische Hautreaktionen wie Exanthem, Urtikaria (Nesselsucht), Pruritus (Juckreiz)	Photosensibilität, allergisch bedingte Vaskulitis		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Hypotonie der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				allergische intersti-tielle Nephritis	



Systemorganklassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht be- kannt (Häufigkeit auf Grund- lage der ver- fügbaren Da- ten nicht ab- schätzbar)
Erkrankungen der Ge- schlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz			

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.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Bei Überdosierung kann es zu folgenden Symptomen kommen:

Schwindel- und Schwächegefühl, Übelkeit, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie und/oder Hyponatriämie). Infolge Dehydratation und Hypovolämie kann es zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen kommen.

Infolge der 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.

Therapiemaßnahmen

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung sofort abgesetzt werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen sollen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Eine Giftentfernung erfolgt mittels Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle, wenn der Patient bei Bewusstsein ist.

Intravenöse Flüssigkeitssubstitution und wiederholte Kontrollen des Blutdrucks, Wasser- und Elektrolythaushaltes und der Stoffwechselfunktionen können angezeigt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Low-ceiling-Diuretika, exkl. Thiazide, Sulfonamide, rein
ATC-Code: C03BA04

Chlortalidon, die aktive Substanz von Chlortalidon HEXAL, ist ein den Benzothiaziden (Thiazide) verwandtes Diuretikum mit langanhaltender Wirksamkeit.

Chlortalidon bewirkt primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten, sekundär vergrößert es durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss.

Chlortalidon hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumreabsorption, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung. Durch Chlortalidon 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 Chlortalidon-Dosen kann Bicarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird.

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

Während einer Langzeittherapie mit Chlortalidon wird die Calciumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Die diuretische Wirkung setzt nach 2-3 Stunden ein, erreicht ihr Maximum nach 4-24 Stunden und kann 2-3 Tage anhalten.

Die thiazidinduzierte Diurese führt initial zu einer Abnahme des Plasmavolumens, des Herzminutenvolumens und des systemischen Blutdrucks.

Bei hypertensiven Patienten hat Chlortalidon einen hypotensiven Effekt. Der antihypertensive Effekt von Chlortalidon kommt bei Therapiebeginn durch die Verminderung des Extrazellulärvolumens zustande, mit der Folge eines herabgesetzten peripheren Widerstandes. Bei längerer Behandlung normalisiert sich das Extrazellulärvolumen bei erhaltener antihypertensiver Wirksamkeit, die durch eine spätere Abnahme der Natriumkonzentration in den Gefäßwänden und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt sein könnte.

Bei Patienten mit renalem und ADH-sensiblem Diabetes insipidus wirkt Chlortalidon antidiuretisch. Der Wirkmechanismus ist noch nicht aufgeklärt.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Chlortalidon unwirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Chlortalidon wird relativ langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (t_{50} der Resorption ca. 2,6 Stunden). Die systemische Verfügbarkeit einer oralen Dosis von 50 mg Chlortalidon beträgt ca. 64 %, maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 8-12 Stunden erreicht.

Die Plasmaproteinbindung von Chlortalidon beträgt ca. 75 %, das Verteilungsvolumen beträgt 4 l/kg. Durch die hohe Anreicherung in Erythrozyten und die Plasmaproteinbindung liegt im Blut nur ein kleiner Teil des Chlortalidons frei vor.

Etwa 70 % der Chlortalidon-Dosis wird, hauptsächlich in unveränderter Form, im Zeitraum von 120 Stunden über Urin und Fäzes ausgeschieden. Der Metabolismus und die hepatische Ausscheidung in die Galle stellen nur den kleineren Teil des Eliminationsweges dar.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 50 Stunden. Bei älteren Patienten ist die Elimination von Chlortalidon im Vergleich mit gesunden jungen Erwachsenen verlangsamt, obwohl die Absorption gleich ist.

Chlortalidon überschreitet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Symptome und Therapie einer akuten Intoxikation siehe unter Abschnitt 4.9.

Reproduktionstoxizität

Teratogenitätsstudien an Ratten und Kaninchen zeigten keine Hinweise auf ein teratogenes Potential.

Für Chlortalidon liegen unzureichende Erfahrungen mit der Anwendung in der Frühschwangerschaft vor. Eine Studie mit 20 im ersten Trimenon exponierten Frauen hat Anhaltspunkte für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko ergeben.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Chlortalidon induziert in Säugerzellen *In-vitro*-Chromosomenmutationen. *In-vivo*-Experimente an Mäusen erbrachten keine derartigen Hinweise im Knochenmark und in Hepatozyten. Die Bedeutung der positiven *In-vitro*-Befunde ist nicht ausreichend geklärt. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Chlortalidon liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Povidon K 30
- Carboxymethylstärke-Natrium Typ A (Ph.Eur.)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Chlortalidon HEXAL 25 mg Tabletten zusätzlich:

- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
- Eisen(III)-oxid (E 172)

Chlortalidon HEXAL 50 mg Tabletten zusätzlich:

- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Chlortalidon HEXAL Tabletten sind verpackt in Blisterpackungen (PVC + PVdC), die mit einer Aluminiumfolie versiegelt sind.

Packungsgrößen: 20, 30, 50 oder 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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



7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Chlortalidon HEXAL 12,5 mg Tabletten
7000869.00.00

Chlortalidon HEXAL 25 mg Tabletten
7000870.00.00

Chlortalidon HEXAL 50 mg Tabletten
7000871.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig