

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HCT-089PHARM 25 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*HCT-089PHARM 25 mg Tabletten*

Eine Tablette enthält 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält 130,40 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*HCT-089PHARM 25 mg Tabletten*

Weißer, flachrunde Tabletten mit einem Durchmesser von 7,8 bis 8,2 mm, einer Dicke von 2,7 bis 3,4 mm und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

HCT-089PHARM ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit:

- kardialen oder renalen Ödemen,
- Ödemen infolge von Lebererkrankungen, hierbei in der Regel kombiniert mit einem kaliumsparenden Diuretikum,
- arterieller Hypertonie.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Zum Einnehmen.

Wie bei anderen Diuretika auch, sollte die Behandlung mit der geringstmöglichen Dosis begonnen werden. Diese Dosis ist dann in Abhängigkeit von der Wirkung bei jedem Patienten individuell so anzupassen, dass der bestmögliche therapeutische Nutzen mit den geringstmöglichen Nebenwirkungen erzielt wird. Die Tagesdosis HCT-089PHARM kann als Einzeldosis oder auf zwei Gaben verteilt, mit oder ohne gleichzeitige Nahrungszufuhr eingenommen werden.

### Ödeme

Die Anfangsdosis beträgt 50 bis 100 mg/Tag, unter Umständen auch 200 mg/Tag. Durch Dosisstufung ist die geringste wirksame Dosis zu ermitteln und nur über einen begrenzten Zeitraum anzuwenden.

Die Erhaltungsdosis liegt bei 25 bis 50 mg pro Tag oder alle zwei Tage.

### Arterielle Hypertonie

Zur Behandlung der arteriellen Hypertonie wird aktuell eine Dosis von 12,5 oder 25 mg/Tag empfohlen.

Die maximale Wirkung wird auf jeder Dosisstufe innerhalb von 3 bis 4 Wochen erreicht. Wenn unter einer Dosis von 25 mg/Tag keine ausreichende Blutdrucksenkung erzielt wird, wird die Kombination mit einem weiteren Antihypertensivum empfohlen. Vor der Anwendung von Hydrochlorothiazid in Kombination mit ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Antagonisten oder direkten Renin-Inhibitoren muss ein Natrium- oder Volumenmangel ggf. ausgeglichen werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Behandlung unter engmaschiger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionseinschränkungen*

Bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Änderung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit Anurie und schweren Nierenfunktionsstörungen ist HCT-089PHARM kontraindiziert.

#### *Leberfunktionseinschränkungen*

Bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Leberfunktionsstörungen ist keine Änderung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionseinschränkungen darf HCT-089PHARM nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Ältere Patienten (über 65 Jahre)*

Bei der Behandlung älterer Menschen ist auf mögliche Einschränkungen der Nierenfunktion Rücksicht zu nehmen.

#### *Schwere kardiale Dekompensation*

Bei Patienten mit schwerer kardialer Dekompensation kann die Resorption von Hydrochlorothiazid deutlich eingeschränkt sein.

#### *Kinder und Jugendliche*

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen gibt es bisher keine Erfahrungen. Daher soll Hydrochlorothiazid bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

### Art der Anwendung

Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

#### Dauer der Anwendung

Die Anwendung ist nicht auf einen bestimmten Zeitraum begrenzt und die Anwendungsdauer hängt von der Art und Schwere der Erkrankung ab. Nach lang dauernder Anwendung muss Hydrochlorothiazid ausschleichend abgesetzt werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- Anurie,
- Schwere Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min).

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

##### **Besondere Warnhinweise**

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid wird im Allgemeinen nicht empfohlen bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose, mit funktioneller Einzelniere oder mit Hypokaliämie.

Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid. Obwohl theoretisch die Möglichkeit einer Kreuzreaktion mit Sulfonamid-Antibiotika besteht, wurde eine solche klinisch bisher nicht bestätigt.

##### Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte HCT-089PHARM abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden.

Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

##### Leberfunktionseinschränkungen

Bei der Behandlung eines zirrhotischen Aszites mit Thiaziden kann es, wie auch mit anderen Diuretika, zu Elektrolytverschiebungen, hepatischer Enzephalopathie oder einem hepatorenalen Syndrom kommen. Hydrochlorothiazid muss insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberschädigung mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Unter Behandlung mit Thiaziddiuretika wurden Photosensibilitätsreaktionen beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn eine solche Reaktion auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Falls eine erneute Anwendung unverzichtbar ist, muss die Haut vor Sonneneinstrahlung und künstlicher UVA-Strahlung geschützt werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

##### **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Elektrolytstörungen

###### *Natrium*

Der Natrium-Serumspiegel muss vor der Behandlung sowie anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Durch Thiaziddiuretika kann eine Hyponatriämie ausgelöst oder eine bestehende Hyponatriämie verstärkt werden. Bei Patienten mit signifikant erniedrigtem Natriumspiegel und/oder signifikantem Volumenmangel, wie er bei Patienten unter hoch dosierter Diuretikatherapie beobachtet werden kann, kann in seltenen Fällen nach Beginn einer Hydrochlorothiazid-Therapie eine symptomatische Hypotonie auftreten.

Der Abfall des Natrium-Plasmaspiegels kann initial asymptomatisch verlaufen. Regelmäßige Kontrollen sind wichtig und müssen bei Risikopatienten, z. B. bei älteren Menschen oder

insbesondere auch unterernährten und Zirrhose-Patienten, in kürzeren Abständen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Die Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit Aszites infolge einer Leberzirrhose und bei Patienten mit Ödemen infolge eines nephrotischen Syndroms wichtig.

In Einzelfällen wurde eine Hyponatriämie mit neurologischer Symptomatik beobachtet (Übelkeit, zunehmende Orientierungsstörung, Apathie). Thiazide sollten erst nach Ausgleich eines bestehenden Natrium- und/oder Volumenmangels angewendet werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Behandlung unter strenger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

#### *Kalium*

Thiaziddiuretika können auch eine Hypokaliämie oder Exazerbation einer vorbestehenden Hypokaliämie auslösen. Daher dürfen Thiazide bei Erkrankungen, bei denen es zu einem relevanten Kaliumverlust kommen kann (z. B. Nierenerkrankungen mit Salzverlust oder prärenale [kardiogene] Nierenfunktionsstörungen), nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Entwicklung einer Hypokaliämie ( $< 3,5$  mmol/l) muss bei bestimmten Risikogruppen (höheres Alter und/oder Mangelernährung und/oder Polymedikation, Leberzirrhose mit Ödemen und Aszites, Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz) unbedingt vermieden werden. In diesen Fällen verstärkt eine Hypokaliämie die kardiale Toxizität von Digitalis und erhöht das Risiko für Herzrhythmusstörungen.

Patienten mit langem QT-Intervall im EKG – sei es kongenital oder medikamentös bedingt – gehören ebenfalls zu dieser Risikogruppe. Eine Hypokaliämie ist dann (wie bei Bradykardien) auslösender Faktor für gravierende Arrhythmien, insbesondere einer Torsade de Pointes mit potenziell letalem Verlauf, besonders bei bestehender Bradykardie.

Eine Behandlung mit Thiaziddiuretika sollte nur nach Ausgleich der Hypokaliämie sowie ggf. einer gleichzeitig bestehenden Hypomagnesiämie begonnen werden.

Der Kalium-Serumspiegel muss in der ersten Woche nach dem Beginn der Behandlung bestimmt werden.

Im weiteren Verlauf werden regelmäßige Kontrollen des Kaliumspiegels empfohlen. Der Elektrolythaushalt, insbesondere der Kaliumhaushalt, muss bei allen Patienten, die Thiaziddiuretika erhalten, überwacht werden.

