

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydrochlorothiazide Bluefish 12,5 mg tabletter

Hydrochlorothiazide Bluefish 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

12,5 mg: Varje tablett innehåller 12,5 mg hydroklortiazid

25 mg: Varje tablett innehåller 25 mg hydroklortiazid

Hjälpämne med känd effekt:

12,5 mg: Varje tablett innehåller 65 mg laktosmonohydrat.

25 mg: Varje tablett innehåller 130 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDLESFORM

Tablett.

Hydrochlorothiazide Bluefish 12,5 mg tabletter är vita, runda, bikonvexa tabletter med en diameter på 5,8 till 6,2 mm och en tjocklek på 3,0 till 3,6 mm.

Hydrochlorothiazide Bluefish 25 mg tabletter är vita, runda, platta tabletter med en diameter på 7,8 till 8,2 mm och en tjocklek på 2,7 till 3,4 mm med en brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hydrochlorothiazide Bluefish är indicerat för behandling av

- Hypertoni.
- Ödem i samband med hjärtinsufficiens.
- Ödem orsakat av andra tillstånd.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Hypertoni

Den rekommenderade dosen är 12,5 mg–50 mg per dag initialt. Lägsta möjliga underhållsdos bör användas speciellt om den blodtryckssänkande effekten inte är särskilt dosberoende.

Ödem

Den rekommenderade dosen är 25 mg–50 mg, eller i svårare fall 75 mg–100 mg per dag initialt. Lägsta möjliga underhållsdos bör användas. Tillfredsställande effekt kan vid underhållsbehandling uppnås genom intermittent dosering, t ex varannan eller var tredje dag.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 30 ml/min). Hydrochlorothiazide Bluefish 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 Hydrochlorothiazide Bluefish bör det säkerställas att patientens kost innehåller adekvat mängd kalium.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av hydroklortiazid är nödvändig hos 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).

Barn och ungdomar

Det finns ingen erfarenhet hos barn och ungdomar. Därför skall hydroklortiazid inte ges till barn och ungdomar.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot tiazider och närstående sulfonamider eller mot något hjälpämne.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min), anuri.
- Svårt nedsatt leverfunktion.
- Gikt.

4.4 Varningar och försiktighet

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).

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 Hydrochlorothiazide Bluefish sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med GFR ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.2). Regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåerna i serum rekommenderas för 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 elektroyt- och vätskeobalans kan orsaka leverkoma.

Elektrolyter

Hypokalemi har rapporterats under behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid. Frekvent kontroll av serumkalium rekommenderas.

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

Hos varje patient som behandlas med diuretika bör serumelektrolyter kontrolleras regelbundet med lämpliga intervaller.

Patienter med lågt natrium och/eller dehydrerade patienter

Patienter som får tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, ska observeras med avseende på kliniska tecken på elektroyt- och vätskeobalans.

I sällsynta fall kan detta orsaka symtomgivande hypotoni efter påbörjad behandling med Hydrochlorothiazide Bluefish. Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med Hydrochlorothiazide Bluefish påbörjas.

Metabola effekter

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

Tiazider reducerar utsöndringen av kalcium i urinen och kan orsaka en mild ökning av serumkalcium i frånvaro av kända störningar i kalciummetabolismen. Hydroklortiazid bör användas med försiktighet hos patienter med hyperkalcemi eftersom det kan öka serumkoncentrationen av kalcium. Uttalad hyperkalcemi, som inte förbättras av utsättning av tiazider, kan vara ett tecken på en dold hyperparatyreos.

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut synnedsättning eller ögonsmärta och uppkommer vanligtvis inom timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan resultera i permanent synförlust.

Initial behandling är utsättande av hydroklortiazid så snart som möjligt. Akut medicinsk eller kirurgisk behandling bör övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan vara predisponerade för att utveckla trångvinkelglaukom.

Övrigt

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazider är mer frekvent hos patienter med allergi eller astma.

Åtgärder bör vidtas för att normalisera elektrolytobalansen om kliniska symptom på hypokalemi och hypokloremisk alkalos uppträder. Vid ökad kaliumförlust (t.ex. vid kräkning eller diarré), vid behandling av stora ödem, vid samtidig behandling med digitalis, glukokortikoider eller ACTH samt vid levercirros rekommenderas extra kaliumtillförsel.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering rekommenderas inte

Litium

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

Samtidig administrering kräver försiktighet

Läkemedel som påverkar serumkaliumnivåer

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

Läkemedel som framkallar torsades de pointes

På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som är kända för att framkalla torsades de pointes, särskilt antiarytmika klass Ia och klass III samt vissa antipsykotika.

Läkemedel som påverkar serumnatriumnivån

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan intensifieras vid samtidig användning av läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotiska, antiepileptika etc. Försiktighet rekommenderas vid samtidig långtidsanvändning av dessa läkemedel.

Digitalisglykosider

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

Andra blodtryckssänkande läkemedel

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

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)

Responsen till pressoraminer kan vara reducerad. Den kliniska betydelsen av denna effekt är osäker och inte tillräcklig för att utesluta kombinationen.

Diabetesmedel (perorala antidiabetika och insuliner)

Tiazider kan påverka glukostoleransen. Dosjusteringar av diabetesmedlet kan vara nödvändig. Metformin ska användas med försiktighet med tanke på risken för laktatacidos, möjligtvis framkallad av hydroklortiazidinducerad njursvikt.

Sotalol

Hypokalemi vid tiazidbehandling anses öka risken för sotalolutlöst hjärtarytmi (synkope, förlängt QT-intervall).

Antikolinergika och andra läkemedel som påverkar gastrointestinal motilitet

Biotillgängligheten för tiaziddiuretika kan ökas av antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden), troligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och minskad magtömningshastighet. Det motsatta kan förväntas av prokinetiska läkemedel såsom cisaprid, vilka kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

Anjonbytarresiner

Absorption av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, minskas av kolestyramin och kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Däremot skulle en spridning av doseringen av hydroklortiazid och resiner så att hydroklortiazid administreras åtminstone 4 timmar innan eller 4-6 timmar efter administreringen av resiner potentiellt kunna 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 läkemedel (NSAID), inklusive selektiva COX 2-hämmare, acetylsalicylsyra (>3 g/dag) och icke-selektiva NSAID

NSAID kan försvaga den antihypertensiva effekten av hydroklortiazid vid samtidig administrering. Dessutom kan samtidig användning av Hydrochlorothiazide Bluefish och NSAID medföra en försämring av njurfunktionen och en ökning av serumkalium. Övervakning av njurfunktionen och lämplig hydrering av patienten rekommenderas när behandlingen inleds.

Icke-depolariserande neuromuskulära blockerare (t.ex. tubokurarin)

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

Alkohol, anestetika och sedativa

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

Interaktioner där klinisk relevans ännu inte är känd:

Karbamazepin

Patienter som behandlas med hydroklortiazid i kombination med karbamazepin kan utveckla hyponatremi. Dessa patienter ska monitoreras och informeras om risken att utveckla hyponatremi. Båda substanser kan oberoende ge denna reaktion.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare

Risken för hyponatremi är förhöjd vid samtidig behandling med SSRI-läkemedel och tiazider samt furosemid.

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 fetoplacentära 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 Hydrochlorothiazide Bluefish under amning rekommenderas inte. Om Hydrochlorothiazide Bluefish används under amning ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekterna av hydroklortiazid på fertilitet hos människa. I en djurstudie hade hydroklortiazid ingen effekt på fertilitet eller befruktning (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel eller trötthet kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras enligt frekvens med de vanligast förekommande först enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$), inklusive enstaka rapporter, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Hydrochlorothiazide Bluefish kan orsaka en ökad utsöndring av kalium. Denna biverkan är dosberoende. Motsvarande förhållande gäller för den serumurinsyrähöjande effekten av Hydrochlorothiazide Bluefish och effekten på kolhydratmetabolismen.

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Leukopeni, agranulocytos, trombocytopeni, ibland med purpura, aplastisk anemi, hemolytisk anemi.
Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner.
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypokalemi, förhöjda nivåer av serumurinsyra, 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
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtarytmier.
Blodkärl	
Mindre vanliga	Postural hypotoni.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Sällsynta	Andnödssyndrom, inklusive 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.
Njurar och urinvägar	
Sällsynta	Njursvikt, interstitiell nefrit.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta	Impotens.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, feber.
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	
Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Biverkningar rapporterade spontant efter marknadsföring

Följande biverkningar har identifierats baserat på spontana rapporter som inkommit efter marknadsföring. Frekvensen kan inte definieras eftersom dessa reaktioner har rapporterats frivilligt i en population av okänd storlek.

Ingen känd frekvens: Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion, erythema multiforme, muskelkramper, asteni, akut trångvinkelglaukom, choroidal effusion.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: 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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Begränsad erfarenhet av överdosering. 25-50 mg till småbarn (2-3 år) samt 1000 mg 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/elektrolyttrubbning. Övrig symtomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tiaziddiuretika. ATC-kod: C03AA03

Hydrochlorothiazide Bluefish 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 terapiresistent hypokalemi. Utsöndringen av kalcium minskar.

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.

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 en justerad 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-responssamband 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

Absorption

Efter administrering av en oral dos absorberas hydroklortiazid snabbt ($T_{\max}$ ca 2 timmar). Ökningen i genomsnittlig AUC är linjär och dosproportionell i det terapeutiska intervallet.

Effekten på absorptionen av hydroklortiazid efter matintag har liten klinisk betydelse. Efter oral administrering är den absoluta biotillgängligheten av hydroklortiazid 70%.

Hos patienter med hjärtsvikt är absorptionen av hydroklortiazid reducerad.

Fortlöpande administrering påverkar inte metabolismen av hydroklortiazid. Efter 3 månaders behandling med en daglig dos av 50 mg hydroklortiazid, är absorptionen, elimineringen eller utsöndringen liknande de som observerades under korttidsbehandling.

Distribution

Hydroklortiazid ackumuleras i erythrocyter och når en maximal koncentration 4 timmar efter oral administrering. Efter 10 timmar är koncentrationen i erythrocyterna ungefär 3 gånger högre än den i plasma. Plasmaproteinbindning på ungefär 40–70% har rapporterats och skenbar distributionsvolym estimeras till 4–8 l/kg.

Halveringstiden varierar mycket mellan individer: den är mellan 6 och 25 timmar.

Eliminering

Hydroklortiazid elimineras huvudsakligen oförändrad från plasma med en halveringstid på ungefär 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Inom 72 timmar har 60 till 80% av en oral dos utsöndrats i urinen, 95% i oförändrad form och 4% i form av hydrolyserad 2-amino-4-klor-m-bensendisulfonamid (ABCS). Upp till 24% av den orala dosen utsöndras i feces och en försumbar mängd utsöndras via gallan.

Hos njur- och hjärtpatienter är renal clearance av hydroklortiazid sänkt och halveringstiden minskar. Detsamma gäller för äldre patienter med en förhöjd plasmakoncentration.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den mutagena potentialen har undersökts i en serie av tester *in vivo* och *in vitro*. Även om vissa positiva resultat erhöles *in vitro*, gav alla *in vivo*-studier 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 teratogent; ingen teratogen potential upptäcktes i 3 testade djurarter, som gavs doser som var minst 10 gånger större än rekommenderad human dos av ca 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 natriumcitrat (257 respektive 388 mg/kg) via dieten fann man inga effekter på fertilitet och befruktning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Talk
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

12,5 mg

Blister av PVC/Aluminium: 100 och 250 tabletter

25 mg

Blister av PVC/Aluminium: 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg: 56910

25 mg: 56911

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT AV GODKÄNNANDE

2018-10-24/2023-07-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-04-03