

7. marts 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydromed, tabletter**

1. **D.SP.NR.**

 28245

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Hydromed

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder henholdsvis 12,5 mg og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hydromed 12,5 mg: 50,5 mg lactosemonohydrat pr. tablet.

Hydromed 25 mg: 101,0 mg lactosemonohydrat pr. tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter

12,5 mg

Hvide, runde tabletter med en diameter på 6 mm og en delekærv på den ene side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

25 mg

Hvide, runde tabletter med en diameter på 8 mm og en delekærv på den ene side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Hypertension.

Ødem i forbindelse med hjerteinsufficiens.

Ødem af anden årsag.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Den daglige dosis skal tages om morgenen.

Hypertension

Initialt 12,5 mg-50 mg daglig. Den lavest mulige vedligeholdelsesdosis bør tilstræbes, især da den blodtrykssænkende virkning ikke er særlig dosisafhængig.

Ødem

25-50 mg, I alvorlige tilfælde initialt 75-100 mg daglig. Der bør titreres til laveste mulige vedligeholdelsesdosis. Der kan opnås en tilfredsstillende virkning med periodisk vedligeholdelsesbehandling f.eks. hver anden eller hver tredje dag.

Hydromed kan kombineres med andre blodtrykssænkende lægemidler og dermed forstærke virkningen af disse hvorfor dosis skal justeres.

Monitorering af behandling

Ved nedsat nyrefunktion skal serumkreatinin og elektrolytter monitoreres. Ved langtidsbehandling med Hydromed skal det sikres, at patientens diæt indeholder tilstrækkelig kaliummængde.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Alvorlig lever- og nyreinsufficiens.
* Manifest gigt.
* Overfølsomhed over for thiazider og andre sulphonamidderivater.
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forsigtighed skal udvises ved alvorlig koronar eller cerebral arteriosklerose. Ved diabetes mellitus skal patienten observeres med hensyn til ændringer i kulhydratmetabolisme.

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 omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snævervinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Primær behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje øjeblikkelig medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snævervinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

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).

Hvis der forekommer kliniske symptomer på hypokaliæmi og hypokloræmisk alkalose, skal der tages forholdsregler til normalisering af elektrolytbalancen. I tilfælde af øget kaliumtab (f.eks. på grund af opkastning og diarré), i forbindelse med fjernelse af væske fra ødemer, ved samtidig behandling med digitalis, glukokortikoider eller ACTH samt ved hepatisk cirrose, anbefales kaliumtilskud.

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Følgende kombinationer med Hydromed kan kræve dosisjustering.

Digitalisglykosider

Induceret hypokaliæmi kan forstærke virkningen af digitalis (risiko for forgiftning).

Sotalol

Hypokaliæmi ved thiazidbehandling menes at øge risikoen for sotalol-induceret arytmi (synkope, forlænget QT).

Cholestyramin og cholestipol

I et studie med 6 raske mænd blev udskillelsen af hydrochlorthiazid over 24 timer reduceret med 85 % efter administration af cholestyramin og med 43 % efter samtidig administration af cholestipol. Lægemidlerne skal administreres med flere timers mellemrum.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, NSAID’er

Antiflogistika af NSAID-typen (indomethacin, propionsyrederivat) har vist at antagonisere den diuretiske virkning af furosemid og bumetanid, muligvis ved hæmning af prostaglandinsyntesen. De kan endda antagonisere den antihypertensive virkning af thiazider. Denne interaktion synes ikke at forekomme med sulindac. Denne interaktion blev ikke vist i et studie med diclofenac og et andet studie med aceclofenac og bendroflumethiazid. Kliniske observationer tyder på, at risiko for hospitalsindlæggelse fordobles hos patienter, der behandles med NSAID’er og diuretika sammenlignet med patienter, der kun får diuretika.

Lithium

Thiazider reducerer den renale clearance af lithium, som vil kunne medføre øgede serumkoncentrationer ved uændrede doser af lithium. Et nyligt studie tyder på, at loopdiuretika (furosemid) har en minimal virkning I den henseende.

Den kliniske signifikans af følgende interaktioner er endnu ikke undersøgt:

Carbamazepin

Hos to ældre hypertensive patienter, der fik behandling med henholdsvis hydrochlorthiazid og furosemid sås udtalt hyponatriæmi ved samtidig behandling med carbamazepin.

Hvert af disse lægemidler kan uafhængigt af hinanden medføre denne bivirkning.

*Selektive serotonin genoptagshæmmere*

Ved samtidig behandling med SSRI’ere og thiazider eller furosemid kan risikoen for hyponatriæmi øges.

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænset erfaring med anvendelse af hydrochlorthiazid til gravide, specielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. På grund af stoffets farmakologiske virkningsmekanisme kan anvendelse af hydrochlorthiazid under andet og tredje trimester nedsætte føtoplacental perfusion, hvilket kan føre til virkninger på den føtale og/eller den postnatale udvikling i form af ikterus, forstyrrelser i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes mod ødemer eller hypertension under graviditeten eller præeklampsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion, uden at det har en gunstig påvirkning af sygdomsforløbet. Hydrochlorthiazid må ikke anvendes til behandling af essentiel hypertension hos gravide kvinder undtagen i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke kan gives.

Amning

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i modermælk. Høje doser thiazider forårsager kraftig diurese og kan derved hæmme mælkeproduktionen. Brugen af Hydromed ved amning anbefales ikke. Hvis Hydromed anvendes ved amning skal dosis holdes så lav som muligt

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Under behandling med Hydromed kan reaktionsevnen nedsættes hos nogle patienter, især i begyndelsen af behandlingen. Dette bør der tages højde for i situationer hvor agtpågivenhed er påkrævet f.eks. ved bilkørsel.

* 1. **Bivirkninger**

 Hydromed kan medføre øget udskillelse af kalium. Denne bivirkning er dosisafhængig. Tilsvarende gælder for Hydromeds øgende virkning på serumurinstof og kulhydratmetabolisme.

Bivirkningernes hyppighed er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10); 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).

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Hyppighed ikke kendt: Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)

Blod og lymfesystem

Sjælden: Leukopeni, agranulocytose, trombocytopeni, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi

Immunsystemet

Sjælden: Anafylaktisk reaktion

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hypokaliæmi, hyperglykæmi, forhøjede serumlipider (ved behandling med høje doser)

Ikke almindelig: Hypomagnesiæmi, hyponatriæmi, hypercalcæmi, hypochloræmisk alkalose, hypophosphatæmi

Psykiske forstyrrelser

Sjælden: Depression

Nervesystemet

Almindelig: Svaghed, svimmelhed, hovedpine

Sjælden: Paræstesi, søvnforstyrrelser

Øjne

Sjælden: Sløret syn

Ikke kendt: Choroidal effusion

Hjerte

Ikke almindelig: Hjertearytmi

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Ortostatisk hypotension

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden: Vejrtrækningsbesvær, inklusive pneumoni og pulmonalt ødem

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig: Anoreksi, kvalme, opkastning, kolik, diarré, obstipation

Lever og galdeveje

Sjælden: Hepatitis, intrahepatisk cholestase, pankreatitis

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Udslæt, urtikaria, fotosensitivitet

Sjælden: Vaskulitis, purpura, toksisk epidermal nekrolyse

Nyrer og urinveje

Almindelig: Forhøjet indhold af urinsyre i serum

Sjælden: Nyresvigt, interstitiel nefritis

Det reproduktive system og mammae

Sjælden: Impotens

Almindelige symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Træthed

Sjælden: 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).

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Der er kun begrænset erfaring med overdosering. 25-50 mg til småbørn (2-3 år) og 1 g til voksne medførte let forgiftning.

Symptomer

Væske- og elektrolytforstyrrelser, tørst, dehydrering, metabolisk alkalose. Initialt polyuri med store væsketab, oliguri, anuri. Sekundært til væske- og elektrolyttab hovedpine, konfusion, svimmelhed, paræstesi, muskelsvaghed, eventuelt kramper og koma, postural hypotension, synkope, ekg-forandringer, arytmi. Kvalme, opkastning, mavesmerter.

Behandling

Ventrikelskylning og aktivt kul om nødvendigt. Rehydrering, korrektion af elektrolytter og syre-base-balance. Fortsat ekg-monitorering i tilfælde af alvorlig dehydrering/elektrolyt­forstyrrelse. Endvidere symptomatisk behandling.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: C 03 AA 03. Thiaziddiuretika.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Hydromed er et thiaziddiuretikum indeholdende det aktive stof hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazid hæmmer re-absorptionen af natrium og chlorid i de renale tubuli, hvilket medfører en øget, dosisafhængig udskillelse af natrium og vand. Natriuresen medfører en sekundær udskillelse af kalium og hydrogencarbonat. Behandling kan endog medføre en øget udskillelse af magnesium, som resulterer nedsat genoptagelse af kalium. Magnesiumtilskud kan derfor være påkrævet ved behandlingsresistent hypokaliæmi. Udskillelsen af calcium er reduceret.

Hydrochlorthiazid har en blodtryksænkende virkning, der initialt skyldes en reduktion i plasmavolumen og dermed i slagvolumen. Ved fortsat behandling skyldes blodtryksænkningen hovedsagelig et fald i den totale perifere vaskulære resistens.

Hydrochlorthiazids blodtryksænkende virkning kommer til udtryk allerede ved lave doser (12,5-25 mg). Den lavest mulige dosis bør anvendes for at reducere dosisafhængige metaboliske bivirkninger.

*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).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hydrochlorthiazid absorberes i duodenum og den øvre del af tyndtarmen. Omfanget af absorptionen af den administrerede dosis er ca. 70 %, men kan være lavere hos patienter med hjertesvigt. Hydrochlorthiazid akkumuleres i erytrocytter.

Elimination

Eliminationen sker hovedsagelig via nyrerne, primært uomdannet. Den terminale halveringstid i plasma er 9,5-13 timer, men kan være markant længere hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Diuresen begynder ca. 2 timer efter administration, maksimal virkning opnås efter 4-6 timer og virkningsvarigheden er ca. 12 timer.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

I henhold til tilgængelige data fra forsøg udviser hydrochlorthiazid ingen karcinogen aktivitet (hos mus sås kun hepatocellulære tumorer hos hanner ved den højeste dosis, men denne prævalens oversteg ikke de niveauer, der tidligere blev set hos mus i kontrol­gruppen). Der blev heller ikke påvist teratogenicitet.

Induktionsassay af kromosomforandringer i dyrkede patteedyrsceller og af kønsassocierede recessive letale mutationer hos *Drosofila melanogaster* bakterieceller var negative. Bakterielle assay var også negative på nær et tvetydigt respons hos *Salmonella typhimurium*, stamme TA 98, i fravær af metabolisk aktivering. Induktionsassay af søsterkromatidudbytte i ovarieceller hos kinesiske hamstere (CHO), PFP (parafluorophenylalanin)-resistente kolonier af *Aspergillus nidulans* og trifluorotymidin-resistente kolonier i L5178Y muselymfomceller var positive. Hvorvidt disse fund har nogen relevans hos mennesker er ukendt. I en anden serie af *in vitro* og *in vivo* tests kunne ingen mutagenicitet detekteres.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Lactosemonohydrat

Silica, kolloid vandfri

Majsstivelse

Magnesiumstearat

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

5 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakning af PVC/Aluminium, i æske.

Pakningsstørrelser: 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medilink A/S

Klintehøj Vænge 6

3460 Birkerød

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 12,5 mg: 50274

25 mg: 50275

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 24. maj 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 7. marts 2022