Bei einer Dauertherapie sollte der Kalium-Serumspiegel zu Beginn der Behandlung bestimmt werden. Je nach den vorhandenen Risikofaktoren ist eine Kontrolle nach 3 bis 4 Wochen in Erwägung zu ziehen. Im weiteren Verlauf werden dann insbesondere bei Risikopatienten regelmäßige Kontrollen empfohlen.

#### *Harnsäure*

Wie andere Diuretika kann auch Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäurespiegel durch Verminderung der renalen Harnsäureausscheidung erhöhen und entsprechend eine Hyperurikämie oder Verstärkung einer bestehenden Hyperurikämie verursachen. Dadurch können bei prädisponierten Patienten Gichtanfälle ausgelöst werden.

Die Dosis sollte entsprechend den Serum-Harnsäurespiegeln angepasst werden.

#### Metabolische Wirkungen

##### *Calcium*

Thiaziddiuretika vermindern die renale Ausscheidung von Calcium und können auch ohne Vorliegen bekannter Calciumstoffwechselstörungen einen leichten, vorübergehenden Anstieg der Calcium-Serumspiegel verursachen. Hydrochlorothiazid darf bei Patienten mit Hyperkalzämie nur mit Vorsicht und ggf. erst nach Ausgleich einer bestehenden

Hyperkalzämie eingesetzt werden. Hydrochlorothiazid ist abzusetzen, wenn sich unter der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Der Calcium-Serumspiegel sollte unter Behandlung mit Thiaziddiuretika regelmäßig kontrolliert werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann Zeichen eines latenten Hyperparathyreoidismus sein. Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion müssen Thiazide abgesetzt werden.

#### *Blutzucker und Blutfette*

Thiaziddiuretika wie Hydrochlorothiazid können die Glukosetoleranz herabsetzen und auch zu einem Anstieg der Cholesterin- und Triglyzeridspiegel im Serum führen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Anpassung der Insulindosis bzw. der Dosis der oralen Antidiabetika erforderlich werden.

#### *Nierenfunktion und Diuretika*

Thiaziddiuretika entfalten ihre volle Wirkung nur dann, wenn die Nierenfunktion normal oder allenfalls geringfügig eingeschränkt ist (dies ist z. B. festzustellen durch die Berechnung der Kreatinin-Clearance aus dem Kreatinin-Serumspiegel). Bei älteren Patienten sollte die Kreatinin-Clearance unter Berücksichtigung von Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten beispielsweise nach der Cockcroft-Formel berechnet werden:

$KrCl = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 0,814 \times \text{Kreatinin-Serumspiegel}$  mit:

- Altersangabe in Jahren
- Gewichtsangabe in kg
- Kreatininspiegel in  $\mu\text{mol/l}$ .

Die Formel gilt für ältere Männer, für Frauen ist das Ergebnis mit dem Korrekturfaktor 0,85 zu multiplizieren.

Eine Hypovolämie infolge des Wasser- und Natriumverlusts, der zu Beginn der Behandlung durch das Diuretikum verursacht wird, führt zu einer Abnahme der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoff- und Kreatininspiegels im Blut kommen. Diese vorübergehende Nierenfunktionseinschränkung kann vorbestehende Nierenfunktionsstörungen verstärken.

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

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion in Verbindung gebracht, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter, passagerer Myopie und Engwinkelglaukom führte. Zu den Symptomen gehören eine akut einsetzende Verschlechterung der Sehfähigkeit oder akute Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb einiger Stunden bis Wochen nach dem Beginn der Behandlung auftreten. Die Erstmaßnahme ist das schnellstmögliche Absetzen von Hydrochlorothiazid. Ohne Behandlung kann das Engwinkelglaukom zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Ein Risikofaktor für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms ist eine vorbestehende Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie.

#### Sonstiges

##### *Kombination mit Antihypertensiva*

In Kombination mit anderen Antihypertensiva wird empfohlen die Dosis zumindest initial zu reduzieren.

Die antihypertensive Wirkung von ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Antagonisten oder Renin-Inhibitoren wird durch Medikamente verstärkt, die die Plasmareninaktivität steigern (Diuretika).

Vorsicht ist geboten, wenn ein ACE-Inhibitor, ein Angiotensin-II-Antagonist oder ein direkter Renin-Inhibitor zusammen mit Hydrochlorothiazid angewendet wird, insbesondere bei Patienten mit erheblichem Natrium- und/oder Volumenmangel.

##### *Doping-Tests*

Hydrochlorothiazid kann unter Umständen dazu führen, dass Doping-Tests positiv ausfallen.

#### *Sonstiges*

Lupus erythematoses: Eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses durch Thiaziddiuretika einschließlich Hydrochlorothiazid wird beschrieben.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Hydrochlorothiazid treten gehäuft bei Patienten mit Allergien und Asthma auf.

#### *Nicht-melanozytärer Hautkrebs*

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] bei steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Die photosensibilisierende Wirkung von HCTZ könnte zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, müssen über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition, Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen müssen unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei gleichzeitiger Anwendung können bei den folgenden Arzneimitteln Wechselwirkungen mit HCT-089PHARM auftreten:

#### *Arzneimittel, die den Kalium-Serumspiegel beeinflussen*

Hypokaliämie ist ein prädisponierender Faktor für Herzrhythmusstörungen (insbesondere Torsade de Pointes) und verstärkte Toxizität bestimmter Arzneimittel wie z. B. Digoxin.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie verursachen können, sind daher an vielen Wechselwirkungen beteiligt. Dazu gehören die nicht kaliumsparenden Diuretika, allein oder in Kombination, darmstimulierende Laxantien, Glukokortikoide, Tetracosactid und Amphotericin B (i. v.).

#### *Arzneimittel, die den Natrium-Serumspiegel beeinflussen*

Bestimmte Arzneimittel sind häufig an der Entstehung einer Hyponatriämie beteiligt. Dazu gehören Diuretika, Desmopressin, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Carbamazepin und Oxcarbazepin. Bei Kombination mit diesen Arzneimitteln ist das Risiko für eine Hyponatriämie erhöht.

*Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:*

#### *Lithium:*

Anstieg des Lithium-Serumspiegels mit Zeichen einer Lithium-Überdosierung, wie bei salzfreier Diät (verminderte renale Lithiumausscheidung).

Wenn die Kombination unverzichtbar ist, muss der Lithium-Serumspiegel engmaschig kontrolliert und die Lithiumdosis entsprechend angepasst werden.

*Besondere Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich:*

#### *Acetylsalicylsäure*

Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosis ( $\geq 1$  g pro Dosis und/oder  $\geq 3$  g pro Tag) oder in analgetisch-antipyretischer Dosis ( $\geq 500$  mg pro Dosis und/oder  $< 3$  g täglich):

Akutes Nierenversagen bei dehydrierten Patienten mit eingeschränkter glomerulärer Filtration, bedingt durch die verminderte Prostaglandinsynthese. Außerdem ist die antihypertensive Wirkung abgeschwächt.

Zu Beginn der Behandlung muss der Patient hydriert werden und die Nierenfunktion muss überwacht werden.

#### *Nichtsteroidale Antirheumatika*

Akutes Nierenversagen bei Risikopatienten (ältere und/oder dehydrierte Patienten) aufgrund der verminderten glomerulären Filtration (aufgrund der Hemmung vasodilatatorischer Prostaglandine durch die nichtsteroidalen Antirheumatika). Außerdem ist die antihypertensive Wirkung abgeschwächt.

Zu Beginn der Behandlung muss der Patient hydriert werden und die Nierenfunktion muss überwacht werden.

#### *Carbamazepin*

Gefahr einer symptomatischen Hyponatriämie. Klinische und laborchemische Kontrollen. Wenn möglich, sollte eine andere Diuretika-Klasse eingesetzt werden.

#### *Chelatbildende Austauschharze*

Chelatbildende Austauschharze können die intestinale Resorption und die Wirksamkeit gleichzeitig eingenommener Arzneimittel vermindern. Chelatbildner sollten daher generell zu anderen Zeiten als die anderen Arzneimittel eingenommen werden; dabei ist möglichst ein Abstand von 2 Stunden einzuhalten.

#### *Digitalis*

Eine Hypokaliämie verstärkt die toxischen Wirkungen der Digitalisglykoside.

Bestehende Hypokaliämie vorab ausgleichen; klinische, Elektrolyt- und EKG-Kontrollen erforderlich.

#### *Kaliumsparende Diuretika (allein oder in Kombination)*

Diese sinnvolle und für einige Patienten vorteilhafte Kombination schließt das Auftreten einer Hypokaliämie oder (insbesondere bei Niereninsuffizienz und Diabetes) Hyperkaliämie nicht aus.

Kontrolle der Kalium-Serumspiegel, evtl. EKG-Kontrollen; ggf. muss die Therapie überdacht werden.

#### *ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Antagonisten*

Gefahr eines Blutdruckabfalls und/oder akuten Nierenversagens bei Anwendungsbeginn oder Dosiserhöhung eines ACE-Inhibitors oder Angiotensin-II-Antagonisten im Falle eines vorbestehenden Natriummangels.

Wenn die vorausgegangene Diuretikatherapie bei arterieller Hypertonie zu einem Salzverlust geführt hat, muss:

- entweder vor Beginn der Therapie mit einem ACE-Inhibitor oder Angiotensin-II-Antagonisten das Diuretikum abgesetzt und später erforderlichenfalls ein Kalium ausschwemmendes Diuretikum angesetzt werden,
- oder der Angiotensin-II-Antagonist bzw. ACE-Hemmer mit verminderter Initialdosis eingesetzt und langsam aufdosiert werden.

Bei Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz mit Diuretika behandelt werden, muss der ACE-Inhibitor bzw. Angiotensin-II-Antagonist in sehr niedriger Dosis eingeführt und die

Dosis des angewendeten Kalium ausschwemmenden Diuretikums möglichst reduziert werden. In jedem Fall sollte die Nierenfunktion (Kreatinin-Serumspiegel) in den ersten Wochen einer Behandlung mit ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Antagonisten überwacht werden.

*Arzneimittel, die eine Torsade de Pointes auslösen können* (Amiodaron, Amisulprid, Arsen, Arteminol, Chinidin, Chloroquin, Chlorpromazin, Citalopram, Cyamemazin, Diphemanil, Disopyramid, Dofetilid, Dolasetron, Domperidon, Dronedaron, Droperidol, Erythromycin, Escitalopram, Flupentixol, Fluphenazin, Halofantrin, Haloperidol, Hydrochinidin, Hydroxyzin, Ibutilid, Levofloxacin, Levomepromazin, Lumefantrin, Mequitazin, Methadon, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Pimozid, Pipamperon, Piperaquin, Pipothiazin, Prucaloprid, Sotalol, Spiramycin, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid, Toremifen, Vandetanib, Vincamin, Zuclopenthixol).

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsade de Pointes.  
Bestehende Hypokaliämie vor Anwendung des Arzneimittels ausgleichen; klinische, Elektrolyt- und EKG-Kontrollen erforderlich.

*Andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel senken*

Erhöhtes Hypokaliämie-Risiko. Überwachung des Kalium-Serumspiegels und ggf. Substitution.

*Jodhaltige Kontrastmittel*

Wenn eine diuretikabedingte Dehydratation besteht, ist das Risiko für akute Nierenfunktionsstörungen insbesondere bei hohen Dosen jodhaltiger Kontrastmittel erhöht. Rehydrierung vor Anwendung des jodhaltigen Mittels.

Zu bedenkende Kombinationen

*Alpha-Blocker zur urologischen Anwendung* (Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Silodosin, Tamsulosin, Terazosin)

Verstärkte hypotensive Wirkung. Erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie.

*Alpha-Blocker zur Blutdrucksenkung*

Hypotensive Wirkung. Erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie.

*Arzneimittel, die eine orthostatische Hypotonie verursachen*

Neben den Antihypertensiva können auch viele andere Arzneimittel eine orthostatische Hypotonie verursachen, insbesondere Nitrate, PDE-5-Hemmer, Alpha-Blocker zur urologischen Anwendung, trizyklische Antidepressiva und Phenothiazine, Dopaminagonisten, Levodopa, Baclofen, Amifostin.

Erhöhtes Risiko einer Hypotonie, insbesondere einer orthostatischen Hypotonie.

*Calcium*

Gefahr der Hyperkalzämie durch verminderte renale Calciumausscheidung.

*Ciclosporin*

Auch ohne Natriummangel kann der Kreatininspiegel ansteigen, ohne dass sich der Ciclosporin-Blutspiegel ändert. Zudem Gefahr von Hyperurikämie und Gichtkomplikationen.

*Nitrate*

Erhöhtes Risiko einer Hypotonie, insbesondere einer orthostatischen Hypotonie.



## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft (insbesondere im ersten Schwangerschaftstrimenon) vor. Tierexperimentelle Studien sind ebenfalls nicht ausreichend verfügbar.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Aufgrund seines pharmakologischen Wirkungsmechanismus kann Hydrochlorothiazid im zweiten und dritten Trimenon die fetoplazentäre Durchblutung vermindern sowie einen Ikterus, Elektrolytstörungen und Thrombozytopenien beim Fetus bzw. Neugeborenen verursachen.

Hydrochlorothiazid darf bei Frauen mit Schwangerschaftsödem, Hypertonie oder Präeklampsie nicht angewendet werden, da die Gefahr einer Verminderung des Plasmavolumens mit Hypoperfusion der Plazenta besteht, während der klinische Verlauf durch das Arzneimittel nicht beeinflusst wird.

Hydrochlorothiazid sollte bei Schwangeren nicht zur Behandlung einer essenziellen Hypertonie eingesetzt werden, es sei denn, es liegt einer der seltenen Fälle vor, in denen keine andere Behandlung zur Verfügung steht.

### Stillzeit

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bei Anwendung in hohen Dosen verstärken Thiazide die Diurese und können die Milchbildung beeinträchtigen.

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Hydrochlorothiazid zwingend indiziert ist, sollte die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden.

### Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen zum Einfluss von Hydrochlorothiazid auf die Fertilität vor.

In tierexperimentellen Studien hatte Hydrochlorothiazid keine Auswirkungen auf die Fertilität und Konzeption (siehe Abschnitt 5.3).

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

HCT-089PHARM beeinflusst die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen in geringem bis mittlerem Ausmaß.

Dies muss insbesondere bei Behandlungsbeginn, bei Dosiserhöhungen oder Umstellungen der Medikation sowie im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

## 4.8 Nebenwirkungen

Im Folgenden sind die unerwünschten Arzneimittelreaktionen, soweit sinnvoll, nach Organsystemen geordnet mit ihrer Häufigkeit entsprechend der folgenden Konvention aufgeführt:

sehr häufig:  $\geq 1/10$ , häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ , gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ , selten:  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ , sehr selten rare:  $< 1/10.000$ , nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Nicht bekannt	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten	Thrombozytopenie (manchmal mit Purpura)
Sehr selten	Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose
Nicht bekannt	aplastische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Hypokaliämie, Anstieg der Blutfettspiegel
Häufig	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten	Hyperkalzämie, Hyperglykämie und Glukosurie, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus
Sehr selten	hypochlorämische Alkalose
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Selten	Schlafstörungen, Depressionen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Selten	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Parästhesien
<b>Augenerkrankungen</b>	
Selten	Sehstörungen
Nicht bekannt	Aderhauterguss, Engwinkelglaukom
<b>Herzerkrankungen</b>	
Selten	Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	orthostatische Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr selten	erschwerete Atmung (einschließlich Pneumonie oder Lungenödem) Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Diarrhö, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen
Selten	abdominelle Beschwerden, Obstipation
Sehr selten	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Selten	intrahepatischer cholestatischer Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Urtikaria und andere Hautreaktionen
Selten	Photosensibilitätsreaktion
Sehr selten	Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt	Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	

Nicht bekannt	Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich	akute Niereninsuffizienz
Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörung
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig	Impotenz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Nicht bekannt	Asthenie, Fieber

#### *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

##### Symptome

Symptome treten bei akuter oder chronischer Überdosierung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Flüssigkeits- und Elektrolytverluste auf.

Bei offensichtlichen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten kann eine Überdosierung zu Durst, Schwäche, Schwindelgefühl, Erbrechen, Muskelschmerzen und -krämpfe (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischer Hypotonie führen. Dehydrierung und Hypovolämie können zu Hämokonzentration, Krampfanfällen, Lethargie, Verwirrtheit, Kollaps und akutem Nierenversagen führen. Es kann zu Elektrolytstörungen mit Arrhythmien kommen.

Eine Hypokaliämie kann zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder kardialen Arrhythmien führen. Ein ausgeprägter Kaliumverlust kann einen paralytischen Ileus, Bewusstlosigkeit oder ein hypokalämisches Koma nach sich ziehen.

##### Maßnahmen

Die Behandlung mit Hydrochlorothiazid muss sofort abgebrochen werden, wenn Symptome einer Überdosierung auftreten.

Kurz nach Einnahme einer Überdosis kann versucht werden, die systemische Aufnahme von Hydrochlorothiazid durch primäre Elimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder Verhinderung der Resorption (Aktivkohle) zu reduzieren.

Die Vitalzeichen sollten überwacht werden. Daneben sind der Wasser- und Elektrolythaushalt, Säure-Base-Status und Blutzucker regelmäßig zu kontrollieren. Klinische Urinuntersuchungen sollten ebenfalls durchgeführt werden. Abweichungen aus dem Normbereich sind zu korrigieren.

Therapeutische Maßnahmen

- im Falle einer Hypovolämie: Volumensubstitution
- im Falle einer Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- im Falle eines Kreislaufkollaps: Trendelenburg-Position, soweit erforderlich Schocktherapie.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thiaziddiuretika, ATC-Code: C03A A03

#### Wirkungsmechanismus

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Diuretikum.

Thiaziddiuretika entfalten ihre Wirkung hauptsächlich am distalen Nierentubulus, wo sie die NaCl-Rückresorption (durch Antagonisierung des NaCl-Transporters) hemmen.

Durch Zunahme der Na<sup>+</sup> und Wassermenge in den Sammelrohren und/oder durch einen Anstieg der Filtrationsrate nimmt die Sekretion und Ausscheidung von K<sup>+</sup> und H<sup>+</sup> zu.

Indirekt führt die Hemmung der NaCl-Rückresorption auch zu einer Stimulation der Ca<sup>2+</sup>-Rückresorption.

Die diuretische und natriuretische Wirkung wird 1–2 Stunden nach oraler Einnahme von Hydrochlorothiazid spürbar, erreicht ihr Maximum nach 4–6 Stunden und kann 10–12 Stunden lang anhalten.

Die Thiazid-induzierte Diurese führt initial zu einer Verminderung des Plasmavolumens, Herzzeitvolumens und systemischen Blutdrucks. Dadurch kann das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert werden. Wenn das Arzneimittel weiter eingenommen wird, bleibt der blutdrucksenkende Effekt vermutlich aufgrund einer Abnahme des peripheren Widerstands erhalten; das Herzzeitvolumen geht auf den Ausgangswert zurück, das Plasmavolumen bleibt etwas vermindert und die Plasmareninaktivität kann erhöht sein.

Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin > 1,8 mg/100 ml) unwirksam.

#### Hypertonie

Bei einer Dauertherapie tritt die antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid dosisabhängig, bei den meisten Patienten zwischen 12,5 und 50–75 mg/Tag, ein.

Ab einer bestimmten Dosis verändert sich die therapeutische Wirkung von Hydrochlorothiazid nicht mehr, während die Nebenwirkungen weiter zunehmen. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, ist eine Dosiserhöhung über den empfohlenen Bereich hinaus schlecht verträglich und aus therapeutischer Sicht selten erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einem nephrogenen Diabetes insipidus vermindert Hydrochlorothiazid das Urinvolumen und erhöht die Urinosmolalität.

#### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung

(≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Einnahme wird Hydrochlorothiazid rasch resorbiert ( $T_{\max}$  ca. 2 Stunden). Im therapeutischen Bereich nimmt die mittlere AUC linear und dosisproportional zu.

Durch Einnahme auf nüchternen Magen oder mit einer Mahlzeit ergeben sich nur geringe, klinisch kaum relevante Unterschiede bei der Resorption. Nach oraler Einnahme beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid 70 %.

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist bei herzinsuffizienten Patienten reduziert. Bei längerfristiger Anwendung verändert sich der Metabolismus von Hydrochlorothiazid nicht. Nach 3-monatiger Behandlung mit einer Tagesdosis von 50 mg Hydrochlorothiazid sind Resorption, Elimination und Ausscheidung ähnlich wie bei einer Kurzzeitanwendung.

### Verteilung

Hydrochlorothiazid kumuliert in den Erythrozyten und erreicht seine maximale Konzentration etwa 4 Stunden nach oraler Einnahme. Nach 10 Stunden ist die Konzentration in den Erythrozyten etwa dreimal so hoch wie im Plasma. Eine Plasmaproteinbindung von etwa 40–70 % wurde beschrieben, das scheinbare Verteilungsvolumen wird auf 4–8 l/kg geschätzt. Die Halbwertszeit variiert interindividuell stark und liegt zwischen 6 und 25 Stunden.

### Biotransformation und Elimination

Hydrochlorothiazid wird hauptsächlich in unveränderter Form aus dem Plasma eliminiert, die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 6 und 15 Stunden. Innerhalb von 72 Stunden werden 60 bis 80 % einer oralen Einzeldosis im Urin ausgeschieden, 95 % in Form der Ausgangssubstanz und 4 % in Form des Hydrolysats 2-Amino-4-chlor-m-benzoldisulfonamid (ABCS). Bis zu 24 % der oral eingenommenen Menge werden über den Stuhl ausgeschieden, eine vernachlässigbar geringe Menge über die Galle.

Bei nieren- und herzinsuffizienten Patienten ist die renale Ausscheidung verlangsamt und die Eliminationshalbwertszeit erhöht. Das Gleiche gilt für ältere Menschen, bei denen es entsprechend zu einem weiteren Anstieg der Plasmaspitzenpiegel kommt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einigen Studienmodellen ergaben sich fragliche Hinweise auf genotoxische oder kanzerogene Wirkungen, aber die umfangreichen Daten zur Anwendung von Hydrochlorothiazid beim Menschen zeigen keine Assoziation mit einem Anstieg der Tumorfrequenz.

Bei Mäusen und Ratten zeigte Hydrochlorothiazid keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und Konzeption und war nicht teratogen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Talkum  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackungen aus Aluminium/transparent-roter PVC-Folie mit 10 Tabletten.  
Eine Packung enthält 20, 30, 50 oder 100 Tabletten mit einer Packungsbeilage in einer Kartonschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

089PHARM GmbH  
Terminalstraße Mitte 18  
85356 München  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

99189.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04 Oktober 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20 Juni 2023

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2025

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig