

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Hydroklortiazid Evolan 12,5 mg tabletter
Hydroklortiazid Evolan 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hydroklortiazid Evolan 12,5 mg tabletter:

Varje tablett innehåller 12,5 mg hydroklortiazid

Hjälpämne med känd effekt: 50,5 mg laktosmonohydrat per tablett

Hydroklortiazid Evolan 25 mg tabletter:

Varje tablett innehåller 25 mg hydroklortiazid

Hjälpämne med känd effekt: 101,0 mg laktosmonohydrat per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Hydroklortiazid Evolan 12,5 mg tabletter:

Vita, runda tabletter med en diameter på 6 mm och en brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

Hydroklortiazid Evolan 25 mg tabletter:

Vita, runda tabletter med en diameter på 8 mm och en brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dagsdosen bör lämpligen intas på morgonen.

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

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

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

Behandlingskontroll

Vid njurinsufficiens bör serumkreatinin och serumelektrolyter följas. Vid långtidsbehandling med Hydroklortiazid Evolan bör tillses att patientens kost innehåller adekvat mängd kalium.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår lever- och njurinsufficiens.
- Manifest gikt.
- Överkänslighet mot tiazider och närstående sulfonamider.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid uttalad koronar eller cerebral arterioskleros. Vid diabetes mellitus bör patienten observeras med tanke på förändringar av kolhydratmetabolismen.

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.

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).

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 inkluderar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller okulär smärta och uppstår vanligtvis inom timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära åtgärden är att avbryta läkemedelsbehandlingen så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

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

Hjälpämne

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

Följande kombinationer med Hydroklortiazid Evolan kan kräva dosanpassning:

Digitalisglykosider

Inducerad hypokalemi kan förstärka digitaliseffekten (intoxikationsrisk).

Sotalol

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

Kolestyramin och kolestipol

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. Läkemedlen bör ges med flera timmars mellanrum.

Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID

Antiflogistika av NSAID-typ (indometacin, propionsyraderivat) har visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid respektive bumetanid, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazider. Denna interaktion tycks ej förekomma med sulindak. I en studie avseende diklofenak och i en annan avseende aceklofenak och bendroflumetazid har ingen sådan interaktion kunnat påvisas. Kliniska observationer talar för att risken för sjukhusvård är fördubblad hos patienter som behandlas med NSAID och diuretika jämfört med dem som endast får diuretika.

Litium

Tiazider minskar njurutsöndringen av litium, vilket kan medföra stigande plasmahalt vid oförändrad litiumdosering. En aktuell studie talar för att loop-diuretika (furosemid) har ringa sådan effekt.

Den kliniska betydelsen av följande interaktioner är ännu ej fastställd:

Karbamazepin.

Hos två äldre hypertoniker behandlade med hydroklortiazid respektive furosemid sågs uttalad hyponatremi vid samtidig behandling med karbamazepin. Båda läkemedlen 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.

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. Baserat 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 försämrad 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

Små mängder hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölk. Tiazider i höga doser som orsakar intensiv diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av hydroklortiazid under amning rekommenderas inte men om man väljer att använda den under amning, bör dosen hållas så låg som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Hydroklortiazid Evolan kan reaktionsförmågan nedsättas hos vissa patienter, speciellt i början av behandlingen. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

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

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)

Ingen känd frekvens: Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Leukopeni, agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi.

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaktisk reaktion.

Metabolism och nutrition

Vanliga: Hypokalemi, hyperglykemi, förhöjda serumlipider (vid behandling med höga doser)

Mindre vanliga: Hypomagnesemi, hyponatremi, hyperkalcemi, hypokloremisk alkalos, hypofosfatemi

Psykiska störningar

Sällsynta: Depression

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Svaghet, yrsel, huvudvärk

Sällsynta: Parestesier, sömnstörningar

Ögon

Sällsynta: Dimsyn

Ingen känd frekvens: Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom

Hjärtat

Mindre vanliga: Hjärtarytmier

Blodkärl

Mindre vanliga: Postural hypotension

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Sällsynta: Respiratorisk distress inkluderande pneumoni och lungödem
Mycket sällsynta: Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Anorexi, illamående, kräkningar, kolik, diarré, obstipation

Lever och gallvägar

Sällsynta: Hepatit, intrahepatisk gallstas, pankreatit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hudutslag, urticaria, fotosensibilisering
Sällsynta: Vaskuliter, purpura, toxisk epidermal nekrolis

Njurar och urinvägar

Vanliga: Stegning av halten urinsyra i serum
Sällsynta: Njursvikt, interstitiell nefrit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Impotens

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet
Sällsynta: Feber

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 1 g till vuxen gav lindrig intoxikation.

Symtom: Vätske- och elektrolytrubbningar, 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 hypotension, synkope, EKG-förändringar, arytmier. Illamående, kräkningar, buksmärtor.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tiaziddiuretika
ATC-kod: C03AA03

Hydroklortiazid Evolan 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 (12,5–25 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 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-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

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 erythrocyter. 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

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). Teratogenitet kunde inte heller påvisas.

Induktionsassay av kromosomala avvikelser på odlade däggdjursceller och av könsassocierade recessiva letala mutationer hos *Drosophila melanogaster* bakterieceller var negativa. Bakteriella assay var också negativa förutom ett tvetydigt svar hos *Salmonella typhimurium*, stam TA 98, i frånvaro av metabol aktivering. Induktionsassay av systerkromatidutbyte hos kinesisk hamsters äggstock (CHO) celler, PFP(parafluorofenylalanin)-resistenta kolonier av *Aspergillus nidulans* och trifluorotymidin-

resistenta kolonier hos L5178Y muslymfomceller var positiva. Om dessa fynd har någon relevans i människa är okänt. I en annan serie av *in vitro* och *in vivo* tester kunde ingen mutagenitet detekteras.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Majsstärkelse
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år (blister).
3 år (burk).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/Aluminium innehållande 100 tabletter.
Plastburk innehållande 100, 105, 250, 300, 400 och 500 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Sverige

E-mail: info@evolan.se

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hydroklortiazid Evolan 12,5 mg tabletter:	42126
Hydroklortiazid Evolan 25 mg tabletter:	42127

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-03-26/2015-03-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-12-13