



1. Bezeichnung des Arzneimittels

HCT-gamma® 12,5

Wirkstoff: Hydrochlorothiazid, Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 12,5 mg Hydrochlorothiazid

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

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

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

Erwachsene:

Arterielle Hypertonie

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

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

Kardiale, hepatische und renale Ödeme

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

Die Erhaltungsdosis beträgt 2–4 (–8) Tabletten HCT-gamma® 12,5 mg täglich (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-gamma® 12,5 mg (entsprechend 25–37,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Leber- und Nierenfunktionsstörungen:

Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sollte HCT-gamma® 12,5 der Einschränkung entsprechend dosiert werden (s. Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz:

Bei kardial schwer dekompensierten Patienten kann die Resorption von HCT-gamma® 12,5 deutlich eingeschränkt sein.

Kinder und Jugendliche:

HCT-gamma® 12,5 wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

Art der Anwendung:

Die Tabletten sind unzerkaut zum Frühstück mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 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 HCT-gamma® 12,5 ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

HCT-gamma® 12,5 darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Hydrochlorothiazid sowie andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile von HCT-gamma® 12,5.
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- akuter Glomerulonephritis
- Koma und Präkoma hepaticum
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Hyperkalzämie
- Gicht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

HCT-gamma® 12,5 darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Hypotonie
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- koronarer Herzkrankheit
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers)
- Niereninsuffizienz bei einem Serum-Kreatinin von 1,1–1,8 mg/100 ml bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30–60 ml/min)
- eingeschränkter Leberfunktion.

Bei Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist HCT-gamma® 12,5 unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

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.

Während der Langzeittherapie mit HCT-gamma® 12,5 müssen die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Kalzium-, Magnesium-Ionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyze-

ride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit HCT-gamma® 12,5 sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (z. B. Bananen, Gemüse, Nüsse).

Unter der Behandlung mit HCT-gamma® 12,5 besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock, sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretika-behandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Bei Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers erfolgen.

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust sollte unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Über die Sicherheit der Anwendung von HCT-gamma® 12,5 bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von der Behandlung mit HCT-gamma® 12,5 auszuschließen.

Die Anwendung von HCT-gamma® 12,5 kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von HCT-gamma® 12,5 als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

HCT-gamma® 12,5 enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten HCT-gamma® 12,5 nicht einnehmen.

Hinweise

Die Therapie sollte abgebrochen werden, sobald eine der oben genannten Gegenanzeigen bzw. eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushalts
- orthostatische Regulationsstörungen
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden
- zentralnervösen Störungen
- Pankreatitis
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- akuter Cholezystitis
- Auftreten einer Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit
- Serum-Kreatinin-Konzentration über 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden und anderen Arzneimitteln sind zu beobachten:



Die blutdrucksenkende Wirkung von HCT-gamma® 12,5 kann durch andere Diuretika, andere blutdrucksenkende Arzneimittel (z. B. Beta-Rezeptorenblocker), Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren sowie durch Alkohol verstärkt werden.

Unter der Behandlung mit HCT-gamma® 12,5 besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretika-behandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), Salicylate sowie Phenytoin können die antihypertensive und diuretische Wirkung von HCT-gamma® 12,5 vermindern. Bei der gleichzeitigen Therapie mit hochdosierten Salicylaten kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem durch HCT-gamma® 12,5 verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit HCT-gamma® 12,5 eine Hypovolämie oder Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von HCT-gamma® 12,5 und Beta-Rezeptorenblockern.

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie gefäßverengenden Arzneimitteln (z. B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von HCT-gamma® 12,5 abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Behandlung mit HCT-gamma® 12,5 entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist. Dadurch können Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen (Kammerarrhythmien inklusive Torsades de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalls verursachen können (z. B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III) beim Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Die gleichzeitige Anwendung von HCT-gamma® 12,5 und kaliuretischen Diuretika (z. B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylaten, Amphotericin B oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit einer verstärkten Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Die gleichzeitige Gabe von HCT-gamma® 12,5 und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithiumsalzen behandelt werden, den Lithiumspiegel sorgfältig zu überwachen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von HCT-gamma® 12,5 und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ kann durch HCT-gamma® 12,5 verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass HCT-gamma® 12,5 vor der Anwendung peripherer curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit HCT-gamma® 12,5 informiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol (Cholesterinsenkung) vermindert die Resorption des Hydrochlorothiazid.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyl-dopa sind in Einzelfällen Hämolyse durch die Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von HCT-gamma® 12,5 und Allopurinol besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol.

Eine gleichzeitige Therapie mit HCT-gamma® 12,5 und Amantadin kann das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen des Amantadin erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von HCT-gamma® 12,5 und Kalziumsalzen kann über eine verminderte Kalziumausscheidung zu erhöhten Kalziumspiegeln im Serum führen. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Kalziumsalzen behandelt werden, den Kalziumspiegel sorgfältig zu überwachen und ggf. die Dosierung anzupassen.

Die gleichzeitige Gabe von HCT-gamma® 12,5 und Vitamin D-Ergänzungspräparaten kann über eine verminderte Kalziumausscheidung zu erhöhten Kalziumspiegeln im Serum führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von HCT-gamma® 12,5 und Ciclosporin besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperurikämie und Gicht-ähnlichen Symptomen.

Bei gleichzeitiger Gabe von HCT-gamma® 12,5 und Carbamazepin kann der Natriumspiegel im Serum ansteigen. Daher wird empfohlen, den Serum-Natriumspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Die gleichzeitige Einnahme von HCT-gamma® 12,5 und Chinidin führt zu einer Verminderung der Chinidinausscheidung.

4.6 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.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

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-gamma® 12,5 während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn HCT-gamma® 12,5 während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000, einschließlich Einzelfälle

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Blut und Lymphsystem:

Häufig: Thrombozytopenie.

Gelegentlich: Leukopenie.

Sehr selten: hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose.

Hinweise auf eine Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein.

Infolge der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyl-dopa wurde eine immunhämolytische Anämie beobachtet.



Immunsystem/Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich: allergische Reaktionen; diese können als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen bei „Haut und Unterhautzellgewebe“) auftreten, selten als akute interstitielle Nephritis, cholestatischer Ikterus, Vaskulitis, Blutbildveränderungen (siehe Nebenwirkungen bei „Blut und Lymphsystem“) oder Arzneimittelfieber.

Selten: anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (z. B. mit Schock). Erste Anzeichen für einen Schock sind u. a. Hautreaktionen wie Flush oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, allergische Reaktionen.

Elektrolyte und Stoffwechsel:

Sehr häufig kommt es bei der Therapie mit HCT-gamma® 12,5 – insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zur Hypokaliämie und Hyponatriämie, ferner zu Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie zur Hyperkalzämie.

Bei hoher Dosierung kann es infolge übermäßiger Diurese zu Flüssigkeits- und Natriumverlusten (Hypovolämie und Hyponatriämie) kommen. Dies kann sich in Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit und Durst, Erbrechen, Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schwäche, Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrheitszuständen, Nervosität, Muskelschmerzen oder Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfen), Herzklopfen, Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen und Synkopen äußern. Daher ist es wichtig, unerwünschte Flüssigkeitsverluste (z. B. bei Erbrechen, Durchfall, starkem Schwitzen) auszugleichen.

Bei exzessiver Diurese kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration und in seltenen Fällen zu Konvulsionen, Benommenheit, Verwirrheitszuständen, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann es – insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten – zu Thrombosen und Embolien kommen.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten extrarenalen Kaliumverlusten (z. B. bei Erbrechen oder chronischem Durchfall) kann als Folge erhöhter renaler Kaliumverluste eine Hypokaliämie auftreten, die sich in folgenden Symptomen äußern kann:

Neurologische Symptomatik: Müdigkeit, Schläfrigkeit, Apathie;
Neuromuskuläre Symptomatik: Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen;
Intestinale Symptomatik: Übelkeit, Erbrechen, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus;
Renale Symptomatik: Polyurie, Polydipsie;
Kardiale Symptomatik: Herzrhythmusstörungen, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen.

Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zum paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

EKG-Veränderungen (Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen) und gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können auftreten.

Hypermagnesiurien sind häufig und äußern sich nur gelegentlich als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.

Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium) angezeigt. Bei Behandlungsbeginn und längerer Anwendung von HCT-gamma® 12,5 muss insbesondere der Serum-Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um das Auftreten zu niedriger Kaliumspiegel im Blut zu verhindern.

Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende Alkalose verschlechtern.

Häufig kommt es unter der Behandlung mit HCT-gamma® 12,5 zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Häufig treten unter HCT-gamma® 12,5 eine Hyperglykämie und Glukosurie sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latenter oder manifestem Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit Kaliummangel auf. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Gelegentlich kann ein reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum beobachtet werden.

Häufig kommt es unter HCT-gamma® 12,5 zu einer Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride).

Daher sollten während der Therapie mit HCT-gamma® 12,5 neben den Serumelektrolyten auch die Konzentrationen der harnpflichtigen Substanzen (Serum-Kreatinin, Harnstoff), die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride) sowie der Blutzucker und die Harnsäure regelmäßig kontrolliert werden.

Psyche:

Selten: Depressionen, Schlaflosigkeit.

Nervensystem:

Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien.

Augen:

Gelegentlich: Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen, Xanthopsie), Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit (Vorsicht beim Tragen von Kontaktlinsen); eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlechtern.

Herz/ Kreislauf:

Häufig: Palpitationen (Herzklopfen).

Gelegentlich: orthostatische Regulationsstörungen oder Blutdruckabfall, insbesondere bei Patienten mit Hypovolämie und Dehydratation (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter hoch-dosierter Diuretika-Therapie).

Selten: Herzrhythmusstörungen.

Gefäße:

Gelegentlich: Vaskulitis (in Einzelfällen nekrotisierende Vaskulitis).

Atemwege, Brustraum, Mediastinum:

Gelegentlich: Dyspnoe, akute interstitielle Pneumonie

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

Magen-Darm-Trakt:

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

Leber/Gallenblase/Bauchspeicheldrüse:

Gelegentlich: Hyperamylasämie, Pankreatitis. Selten: Ikterus.

Häufigkeit nicht bekannt: akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis.

Haut und Unterhautzellgewebe:

Gelegentlich: allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (z. B. Pruritus, Erythem, Hautausschlag, photoallergisches Exanthem), Purpura, Urtikaria),

Sehr selten: toxische epidermale Nekrolyse. In Einzelfällen können ein kutaner Lupus erythematodes, kutane Lupuserythematodes-artige Reaktionen oder die Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes auftreten.

Niere und Harnwege:

Sehr häufig: Glukosurie.

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

Gelegentlich: interstitielle Nephritis.

Geschlechtsorgane und Brustdrüse:

Gelegentlich: Potenzstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Arzneimittelfieber

Meldung von 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) abhängig.

Eine Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie,



Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen führen. Infolge Hypovolämie und Dehydratation kann es zur Hämokonzentration mit Thromboseneigung, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma oder zu einem akuten Nierenversagen kommen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten. Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: u. a. Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma) ein.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation und zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen. Bei gleichzeitiger Digitalisgabe können Arrhythmien durch eine eventuelle Hypokaliämie verstärkt werden.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit HCT-gamma® 12,5 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 HCT-gamma® 12,5 zu vermindern.

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

Ein spezifisches Antidot gegen Hydrochlorothiazid ist nicht bekannt.

Therapeutische Maßnahmen

- bei Hypovolämie und Hyponatriämie: Natrium- und Volumensubstitution
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Low-Ceiling-Diuretica, Thiazide

ATC-Code: C03AA03

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss 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 (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kaliumionen). Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase 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 Kaliumausscheidung 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. Es wird ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt innerhalb von etwa 1–2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3–6 Stunden und hält 6–12 Stunden an, abhängig von der Dosis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid zu etwa 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit liegt bei etwa 70 %. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2–5 Stunden gemessen.

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.

Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion etwa 6–8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltraten (10 ml/min GFR) konnten nur noch 10 % der verabfolgten Dosis im Urin nachgewiesen werden.

Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid.

Untersuchungen der Kinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke, und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben (s. Abschnitt 12.).

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen mit HCT-gamma® 12,5 wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt und zeigten keine relevanten Erhöhungen der Anzahl von Tumoren in den Dosisgruppen.

d) Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im ersten Trimester exponiert. Es besteht der Verdacht, dass bei Verwendung in der 2. 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

Die sonstigen Bestandteile sind:

Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Croscopolidon Typ A, Povidon K 25, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HCT-*gamma*® 12,5 ist in Packungen mit 30 **N 1**, 50 **N 2** und 100 **N 3** Tabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Straße 7
71034 Böblingen
Tel.: 07031-6204-0
Fax: 07031-6204-31
E-mail: info@woerwagpharma.com

8. Zulassungsnummern

64163.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

20.05.2009

10. Stand der Information

Mai 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt