

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esidrex 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller: hydroklortiazid 25 mg.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 50 mg laktosmonohydrat och 49 mg vetestärkelse.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita tabletter, med skåra, diameter 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni. Ödem i samband med hjärtinsufficiens. Ödem av annan genes. Morbus Ménière.

4.2 Dosering och administreringssätt

Rekommenderad dos av Esidrex kan ges dagligen som engångsdos eller uppdelat på två doser, morgon och kväll.

Hypertoni

12,5 mg–50 mg dagligen initialt. Lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas speciellt som den blodtryckssänkande effekten är föga dosberoende.

Ödem

25 mg–50 mg, i svårare fall 75 mg–100 mg dagligen initialt. Lägsta möjliga underhållsdos uttitreras. Tillfredsställande effekt kan vid underhållsbehandling uppnås genom intermittent dosering, t ex varannan eller var tredje dag.

Morbus Ménière

Under de första 4–6 veckorna ges 50 mg–100 mg, fördelat på två dostillfällen per dag. Vid bestående förbättring reduceras dosen och kan försöksvis utsättas efter 2–3 månader. Sjukdomen kräver dock ofta periodvis långtidsbehandling.

Esidrex kan kombineras med andra blodtryckssänkande medel och potentierar då effekten av dessa, varför doserna bör justeras.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) ≥ 30 ml/min). Esidrex är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) och anuri (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Vid njurinsufficiens bör serumkreatinin och serumelektrolyter följas. Vid långtidsbehandling med Esidrex bör man se till att patientens kost innehåller adekvat mängd kalium.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av hydroklortiazid är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Tiazider, liksom andra diuretika, kan utlösa elektrolytrubbningar, hepatisk encefalopati och hepatorenalt syndrom, vid behandling av cirrotisk ascites. Hydroklortiazid är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot tiazider och närstående sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min), anuri.
- Svårt nedsatt leverfunktion.
- Manifest gikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion med GFR ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.2). Regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåerna i serum rekommenderas då Esidrex används till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Esidrex sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Elektrolyter

Hypokalemi har rapporterats under behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid. Frekvent kontroll av kalium i serum rekommenderas.

Behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har varit förknippad med hyponatremi och hypokloremisk alkalos. Tiazider, däribland hydroklortiazid, ökar urinutsöndringen av magnesium, vilket kan resultera i hypomagnesemi. Kalciumutsöndringen reduceras av tiaziddiuretika, vilket kan resultera i hyperkalcemi.

Hos varje patient som får behandling med diuretika bör serumelektrolyter bestämmas regelbundet med lämpligt mellanrum.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Patienter som får tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, ska observeras med avseende på kliniska tecken på vätske- eller elektrolytobalans.

Detta kan i sällsynta fall ge symtomgivande hypotoni efter att behandling med Esidrex påbörjats. Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med Esidrex påbörjas.

Metabola effekter

Används med försiktighet vid uttalad koronar eller cerebral arterioskleros. Tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivåerna av kolesterol och triglycerider. Vid diabetes mellitus bör patienten observeras med tanke på förändringar av kolhydratmetabolismen.

Tiazider minskar utsöndringen av kalcium i urinen och kan orsaka mild förhöjning av serumkalcium i frånvaro av kända störningar i kalciummetabolismen. Eftersom hydroklortiazid kan öka serumkoncentrationen av kalcium bör det användas med försiktighet hos patienter med hyperkalcemi. Uttalad hyperkalcemi, som inte svarar på utsättning av tiazider kan vara tecken på en dold hyperparatyreos.

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust.

Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Övrigt

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid är mera troligt hos patienter med allergi eller astma.

Vid uppträdande av kliniska symtom på hypokalemi och hypokloremisk alkalos bör åtgärder vidtas för att normalisera elektrolytbalansen. Vid ökad kaliumförlust (t ex p.g.a. kräkningar och diarréer), i samband med utsvämning av ödem, vid samtidig medicinering med digitalis, glukokortikoider eller ACTH samt vid levercirrhos rekommenderas extra kaliumtillförsel.

Esidrex innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Esidrex innehåller vetestärkelse

Detta läkemedel innehåller endast mycket låga halter av gluten (från vetestärkelse). Det är mycket osannolikt att det ger problem om patienten har glutenintolerans (celiaki). En tablett innehåller inte mer än 5 mikrogram gluten. Om patienten är allergisk mot vete (annan sjukdom än glutenintolerans) ska han/hon inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

Tiazider minskar njurutsöndringen av litium. Reversibla ökningar av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och tiazider, däribland hydroklortiazid.

Samtidig användning kräver försiktighet

Läkemedel som påverkar serumkaliumnivån

Den hypokalemiska effekten av hydroklortiazid kan öka vid samtidig administrering av t.ex. kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, salicylsyra och derivat därav. Övervakning av kaliumnivåerna i plasma rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes

På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet i samband med läkemedel som kan framkalla torsades de pointes, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III samt vissa antipsykotika.

Läkemedel som påverkar serumnatriumnivån

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan intensifieras vid samtidig administrering av läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet rekommenderas vid administrering av dessa läkemedel under lång tid.

Digitalisglykosider

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan uppträda som oönskade effekter och öka risken för digitalisinducerade hjärtarytmier

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Tiazider kan öka effekten av andra medel med blodtryckssänkande egenskaper (t.ex. guanetidin, metyldopa, vasodilatorer, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister (ARB), betareceptorblockerare, kalciumflödeshämmare och direkta reninhämmare (DRI)).

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)

Respons till pressoraminer kan möjligen vara reducerat. Den kliniska betydelsen av denna effekt är osäker och inte tillräcklig för att utesluta användning av dessa.

Diabetesmedel (perorala antidiabetika och insulin)

Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig. Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

Sotalol

Hypokalemi vid tiazidterapi anses öka risken för sotalolutlöst arytm (synkope, förlängd QT).

Antikolinerga medel och andra läkemedel som påverkar gastrointestinal motilitet

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t.ex. atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlängsam magtömningshastighet. Omvänt är det förväntat att prokinetiska läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

Anjonbytarresiner

Absorption av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, minskas av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, en spridning av doseringen av hydroklortiazid och resiner så att hydroklortiazid administreras åtminstone 4 timmar innan eller 4-6 timmar efter administreringen av resiner, skulle potentiellt minimera interaktionen. I en studie på sex friska män minskade 24-timmarsutsöndringen av hydroklortiazid med 85 % efter administrering av kolestyramin och med 43 % efter samtidig administrering av kolestipol.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva COX 2-hämmare, acetylsalicylsyra (>3 g/dag) och icke-selektiva NSAID

NSAID kan försvaga den antihypertensiva effekten av hydroklortiazid då de ges samtidigt. Dessutom kan samtidig användning av Esidrex och NSAID medföra försämring av njurfunktionen och en ökning av kalium i serum. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen när behandlingen inleds, liksom adekvat hydrering av patienten.

Icke-depolariserande muskelavslappande medel (t.ex. tubokurarin)

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappande medel såsom kurarederivat.

Alkohol, anestetika och sedativa

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med substanser som också har en blodtryckssänkande effekt (t.ex. genom att minska det sympatiska centrala nervsystemets aktivitet eller direkt vasodilatationsaktivitet) kan potentiella ortostatisk hypotoni.

Den kliniska betydelsen av följande interaktioner är ännu ej fastställd:

Karbamazepin

Patienter behandlade med hydroklortiazid kan utveckla hyponatremi vid samtidig behandling med karbamazepin. Sådana patienter skall därför upplysas om risken att de kan utveckla hyponatremi och serumnatrium skall monitoreras. Båda medlen kan var för sig ge denna biverkan.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare

Vid samtidig behandling med SSRI-preparat och tiazider respektive furosemid kan risken för hyponatremi vara ökad

Läkemedel för behandling av gikt (probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentär perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrade placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjölk. Tiazider som ges i höga doser och orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Esidrex under amning rekommenderas inte. Om Esidrex används under amning ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

Fertilitet

I en djurstudie hade hydroklortiazid ingen effekt på fertilitet och befruktning (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Esidrex har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Tillfällig yrsel eller trötthet kan förekomma. Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan visar biverkningar som har observerats i kliniska studier och efter godkännande för försäljning. Biverkningarna presenteras enligt frekvens med de vanligast förekommande först enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Esidrex kan ge upphov till en ökad utsöndring av kalium. Denna biverkan är dosberoende. Motsvarande förhållande gäller för den serumurinsyrahöjande effekten av Esidrex och inverkan på kolhydratmetabolismen.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer* (basalcellscancer och skivepitelcancer).
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Leukopeni, agranulocytos, trombocytopeni, ibland med purpura, aplastisk anemi, hemolytisk anemi.
Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner.
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypokalemi, förhöjd urinsyranivå i serum (hyperurikemi), hyperglykemi, förhöjda serumlipider (vid behandling med höga doser).
Mindre vanliga	Hypomagnesemi, hyponatremi, hyperkalcemi, hypokloremisk alkalos, hypofosfatemi.
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Svaghet, yrsel, trötthet, huvudvärk.
Sällsynta	Parestesier, sömnstörningar, depression.
Ögon	
Sällsynta	Synstörningar, dimsyn.
Ingen känd frekvens	Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom.
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtarytmier.
Blodkärl	
Mindre vanliga	Postural hypotoni.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Sällsynta	Andnödssyndrom, inkluderande pneumonit och lungödem.
Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Anorexi, illamående, kräkningar, kolik, diarré, obstipation.
Sällsynta	Pankreatit.
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Hepatit, intrahepatisk gallstas.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga	Hudutslag, urtikaria, fotosensibilisering.
Sällsynta	Nekrotiserande vaskulit, purpura, toxisk epidermal nekrolys.
Ingen känd frekvens	Erythema multiforme.

Muskuloskeletala systemet

Ingen känd frekvens	Muskelkramper
---------------------	---------------

Njurar och urinvägar

Sällsynta	Njursvikt, interstitiell nefrit.
Ingen känd frekvens	Akut njursvikt.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta	Impotens.
-----------	-----------

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, feber.
Ingen känd frekvens	Kraftlöshet.

**Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).*

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Begränsad erfarenhet av överdosering. 25 mg – 50 mg till småbarn (2–3 år) samt 1 g till vuxen gav lindrig intoxikation.

Symtom

Vätske- och elektrolyttrubbningar, törst, dehydrering, metabolisk alkalos. Initialt polyuri, vid stora vätskeförluster oliguri, anuri. Sekundärt till vätske- och elektrolytförlusterna huvudvärk, förvirring, yrsel, parestesier, muskelsvaghet, ev. kramper och koma, ortostatisk hypotoni, synkope, EKG-förändringar, arytmier. Illamående, kräkningar, buksmärtor.

Behandling

Allmänt stödjande åtgärder bör tillämpas i alla fall av överdosering.

Om befogat ventrikeltömning, kol. Rehydrering, justering av elektrolyt- och syra-basbalans. Kontinuerlig EKG-övervakning vid kraftig dehydrering/elektrolytrubbning. Övrig symtomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Tiaziddiuretika, ATC-kod: C03AA03

Esidrex är ett tiaziddiuretikum innehållande den verksamma substansen hydroklortiazid. Hydroklortiazid ökar dosberoende utsöndringen av salt och vatten genom att hämma resorptionen av

natrium och klorid i njurtubuli. Natriuresen orsakar en sekundär utsöndring av kalium och bikarbonat. Behandlingen kan även leda till ökad utsöndring av magnesium varvid kaliumupptaget försvåras. Således kan magnesium behöva tillföras vid terapieresistent hypokalemi. Utsöndringen av kalcium minskar.

Hydroklortiazid har blodtryckssänkande effekt, som initialt orsakas av reduktion av plasmavolymen och därmed sänkning av hjärtminutvolymen. Vid fortsatt behandling beror blodtryckssänkningen dock huvudsakligen på en minskning av totala perifera kärlresistensen.

Den blodtryckssänkande effekten av hydroklortiazid är oftast fullt uttalad redan i lägre doser (12,5 mg–25 mg). Lägsta optimala dos bör därför användas, vilket minskar risken för de dosberoende metabola biverkningarna.

Effekten vid Morbus Ménière anses bero främst på en reduktion av endolymfatisk hydrops.

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hydroklortiazid absorberas huvudsakligen i tolvfingertarmen och övre delen av tunntarmen. Absorptionsgraden av tillförd mängd är ca 70 % men kan vara lägre hos hjärtinsufficienta patienter. Hydroklortiazid ackumuleras i erytrocyter. Eliminationen sker huvudsakligen genom njurarna, till största delen i oförändrad form. Plasmahalveringstiden är 9,5–13 timmar men kan vid nedsatt njurfunktion vara kraftigt förlängd.

Diuresen uppträder ca 2 timmar efter tillförsel, når sitt maximum efter 4–6 timmar och varar ca 12 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den mutagena potentialen har bedömts i en serie av testsystem *in vitro* och *in vivo*. Även om vissa positiva resultat erhöles *in vitro*, gav alla *in vivo*-studierna negativa resultat. Därför har slutsatsen dragits att det inte finns någon relevant mutagen potential *in vivo*.

Enligt tillgängliga experimentella data visade inte hydroklortiazid någon karcinogen aktivitet (hos möss sågs endast hepatocellulära tumörer i de högdoserade hannarna men denna utbredning överskred inte de nivåer som tidigare funnits hos kontrollmöss).

Hydroklortiazid var inte teratogen; ingen teratogen potential upptäcktes i 3 testade djurarter, som gavs doser som var minst 10 gånger större än rekommenderad human dos av c:a 1 mg/kg. En minskning i viktökning hos diande råttungar tillskrevs den högre dosen (15 gånger dosen till människa) och till den diuretiska effekten av hydroklortiazid, med efterföljande effekter på mjölkproduktion (se avsnitt 4.6).

I en studie på råttor där hydroklortiazid (6,4 och 9,7 mg/kg) gavs tillsammans med kaliumcitrat (257 respektive 388 mg/kg) via dieten fann man inga effekter på fertilitet och befruktning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Talk
Vetestärkelse.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 25 mg: 100 st (plastburk av polyetylen).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5906

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1959-06-17
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-06-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-15