

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

HCT AL 12,5 mg Tabletten  
HCT AL 25 mg Tabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung*****HCT AL 12,5 mg Tabletten***

Jede Tablette enthält: 12,5 mg Hydrochlorothiazid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 50,9 mg Lactose-Monohydrat.

***HCT AL 25 mg Tabletten***

Jede Tablette enthält: 25 mg Hydrochlorothiazid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 101,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Tablette

***HCT AL 12,5 mg Tabletten***

Weiß, runde Tablette.

Die Tablette darf nicht geteilt werden.

***HCT AL 25 mg Tabletten***

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

- Arterielle Hypertonie
- Kardiale, hepatische und renale Ödeme
- Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern

***Hinweis:***

Insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz sollte zusätzlich auch die Anwendung von Digitalis erwogen werden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Es gelten folgende Richtdosen:

***HCT AL 12,5 mg Tabletten******Arterielle Hypertonie***

Zu Behandlungsbeginn 1-mal täglich 1–2 Tabletten HCT AL 12,5 mg (entsprechend 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 1-mal täglich 1 Tablette HCT AL 12,5 mg (entsprechend 12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Vor der Anwendung von Hydrochlorothiazid müssen Elektrolytstörungen und Blutvolumenmangel behoben werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Anwendung zu Beginn unter engmaschiger ärztlicher Überwachung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

***Kardiale, hepatische und renale Ödeme***

Zu Behandlungsbeginn 1-mal täglich 2–4 Tabletten HCT AL 12,5 mg (entsprechend 25–50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Die Erhaltungsdosis beträgt täglich 2–4 (–8) Tabletten HCT AL 12,5 mg (entsprechend 25–50 (–100) mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

***Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern***

1-mal täglich 2–3 Tabletten HCT AL 12,5 mg (entsprechend 25–37,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

***HCT AL 25 mg Tabletten******Arterielle Hypertonie***

Zu Behandlungsbeginn 1-mal täglich ½ – 1 Tablette HCT AL 25 mg (entsprechend 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 1-mal täglich ½ Tablette HCT AL 25 mg (entsprechend 12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Vor der Anwendung von Hydrochlorothiazid müssen Elektrolytstörungen und Blutvolumenmangel behoben werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Anwendung zu Beginn unter engmaschiger ärztlicher Überwachung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

***Kardiale, hepatische und renale Ödeme***

Zu Behandlungsbeginn 1-mal täglich 1–2 Tabletten HCT AL 25 mg (entsprechend 25–50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Die Erhaltungsdosis beträgt täglich 1–2 (–4) Tabletten HCT AL 25 mg (entsprechend 25–50 (–100) mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

***Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern***

1-mal täglich 1–1½ Tabletten HCT AL 25 mg (entsprechend 25–37,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

**Nierenfunktionsstörungen**

Eine Anpassung der Anfangsdosis ist bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.1). Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). Hydrochlorothiazid darf bei Patienten mit Anurie nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Leberfunktionsstörungen**

Eine Anpassung der Anfangsdosis ist bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.1). Wie andere Diuretika können Thiazid-Diuretika, wenn sie zur Behandlung eines Aszites bei Leberzirrhose angewendet werden, Störungen des Elektrolythaushaltes, eine hepatische Enzephalopathie oder ein hepatorenales Syndrom verursachen. HCT AL ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

**Schwere kardiale Dekompensation**

Bei kardial schwer dekompensierten Patienten kann die Resorption von Hydrochlorothiazid deutlich eingeschränkt sein.

**Pädiatrische Population**

Es gibt keine hinreichenden Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen. Daher sollte Hydrochlorothiazid nicht an Kinder und Jugendliche verabreicht werden.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut zum Frühstück mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) einzunehmen.

**Dauer der Anwendung**

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

Nach Langzeitbehandlung sollte Hydrochlorothiazid ausschleichend abgesetzt werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

HCT AL darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Thiazide, Sulfonamid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance <30 ml/min, Serum-Kreatinin >1,8 mg/100 ml),
- akuter Glomerulonephritis,
- schweren Leberfunktionsstörungen (Coma und Praecoma hepaticum),
- Hypokaliämie,
- Hyponatriämie,
- Hypovolämie,
- Hyperkalzämie,
- symptomatischer Hyperurikämie (Gicht in der Vorgeschichte), Gicht.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Hypotonie**

Bei einigen Patienten kann eine symptomatische Hypotonie auftreten. Dies wurde bei komplikationslosen hypertensiven Patienten selten beobachtet, war aber im Falle von Volumenmangel oder einer Störung im Elektrolythaushalt viel wahrscheinlicher. Daher sollte in angemessenen Abständen eine Bestimmung von Serumelektrolyten und Kreatinin durchgeführt werden.

**Elektrolyte**

Thiazid-Diuretika können eine Hypokaliämie verursachen oder eine bestehende Hypokaliämie verstärken. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Erkrankungen, die zu einem verstärkten Kaliumverlust führen, wie z.B. Nephropathien mit Salzausscheidung und prärenale (kardiogene) Verschlechterung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, eine Hypokaliämie und eine mögliche begleitende Hypomagnesiämie vor Beginn der Behandlung mit Thiazid-Diuretika zu beheben. Die Serumspiegel von Kalium und Magnesium sollten regelmäßig kontrolliert werden. Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten im Hinblick auf Störungen des Elektrolytgleichgewichtes, insbesondere Kalium, überwacht werden.

Wie bei allen Thiazid-Diuretika ist die durch Hydrochlorothiazid induzierte Kaliumausscheidung dosisabhängig. Bei einer Lang-

# HCT AL 12,5 mg/-25 mg Tabletten

# ALIUD PHARMA

zeitbehandlung sollte die Kaliumkonzentration im Serum zu Behandlungsbeginn und nach 3–4 Wochen kontrolliert werden. Anschließend sollten Kontrollen in regelmäßigen Abständen erfolgen, falls die Kaliumbilanz nicht durch andere Faktoren (z.B. Erbrechen, Durchfall, Veränderung der Nierenfunktion) beeinflusst wird.

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 (ausgenommen sind Patienten, die zusätzlich einen ACE-Hemmer erhalten), sowie bei Patienten unter einer hohen Dosis eines Beta-Agonisten und in allen Fällen, in denen die Kaliumkonzentration im Serum unter 3,0 mmol/l liegt. Wenn orale Kaliumsalze nicht vertragen werden, kann Hydrochlorothiazid gegebenenfalls mit einem kaliumsparenden Diuretikum kombiniert werden.

In jedem Fall sollte bei einer Kombination 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 Hydrochlorothiazid abgesetzt werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Hydrochlorothiazid und einem Kaliumsalz oder einem kaliumsparenden Diuretikum ist bei Patienten, die auch ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) oder direkte Renin-Hemmer (DRI) erhalten, zu vermeiden.

Thiazid-Diuretika können eine Hyponatriämie verursachen oder eine bestehende Hyponatriämie verstärken. Bei Patienten mit schwerem Natrium- oder Volumenmangel, wie z.B. Patienten, die hohe Diuretikadosen erhalten, kann in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung mit Hydrochlorothiazid eine symptomatische Hypotonie auftreten. Vereinzelt wurde eine Hyponatriämie mit neurologischen Begleitsymptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung und Apathie) beobachtet. Thiazid-Diuretika sollten nur nach Ausgleich eines bereits bestehenden Natrium- und/oder Volumenmangels angewendet werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung zu Beginn unter engmaschiger ärztlicher Überwachung erfolgen. Es wird empfohlen, die Natriumspiegel im Serum regelmäßig zu kontrollieren.

Eine Überwachung der Serumelektrolyte ist vor allem bei älteren Patienten angezeigt sowie bei Patienten mit Aszites infolge einer Leberzirrhose und bei Patienten mit Ödemen infolge eines nephrotischen Syndroms. Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom sollte Hydrochlorothiazid nur unter engmaschiger Überwachung und nur bei normalen Kaliumwerten ohne Anzeichen eines Volumenmangels oder einer schweren Hypoalbuminämie angewendet werden.

Wie andere Diuretika kann Hydrochlorothiazid aufgrund einer verminderten Ausscheidung von Harnsäure den Harnsäurespiegel im Serum erhöhen und eine Hyperurikämie verursachen oder verstärken und bei empfindlichen Patienten Gicht auslösen.

## Metabolische Wirkungen

Eine Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus sind möglicherweise Dosisanpassungen von Insulin oder oralen Antidiabetika erforderlich (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel wurde mit der diuretischen Thiazidtherapie in Zusammenhang gebracht.

Eine deutliche Hyperkalzämie, die nicht auf das Absetzen des Thiazids anspricht oder  $\geq 12$  mg/dl beträgt, kann Ausdruck eines zugrunde liegenden thiazidunabhängigen hyperkalzämischen Prozesses sein.

Thiazide können die Calciausscheidung im Urin vermindern und eine intermittierende und leichte Erhöhung des Serumcalciumspiegels bei Fehlen von bekannten Störungen des Calciumstoffwechsels verursachen. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann auch ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus darstellen. Vor der Durchführung eines Nebenschilddrüsenfunktions-tests sollten Thiazide abgesetzt werden.

Es wurde gezeigt, dass Thiazide die Ausscheidung von Magnesium im Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

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

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

## Nierenfunktionsstörung und Nierentransplantation

Hydrochlorothiazid ist als Monotherapie wirkungslos bei Patienten mit Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate  $< 30$  ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml). Es kann dem Patienten schaden, da es die glomeruläre Filtrationsrate weiter herabsetzen kann. Daher ist Hydrochlorothiazid bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion (d.h. Creatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) (siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert.

Eine regelmäßige Überwachung der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel im Serum wird empfohlen.

Eine Thiazid-assoziierte Azotämie kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vorkommen.

Es liegen keine Erfahrungen bezüglich der Anwendung von Hydrochlorothiazid bei Patienten nach kürzlich erfolgter Nierentransplantation vor.

## Leberfunktionsstörung

Eine Anpassung der Anfangsdosis ist bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen nicht notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Wie andere Diuretika können Thiazid-Diuretika, wenn sie zur Behandlung eines Aszites bei Leber-

zirrhose angewendet werden, Störungen des Elektrolythaushaltes, eine hepatische Enzephalopathie oder ein hepatorenales Syndrom verursachen. Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

## Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die in einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom resultierte, assoziiert. 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 Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Hydrochlorothiazid-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung muss möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

## Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie,
- zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen,
- koronare Herzkrankheit.

## Zerebrovaskuläre Insuffizienz und koronare Herzkrankheit

Bei diesen Patienten darf Hydrochlorothiazid nur unter engmaschigen ärztlichen Kontrollen verabreicht werden.

## Allgemein

Die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern, ARB oder DRI wird insbesondere durch Arzneimittel verstärkt, die die Plasma-Renin-Aktivität erhöhen (z.B. Diuretika). Bei der Anwendung eines ACE-Hemmers (oder ARB oder DRI) zusätzlich zu Hydrochlorothiazid ist vor allem bei Patienten mit schwerem Natrium- und/oder Volumenmangel Vorsicht geboten.

Bei Patienten, die mit Thiaziden behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen vorkommen, ungeachtet dessen, ob der Patient eine Allergie oder Asthma bronchiale in der Anamnese hat, obwohl sie bei Patienten mit dieser Anamnese wahrscheinlicher sind.

Über eine Verschlimmerung oder Aktivierung von systemischem Lupus erythematoses unter Thiaziden ist berichtet worden.

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.

Thiaziddiuretika wie Hydrochlorothiazid sollten nicht an Patienten mit Addison-Krankheit (Morbus Addison) verabreicht werden.

Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid sollten die Serumelektrolyte

(insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

#### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

Patienten, die Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid 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 AL 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.

#### Kinder und Jugendliche

Über die Sicherheit der Anwendung von HCT AL bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von der Behandlung mit HCT AL auszuschließen.

#### Ältere Patienten

Bei der Behandlung von älteren Patienten muss eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion beachtet werden.

#### Dopingkontrollen

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

#### Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-

Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten HCT AL nicht einnehmen.

HCT AL 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**

#### **Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen**

Die gleichzeitige Einnahme von Hydrochlorothiazid und Arzneimitteln, die zu Kaliumverlusten und Hypokaliämie führen, z.B. kaliumretische Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Laxantien, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G-Natrium, Salicylsäure und Derivate, kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen. Eine sorgfältige Überwachung des Kaliumspiegels wird empfohlen. Derartige Kombinationen sind daher nicht zu empfehlen.

#### Lithium

Diuretika erhöhen die Lithiumspiegel im Plasma. Die gleichzeitige Gabe von Hydrochlorothiazid und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung von Lithium und Hydrochlorothiazid nur unter engmaschigen ärztlichen Kontrollen erfolgen und wird nicht empfohlen. Wenn diese Kombination unerlässlich ist, wird eine Kontrolle der Serum-Lithiumspiegel während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen. Diuretika können bei Patienten, bei denen Lithium zu einer Polyurie führte, eine paradoxe antidiuretische Wirkung haben.

#### **Bei gleichzeitiger Einnahme ist Vorsicht geboten**

Die blutdrucksenkende Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch andere Diuretika, blutdrucksenkende Arzneimittel, Guanethidin, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, ARB, DRI, Beta-Rezeptorenblocker, Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren oder durch Alkoholkonsum verstärkt werden.

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

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

#### Salicylate und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin) einschließlich selektiver COX-2-Hemmer

Salicylate und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin) einschließlich selektiver COX-2-Hemmer können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid vermindern. Einzelfälle einer Verschlechterung der Nierenfunktion, besonders bei Patienten mit einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung, sind beobachtet worden.

Die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Hydrochlorothiazid eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

#### Beta-Rezeptorenblocker und Diazoxid

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

#### Insulin oder orale Antidiabetika, Harnsäure senkende Arzneimittel (z.B. Probenecid, Sulfapyrazon), pressorischen Aminen (Noradrenalin, Adrenalin)

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, Harnsäure senkenden Arzneimitteln (z.B. Probenecid, Sulfapyrazon) sowie pressorischen Aminen (Noradrenalin, Adrenalin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid abgeschwächt werden. Eine Dosisanpassung von Insulin, oralen Antidiabetika, Probenecid oder Sulfapyrazon kann notwendig werden.

#### Metformin

Metformin sollte wegen des Risikos einer Laktatazidose, die als Folge eines möglichen funktionellen durch Hydrochlorothiazid ausgelösten Nierenversagens auftreten kann, mit Vorsicht angewendet werden.

#### Herzglykoside

Eine Hydrochlorothiazid-induzierte Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie kann die Myokardempfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden erhöhen sowie die von Herzglykosiden ausgelösten Wirkungen und Nebenwirkungen verstärken.

#### Natriuretische Diuretika und Antidepressiva, Antipsychotika oder Antiepileptika

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) kann zu einer Verminderung der renalen Ausscheidung der Zytostatika führen. Es ist mit einer verstärkten Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

#### Anticholinergika

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von Thiazid-Diuretika erhöhen. Dies ist wahrscheinlich auf eine Verringerung der gastrointestinalen Motilität und der Magenentleerungsrate zurückzuführen. Im Gegensatz dazu können prokinetische Arzneimittel wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von Thiazid-Diuretika vermindern.

#### Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass Hydrochlorothiazid vor der Anwendung peripherer curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann,

muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Hydrochlorothiazid informiert werden.

#### Cholestyramin, Colestipol

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol (Cholesterinsenkung) vermindert die Resorption von Hydrochlorothiazid. Eine zeitversetzte Einnahme von Hydrochlorothiazid und dem Resinat in der Weise, dass Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4–6 Stunden nach dem Resinat eingenommen wird, kann jedoch die Wechselwirkung möglicherweise minimieren.

#### Methyldopa

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolyisen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

#### Arzneimittel, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden

Regelmäßige Kontrollen von Serum-Kalium und EKG werden empfohlen, wenn Hydrochlorothiazid zusammen mit Mitteln verabreicht wird, die durch Serum-Kalium-Störungen beeinflusst werden (z.B. Herzglykoside, Antiarrhythmika) und folgende Torsades de pointes-induzierenden Wirkstoffe (einschließlich einiger Antiarrhythmika), wobei eine Hypokalämie ein prädisponierender Faktor für Torsades de pointes darstellt:

- Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid),
- einige Neuroleptika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol),
- andere Arzneimittel, z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin i.v.

#### Allopurinol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Thiaziden (einschließlich Hydrochlorothiazid) und Allopurinol besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol.

#### Amantadin

Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziden und Amantadin kann das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen des Amantadins erhöhen.

#### Calciumsalze

Die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika und Calciumsalzen kann über eine verminderte Calciumausscheidung zu erhöhten Calciumspiegeln im Serum führen. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Calciumsalzen behandelt werden müssen, den Calciumspiegel sorgfältig zu überwachen und ggf. die Dosierung anzupassen.

#### Vitamin D-Ergänzungspräparate

Die gleichzeitige Gabe von Thiaziden und Vitamin D-Ergänzungspräparaten kann über eine verminderte Calciumausscheidung zu erhöhten Calciumspiegeln im Serum führen.

#### Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Einnahme von Thiaziden und Ciclosporin besteht ein erhöhtes Risiko

für das Auftreten einer Hyperurikämie und Gicht-ähnlichen Symptomen.

#### Carbamazepin

Bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid und Carbamazepin kann der Natriumspiegel im Serum absinken. Daher wird empfohlen, den Serum-Natriumspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

#### Chinidin

Die gleichzeitige Einnahme von Hydrochlorothiazid und Chinidin führt zu einer Verminderung der Chinidinausscheidung.

#### Tetrazykline

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Tetrazyklinen kann einen Anstieg der Serumkonzentration von Harnstoff zur Folge haben.

### 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, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Schwangeren eingesetzt werden, außer in seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist.

#### *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 AL während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn HCT AL während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

#### *Fertilität*

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Hydrochlorothiazid auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien 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 AL hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

### 4.8 Nebenwirkungen

Wo dies angebracht erscheint, werden die folgenden unerwünschten Ereignisse nach ihrer System-Organ-Klasse und Häufigkeit gemäß dem folgenden System klassifiziert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Häufig: Thrombozytopenie (manchmal mit Purpura).

Gelegentlich: Leukopenie.

Sehr selten: Knochenmarkdepression, Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie. Infolge der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa wurde eine immunhämolytische Anämie beobachtet.

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Selten: Anaphylaktische Reaktionen.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Sehr häufig: Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere Hypokalämie und Hyponatriämie, Hypochlorämie und Hyperkalzämie; Hyperglykämie und Glukosurie sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latenter oder manifestem Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit Kaliummangel; Hyperurikämie, die bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen kann; Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride). Häufig: Hypomagnesiämie, Hypermagnesiurie, Appetitlosigkeit.

Gelegentlich: Hyperamylasämie.

Sehr selten: Hypochlorämische Alkalose. Nicht bekannt: Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage kommen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Selten: Depressionen, Schlaflosigkeit.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien.

#### *Augenerkrankungen*

Gelegentlich: Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen oder Xanthopsie), Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit, eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlechtern.

Selten: Verschlechterung des Sehvermögens, insbesondere in den ersten Behandlungswochen.

Nicht bekannt: Aderhauterguss, Engwinkelglaukom.

**Herzerkrankungen**

Häufig: Palpitationen (Herzklopfen).  
Selten: Herzrhythmusstörungen.

**Gefäßerkrankungen**

Häufig: Orthostatische Regulationsstörungen, insbesondere bei Patienten mit Hypovolämie, z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter hoch-dosierter Diuretika-Therapie (verstärkt bei Alkoholgenuß oder der gleichzeitigen Verabreichung von Narkose- oder Beruhigungsmitteln).  
Gelegentlich: Vaskulitis (in Einzelfällen nekrotisierende Vaskulitis).

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Gelegentlich: Atemnotsyndrom, akute interstitielle Pneumonie (einschließlich Pneumonie).

Sehr selten: Plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik. Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen.

Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4).

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum).

Gelegentlich: Pankreatitis.

Selten: Obstipation.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Gelegentlich: Ikterus, intrahepatische Cholestase.

Nicht bekannt: Akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig: Allergische Hautreaktionen (z.B. Pruritus, Erythem, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria).

Sehr selten: Toxische epidermale Nekrolyse, kutaner Lupus erythematodes, Lupus erythematodes-artige Reaktionen, Reaktivierung eines Lupus erythematodes.

Nicht bekannt: Erythema multiforme.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Nicht bekannt: Muskelkrämpfe.

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Sehr häufig: Glukosurie.

Häufig: Reversible Erhöhung der Serumkonzentrationen der harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen Kreatinin und Harnstoff.

Gelegentlich: Interstitielle Nephritis.

Nicht bekannt: Akutes Nierenversagen, Nierenerkrankungen.

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Häufig: erektile Dysfunktion.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich: Arzneimittelfieber.

Nicht bekannt: Asthenie.

**Andere spezielle Patientengruppen**

Als Folge der Hämokonzentration kann es insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von Venenerkrankungen zu Thrombosen und Embolien kommen.

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung****Symptome**

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 Hypovolämie und Dehydratation kann es zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps oder zu einem akuten Nierenversagen kommen. Entgleisungen des Elektrolythaushalts mit Herzrhythmusstörungen können auftreten.

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**

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

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Hydrochlorothiazid zu vermindern.

Neben der Überwachung der vitalen Parameter müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

**Therapeutische Maßnahmen:**

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

**5. Pharmakologische Eigenschaften****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Low-Ceiling-Diuretika, Thiazide.

ATC-Code: C03AA03

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär den Harnfluss durch osmotisch gebundenes Wasser 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. Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bicarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydrase 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 Calcium-Ausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt. Der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird unter anderem, 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 unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

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

Die diuretische Wirkdauer von Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von

# HCT AL 12,5 mg/-25 mg Tabletten

# ALIUD PHARMA

BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung ( $\geq 50.000$  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 Hydrochlorothiazid: 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 ( $\sim 25.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation zu ca. 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

### Verteilung

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

### Metabolismus

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

### Biotransformation und Elimination

Die systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 70%. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2–5 Stunden gemessen. Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95% unverändert renal ausgeschieden. 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 tumorerzeugendes Potenzial

*In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ. Während in den *In-vitro*-Studien

eine Reihe positiver Ergebnisse beobachtet wurden, lieferten alle *In-vivo*-Studien negative Ergebnisse. Dies weist darauf hin, dass *in vivo* kein relevantes mutagenes Potenzial besteht.

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

### Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) mit Dosierungen, die mindestens das 10-Fache der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von etwa 1 mg/kg betragen, ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Eine Gewichtsabnahme bei gesäugten jungen Ratten war mit der hohen Dosis (das 15-Fache der humantherapeutischen Dosis) und der diuretischen Wirkung von Hydrochlorothiazid mit dem nachfolgenden Effekt auf die Milchproduktion verbunden (siehe Abschnitt 4.6).

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7500 Fälle 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

Cellulosepulver (E 460b), Croscarmellose-Natrium (E 468), Crospovidon (Typ A), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Povidon K 25 (E 1201), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/PVDC – Aluminium – Blisterfolie

Originalpackung mit 30, 50 und 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

ALIUD PHARMA GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

## 8. Zulassungsnummern

69314.00.00  
69315.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
28. Mai 2014

## 10. Stand der Information

September 2022

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin