

29. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydrochlorothiazide "Orifarm", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 27956

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hydrochlorothiazide "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 tablet indeholder 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 101,8 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide, runde tabletter med krydsdelekærv på den ene side, med en diameter på 8,9-9,2 mm og en højde på 2,4-3,2 mm.

Tabletterne kan deles i to lige store doser og i fire lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Hydrochlorothiazide "Orifarm" er indiceret til behandling af

* Hypertension.
* Ødem associeret med hjertesvigt.
* Ødem forårsaget af andre tilstande.
* Ménières sygdom.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**Den daglige dosis bør fortrinsvis tages om morgenen eller deles i to doser, morgen og aften.

Hypertension

Den anbefalede dosis er initialt 12,5-50 mg daglig. Den lavest mulige vedligeholdelses­dosis skal bruges, især fordi den blodtrykssænkende effekt ikke er særlig dosisafhængig.

Ødem

Den anbefalede dosis er initialt 25-50 mg eller i svære tilfælde 75-100 mg daglig. Den lavest mulige vedligeholdelsesdosis bør anvendes. Der kan opnås en tilfredsstillende virkning med periodisk vedligeholdelsesbehandling, f.eks. hver anden eller hver tredje dag.

Ménières sygdom

50-100 mg gives i to opdelte doser daglig i de første 4-6 uger. Når en varig forbedring er opnået, kan dosen nedsættes og forsøgsvis seponeres efter 2-3 måneder. Sygdommen kræver dog ofte jævnlig langtidsbehandling.

Hydrochlorothiazide "Orifarm" kan kombineres med andre antihypertensiva og forstærke effekten af disse, så doserne bør justeres tilsvarende.

Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion*

For patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (glomerular filtration rate (GFR) ≥30 ml/min) er dosisjustering ikke nødvendig. Hydrochlorothiazide "Orifarm" er kontraindiceret til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) og anuri (se pkt. 4.3 og 5.2).

Serumkreatinin og elektrolytter skal monitoreres ved nyreinsufficiens. Ved langtids­behandling med Hydrochlorothiazide "Orifarm" skal der sørges for, at patientens kost indeholder en passende mængde kalium.

*Nedsat leverfunktion*

For patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion er dosisjustering af hydrochlorthiazid ikke nødvendig. Thiazider såvel som andre diuretika kan udløse elektrolytforstyrrelser, lever-encephalopati og hepatorenal syndrom ved behandlingen af cirrotisk ascites. Hydrochlorthiazid er kontraindiceret til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for thiazider eller relaterede sulfonamider.
* Svær leverinsufficiens.
* Svær nyreinsufficiens (GRF <30 ml/min), anuri.
* Gigt.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Elektrolytter

Før behandling med hydrochlorthiazid påbegyndes, skal eventuelle forstyrrelser i elektrolytbalancen og væskebalancen korrigeres. Elektrolytbalancen skal overvåges regelmæssigt, især for kalium, natrium og magnesium

Kalium og magnesium

Thiaziddiuretika kan udløse hypokaliæmi eller forværre hypokaliæmi. Thiaziddiuretika skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tilstande, der forårsager øget kaliumtab, såsom salttabende nefropati og prærenal (kardiogen) nedsat nyrefunktion. Thiaziddiuretika øger sekretionen af magnesium. Hypokaliæmi og al samtidig hypomagnesiæmi bør korrigeres inden påbegyndelse af thiazidbehandlingen (se pkt. 5.1). Serumkoncentrationer af kalium og magnesium bør kontrolleres regelmæssigt.

Elektrolytbalancen skal normaliseres, hvis der opstår kliniske symptomer på hypokaliæmi og hypokloræmisk alkalose.

Der anbefales ekstra kalium i følgende situationer:

* Svær opkastning eller diarré, som kan føre til øget kaliumtab
* Behandling af større ødemer, der kan føre til udskillelse af større mængder kalium
* Ved samtidig behandling med digitalis, glukokortikoider eller ACTH
* Hos patienter med levercirrose.

Natrium

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi eller forværre en nuværende hyponatræmi. Hyponatræmi ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er blevet observeret i isolerede tilfælde.

Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres, før behandling med thiaziddiuretika påbegyndes.

Calcium

Thiazider reducerer udskillelsen af calcium i urinen og kan forårsage let forhøjelse af serumcalcium uden kendte forstyrrelser i calciummetabolismen. Da hydrochlorthiazid kan øge serumcalciumniveauer, skal det anvendes med forsigtighed hos patienter med hypercalcæmi. Udtalt hypercalcæmi, som ikke reagerer på seponering af thiazider, kan være et tegn på en underliggende hyperparathyreoidisme.

Urinsyre

Hydrochlorthiazid kan føre til øgede niveauer af urinsyre i serum på grund af nedsat urinsyre-clearance, og det kan forårsage eller forværre hyperuricæmi og udløse gigt hos prædisponerede patienter.

Metaboliske effekter

Der skal udvises forsigtighed ved svær koronar eller cerebral arteriosklerose.

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumkoncentrationen af kolesterol og triglycerider.

Diabetes mellitus er ikke en kontraindikation, men patienten skal observeres for eventuelle forandringer i kulhydratmetabolismen.

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snævervinklet glaukom

Sulfonamid eller sulfonamid-afledte lægemidler kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snævervinklet glaukom. Symptomerne inkluderer akut svækkelse af synsskarphed eller øjensmerter som normalt forekommer inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snævervinklet glaukom kan føre til permanent synstab.

Den primære behandling er at seponere hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Omgående medicinsk eller kirurgisk behandling bør overvejes, hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret. Patienter med sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen kan have en højere risiko for at udvikle akut snævervinklet glaukom.

Non-melanom hudkræft
I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør Hydrochlorothiazide "Orifarm" seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

Andet

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid er mere sandsynligt hos patienter med allergi eller astma.

Lægemidlet bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kombination af følgende og Hydrochlorothiazide "Orifarm" kan nødvendiggøre dosisjusteringer:

Digitalisglykosider

Thiazid-induceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som bivirkninger og øge risikoen for digitalis-inducerede hjertearytmier.

Sotalol

Hypokaliæmi i forbindelse med thiazidbehandling anses for at øge risikoen for hjertearytmier induceret af sotalol (synkope, forlænget QT-interval).

Cholestyramin og colestipol

Absorptionen af thiaziddiuretika nedsættes ved tilstedeværelse af colestyramin eller colestipol. Dette kan resultere i subterapeutiske virkning af thiaziddiuretika. Interaktionen vil sandsynligvis blive minimeret ved at adskille doserne, så hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter administration af anionbyttere.

I et studie med seks raske mænd blev det påvist, at udskillelsen af hydrochlorthiazid over 24 timer blev nedsat med 85 % efter administration af cholestyramin og med 43 % efter administration af colestipol.

Non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAIDs) inklusive selektive cyclooxygenase-2 (COX-2)-hæmmere

Antiinflammatoriske stoffer af typen NSAID (f.eks. acetylsalisylsyre, indometacin, propionsyre-derivater) kan modvirke den antihypertensive effekt af thiazider. Denne interaktion ser ikke ud til at optræde med sulindac. Interaktionen blev ikke påvist i et studie med diclofenac og i et andet studie med aceclofenac. Kliniske observationer tyder på, at risikoen for at blive indlagt er dobbelt så stor hos patienter, der bliver behandlet med NSAIDs og diuretika, sammenlignet med patienter, der kun får diuretika. Dehydrering som et resultat af kombinationsterapi med NSAIDs kan forårsage akut nyresvigt.

Lithium

Thiazider reducerer den renale udskillelse af lithium, hvilket kan føre til øget plasmaindhold af uændret lithium.

Carbamazepin

Patienter, der bliver behandlet med hydrochlorthiazid i kombination med carbamazepin, kan udvikle hyponatriæmi. Disse patienter skal overvåges og oplyses om muligheden af eventuel udvikling af hyponatriæmi. Begge stoffer kan i sig selv give denne reaktion.

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere

Der er en øget risiko for hyponatriæmi ved samtidig behandling med SSRI'er og diuretika såsom thiazider og furosemid.

Andre antihypertensive lægemidler

Thiazider kan øge virkningen af andre lægemidler med antihypertensive egenskaber (f.eks. guanetidin, methyldopa, vasodilatorer, ACE-hæmmere (ARB), angiotensin II-antagonister, beta-receptorblokkere, calciumantagonister og direkte reninhæmmere.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia

Thiazider forstærker effekten af ikke-depolariserende muskelrelaksantia, såsom curarederivater.

Lægemidler, der påvirker serumkaliumniveauer

Den hypokalæmiske virkning af hydrochlorthiazid kan øges ved samtidig behandling med kaliumholdige diuretika, kortikosteroider, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsyrederivater og antiarytmika (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirker serumnatrium

Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig behandling med lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Der skal udvises forsigtighed ved langvarig behandling med disse lægemidler (se pkt. 4.4).

Antidiabetika

Dosisjustering af orale antidiabetika og insulin kan være påkrævet. Metformin skal bruges med forsigtighed på grund af risikoen for laktatacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt forårsaget af hydrochlorthiazid.

Antikolinerge lægemidler og andre lægemidler, der påvirker gastrointestinal motilitet

Biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen kan øges med antikolinerge lægemidler (f.eks. atropin, biperiden), formodentlig på grund af nedsat gastrointestinal motilitet. Derimod kan peristaltikfremmere, såsom cisaprid, reducere biotilgængeligheden af thiaziddiuretika.

Alkohol, anæstetika og sedativer

Samtidig administration af thiaziddiuretika med alkohol, anæstetika og sedativer kan forstærke den ortostatiske hypotension.

Vasokonstriktorer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)

Eventuelt nedsat respons på vasokonstriktorer, men den kliniske betydning af denne effekt er uklar og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen af disse lægemidler.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænset erfaring med brug af hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. På baggrund af hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje graviditetstrimester kompromittere den føtoplacentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter, såsom ikterus, elektrolytforstyrrelser og thrombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes imod svangerskabsødem, -hypertension og præeklampsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion uden gavnlig virkning på sygdomsforløbet. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes imod essentiel hypertension hos gravide kvinder undtagen i sjældne tilfælde, hvor anden behandling ikke kan gives.

Amning

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, som giver intens diuresis, kan hæmme produktionen af mælk. Brug af Hydrochlorothiazide "Orifarm" anbefales ikke under amning. Hvis Hydrochlorothiazide "Orifarm" anvendes under amning, skal doserne holdes så lave som muligt.

Fertilitet

Effekt på fertilitet er ikke undersøgt hos mennesker. I dyreforsøg har hydrochlorthiazid ikke vist sig at påvirke fertilitet eller befrugtning (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan være nedsat hos nogle patienter under behandlingen med Hydrochlorothiazide "Orifarm". Dette gælder især i starten af behandlingen, og der bør tages højde for det ved bilkørsel eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er defineret med nedenstående hyppigheder

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
Meget sjælden (<1/10.000)
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Hydrochlorthiazid kan medføre øget udskillelse af kalium. Denne bivirkning er dosisafhængig. Tilsvarende gælder for hydrochlorthiazids øgende effekt på serumurinsyre, såvel som dets effekt på kulhydratmetabolismen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Reaktion** |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper) | Ikke kendt | Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom). |
| Blod og lymfesystem  | Sjælden | Leukopeni, agranulocytose, trombocytopeni, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi. |
| Metabolisme og ernæring  | Almindelig | Hypokaliæmi, forhøjet urinsyre i blodet, hyperglykæmi, øget serumlipidkoncentration (set ved behandling med høje doser). |
| Ikke almindelig | Hypomagnesiæmi, hyponatriæmi, hyperkaliæmi, hypokloræmisk alkalose, hypophosphatæmi  |
| Nervesystemet  | Almindelig | Svækkelse, svimmelhed, træthed, hovedpine. |
| Sjælden | Paræstesi, søvnforstyrrelser, depression. |
| Øjne  | Sjælden  | Sløret syn. |
|  | Ikke kendt | Choroidal effusion. |
| Hjerte | Ikke almindelig | Hjertearytmier. |
| Vaskulære sygdomme  | Ikke almindelig | Postural hypotension.  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Sjælden  | Åndedrætsbesvær, herunder pneumoni og lungeødem. |
| Meget sjælden | Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4) |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke almindelig | Anoreksi, kvalme, opkastning, kolik, diarré, forstoppelse. |
| Sjælden | Pankreatit. |
| Lever og galdeveje  | Sjælden  | Hepatitis, intrahepatisk galdestase. |
| Hud og subkutane væv  | Ikke almindelig | Udslæt, urticaria, fotosensitivitet. |
| Sjælden | Vaskulitis, purpura, toksisk epidermal nekrolyse. |
| Nyrer og urinveje  | Sjælden | Nyresvigt, interstitiel nefritis. |
| Det reproduktive system og mammae | Sjælden | Impotens. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Sjælden | Anafylaktisk reaktion, feber. |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger
Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Spontane bivirkninger rapporteret efter markedsføringen

De følgende bivirkninger er identificeret for hydrochlorthiazid baseret på spontane rapporter efter markedsføringen. Da reaktionerne frivilligt er rapporteret fra en population af ukendt størrelse, har det ikke altid været muligt at estimere deres frekvenser.

*Ikke kendt hyppighed*: Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion, erythema multiforme, muskelkramper, akut snævervinklet glaukom, overfølsomhedsreaktioner.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset viden om overdosering af hydrochlorthiazid. 25-50 mg til børn (2-3 år) og 1.000 mg til voksne gav lette forgiftninger.

Symptomer

Væske- og elektrolytforstyrrelser, tørst, dehydrering, metabolisk alkalose. Initialt polyuri og efter store væsketab oliguri eller anuri. Sekundært til væske- og elektrolytforstyrrelser: Hovedpine, konfusion, svimmelhed, paræstesi, muskelsvaghed, eventuelt koma og kramper, ortostatisk hypotension, synkope, EKG-forandringer, arytmier, kvalme, opkastning og mavepine.

Behandling

Ventrikelskylning eller aktivt kul om nødvendigt. Rehydrering, justering af elektrolyt- og syre-basebalancen. Kountinuerlig EKG-monitorering, hvis der har været svær dehydrering eller elektrolytforstyrrelser. Anden symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: C 03 AA 03. Usammensatte præparater, thiazider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Hydrochlorothiazide "Orifarm" er et thiaziddiuretikum, der indeholder det aktive stof hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazid øger udskillelsen af salt og vand fra kroppen på en dosisafhængig måde ved at hæmme reabsorption af natrium og chlorid i nyretubuli. Dette medfører en sekundær udskillelse af kalium og bikarbonat. Behandlingen kan også føre til øget udskillelse af magnesium, som kan give nedsat absorption af kalium. Derfor kan det være nødvendigt at tage magnesium mod behandlingsresistent hypokaliæmi. Udskillelsen af calcium falder.

 Hydrochlorthiazid har en blodtrykssænkende virkning, som initialt udløses af den reducerede plasmavolumen og dermed gør hjertets minutvolumen lavere. Ved fortsat behandling afhænger blodtryksfaldet hovedsagelig af faldet i den totale perifere vaskulære modstand. Den antihypertensive virkning af hydrochlorthiazid kommer sædvanligvis til fuldt udtryk allerede ved lavere doser (12,5 mg-25 mg). Den laveste optimale dosis bør anvendes for at mindske risikoen for de dosisafhængige metaboliske reaktioner. Virkningen på Ménières sygdom anses for hovedsagelig at skyldes faldet i det endolymfatiske hydrops.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af placecelle­karcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrol­grupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en *risk set sampling*-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Hydrochlorthiazid absorberes hovedsagelig i duodenum og den øverste del af tyndtarmen. Absorptionen af den ekstra mængde er ca. 70 %, men kan være lavere hos patienter med hjerteinsufficiens. Hydrochlorthiazid akkumuleres i erytrocytterne. Elimination sker primært via nyrerne, og det udskilles for størstedelens vedkommende uomdannet. Plasmahalveringstiden er 9,5-13 timer, men den kan være betydeligt længere ved nedsat nyrefunktion. Diuresen finder sted ca. 2 timer efter administrationen, når sit højeste efter 4-6 timer og varer ca. 12 timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Det mutagene potentiale er blevet evalueret i en række tests *in vitro* og *in vivo.* Selvom der *in vitro* blev opnået enkelte positive resultater, viste alle *in vivo*-studier negative resultater. Det er derfor konkluderet, at der ikke findes relevant mutagent potentiale *in vivo*.

Hydrochlorthiazid viste ikke nogen cancerogen aktivitet i henhold til tilgængelige data (hos mus blev der kun set hepatocellulære tumorer i hanmus, der fik høje doser, men prævalensen oversteg ikke tidligere fundne prævalenser hos kontrolmus).

Hydrochlorthiazid er ikke teratogent og har ingen effekt på fertilitet, befrugtning eller embryonal/føtal udvikling. Nedsat vægtøgning hos diende rotteunger tilskrives den høje dosis (15 gange den humane dosis) og den vanddrivende virkning af hydrochlorthiazid med efterfølgende virkninger på mælkeproduktionen (se pkt. 4.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Cellulose, pulver

Crospovidon

Povidon K 25

Croscarmellosenatrium

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpakning

Pakningsstørrelser: 28, 30, 98 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 49244

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 24. juni 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 29. november 2022