

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydrex semi 25 mg tabletti

Hydrex 50 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg tai 50 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 25 mg tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 66 mg

Yksi 50 mg tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 132 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Semi 25 mg tabletti: Valkoinen, tasainen ja viistoreunainen, jakourteellinen, päällystämätön tabletti.

Halkaisija 7 mm.

50 mg tabletti: Valkoinen, tasainen ja viistoreunainen, jakourteellinen, päällystämätön tabletti.

Halkaisija 9 mm, koodi ORN 224.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Sydämen vajaatoiminnan, munuaissairauksien ja maksasairauksien aiheuttama turvotus
- Premenstruaalinen ja steroidihoitoon liittyvä turvotustaipumus
- Diabetes insipidus
- Hypertensio

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio: Aloitusannos 12,5 mg–25 mg/vrk ja ylläpitoannos 12,5 mg–100 mg/vrk.

Sydämen vajaatoiminta ja turvotukset: Aloitusannos 25–50 mg/vrk ja ylläpitoannos 25–100 mg/vrk.

Yli 100 mg/vrk annoksista ei ole vastaavaa hyötyä, vaan tarvittaessa tulee siirtyä furosemidin käyttöön.

4.3 Vasta-aiheet

- Hypokalemia
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- Yliherkkyys tiatsideille tai sulfonamidijohdoksille (sulfonamidiryhmän mikrobilääkkeet ja diabeteksen hoitoon käytettävät sulfonyyliureat) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tiatsididiureetteja tulee käyttää varovasti potilailla, joilla on häiriöitä neste- tai elektrolyyttitasapainossa tai joilla on lisääntynyt taipumus häiriöihin, kuten vanhukset. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on voimakas turvotus, tiatsidit voivat aiheuttaa hyponatremian. Maksakirroosia sairastavat potilaat ovat herkistyneet hypokalemialle. Tiatsidit vähentävät kalsiumin eritystä munuaisten kautta, joten niitä ei tule käyttää jos potilaalla on hyperkalsemia.

Tiatsideja ei tulisi käyttää Addisonin taudissa.

Tiatsidit voivat pahentaa kihtiä, aiheuttaa hyperglykemiaa ja aiheuttaa tai pahentaa sokeritautia. Sokeritautilääkkeitä käyttävien potilaiden verensokeria tulisi seurata tiatsididiureettihoidon aloittamisen yhteydessä, sillä tarvittava annos veren sokeria alentavaa lääkettä saattaa muuttua.

SLE-tauti voi pahentua tiatsidien vaikutuksesta.

Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka voi johtaa akuuttiin, ohimenevään myopiaan ja sulkukulmaglaukoomaan. Oireita, jotka tyypillisesti ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkähoidon aloittamisesta, ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu. Hoitamaton sulkukulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on keskeyttää hydroklooritiatsidihoito mahdollisimman nopeasti. Pikaista lääkettä tai leikkaustoimenpiteitä voidaan harkita, jos silmänsisäinen paine pysyy hallitsemattomana. Sulkukulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyyppisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyyppisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyyppisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultravioletisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Hydrex-tabletit sisältävät apuaineena laktoosia 66 mg (semi 25 mg tabletti) tai 132 mg (50 mg tabletti). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monet hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista johtuvat sen vaikutuksista neste- ja elektrolyyttitasapainoon.

Hypokalemia voi lisätä digoksiinin toksisuutta ja herkistää sydämen QT-aikaa pidentävien lääkkeiden aiheuttamille rytmihäiriöille.

Tiatsidien aiheuttamaa hypokalemiaa voivat pahentaa kortikosteroidit, kortikotropiini, salbutamoli ja

muut beeta₂-reseptorin agonistit, karbenoksoloni, amfoterisiini B ja reboksetiini.

Yhteiskäytössä trimetopriimin tai karbamatsepiinin kanssa on kuvattu hyponatremiaa.

Tiatsididiureetit lisäävät muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta. Posturaalinen hypotensio saattaa voimistua käytettäessä tiatsideja yhdessä alkoholin, barbituraattien tai opioidien kanssa. Verenpainetta alentava vaikutus saattaa kumoutua yhteiskäytössä nestettä retentoivien lääkkeiden kanssa (kortikosteroidit, tulehduskipulääkkeet, karbenoksoloni).

Litiumin, allopurinolin ja tetrasykliinien toksisuus saattaa lisääntyä tiatsidien vaikutuksesta.

Hydroklooritiatsidi saattaa tehostaa lihasrelaksanttien vaikutusta.

Kolestipoli ja kolestyramiini vähentävät tiatsidien imeytymistä.

Kalsiumsuolojen tai D-vitamiinin runsas käyttö yhdessä tiatsidien kanssa on johtanut maitoalkalioireyhtymään.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman, että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Hydroklooritiatsidin käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos hydroklooritiatsidia käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydrex-valmisteiden käyttö voi hoidon alussa heikentää potilaan suorituskykyä. Potilaan reagointi lääkevaikutukselle tulee olla tiedossa ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä vaativaa työtä. Hyvän hoitotasapainon vallitessa hydroklooritiatsidin ei tiedetä heikentävän suorituskykyä liikenteessä tai työssä.

4.8 Haittavaikutukset

Hydrex aiheuttaa annoksesta riippuvaisen kaliumin erityksen lisääntymisen ja seerumin uraattipitoisuuden nousun. Haittavaikutuksia voidaan välttää käyttämällä hoidossa pienintä mahdollista tehoavaa annosta.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$),

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos			Leukopenia, agranulosytoosi, trombositopenia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia	
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia	
Aineenvaihdun-ta ja ravitsemus	Hypokalemia, hyperurikemia, hyperglykemia, hyperlipidemia suurten annosten yhteydessä	Hypomagnesemia, hyponatremia, hyperkalsemia, hypokloreeminen alkaloosi, hypofosfatemia, ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt			Unihäiriöt, masennus	
Hermosto	Huimaus, päänsärky		Parestesiat	
Silmät			Näköhäiriöt, sulkukulma-glaukooman akutisoituminen	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt		
Verisuonisto		Posturaalinen hypotensio	Vaskuliitit	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Allerginen pneumoniitti, keuhkoedeema	
Ruoansulatus-elimistö		Oksentelu, pahoinvointi, koliikki, ripuli, ummetus	Pankreatiitti	
Maksa ja sappi			Hepatiitti, intrahepaattinen sappistaasi	
Iho ja ihonalainen kudos		Ekseema, nokkosrokko, herkistyminen valolle	Purpura, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Ihon <i>lupus erythematosus</i>
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta, intestiellinen nefriitti	
Sukupuolielimet ja rinnat			Impotenssi	
Yleisoireet ja	Heikkous,		Kuume	

antopaikassa todettavat haitat	väsytys			
--------------------------------	---------	--	--	--

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tiatsididiureettien annos-vastekäyrä on loiva, joten tiatsidien hengenvaarallinen yliannostus on harvinaista. Yksittäisiä kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Hoito on oireitten ja löydösten mukainen. Dialyysistä saattaa olla hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tiatsidit, ATC-koodi: C03AA03.

Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureetteihin. Se eritetään aktiivisesti primaarivirtsaan. Se estää distaalaisessa munuaistubuluksessa natriumin ja kloridin yhteiskuljetusta primaarivirtsasta. Ennen tätä noin 90 % natriumista on imeytynyt takaisin. Natriumin takaisinimeytymisestä hydroklooritiatsidi voi siis estää noin 10 %. Sen todennäköisin vaikutusmekanismi on Na^+ :n ja Cl^- :n kuljetusmolekyylin suora salpaus. Kyseessä voi myös olla fosfodiesteriäasin esto, munuaissolujen oksidatiivisen fosforylaation esto tai prostaglandiinisalpaus. Hydroklooritiatsidi on myös heikko hiilihappoanhydraasin estäjä. Hydroklooritiatsidi edistää kaliumin, vetykarbonaatin, magnesiumin ja fosfaatin erittymistä ja vähentää kalsiumin ja virtsahapon erittymistä. Hydroklooritiatsidi vähentää munuaissuodoksen määrää ja pienentää solunulkoisen nesteen tilavuutta. Se heikentää verisuonten supistumisvastetta, laajentaa jonkin verran verisuonia ja vähentää näin verenvirtauksen ääreisvastusta. Vesitystaudissa (*diabetes insipidus*) se vähentää virtsaneritystä. Verenpainetta laskeva vaikutus riippuu munuaisten toiminnasta, verenpaineen lähtötasosta ja ravinnon suolasta, eikä se yleensä parane hydroklooritiatsidin annoksen noustessa yli 50 mg:n vrk:ssa, kun alin tehokas annos on 12,5 mg vrk:ssa.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että

huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~ 25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~ 100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Yleiskuvaus

Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin biologinen hyötyosuus on 71 ± 15 % annoksesta ja ruokailusta riippumatta. Hydroklooritiatsidilla ei ole ensikierron metaboliaa. Sen maksimipitoisuus saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua annostelusta. Sen jakaantumistilavuudeksi on raportoitu vaihtelevasti 0,83 l/kg–3,0 l/kg. Hydroklooritiatsidi sitoutuu albumiiniin 58 ± 17 %. Sillä ei ole metaboliatuotteita. Se noudattaa toisen asteen kinetiikkaa, puoliintumisajat ovat 2,5 h (alkuvaiheen, α) ja 8–12 h (terminaalinen, β). Sen kokonaispuhdistuma on käytännössä sama kuin munuaispuhdistuma $4,9 \pm 1,1$ ml/kg/min, virtsaan erittyy ≥ 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidista. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, sen pitoisuus napanuoran veressä on sama ja lapsivedessä suurempi kuin äidissä. Se pääsee pieninä pitoisuuksina myös ihmisen rintamaitoon.

Ominaisuudet potilaassa

Hydroklooritiatsidilla ei ole pitoisuuden ja terapeuttisen vaikutuksen välistä riippuvuutta, vaikka yksilölläisen herkkyyden perusteella annostusta voi ihanteellisen vaikutuksen saamiseksi joutua muuttamaan. Vanhuksilla jakaantumistilavuus pienenee elimistön vesitilan pienentyessä. Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin eliminaatio hidastuu ja puoliintumisaika voi nousta viisinkertaiseksi. Mikäli kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annos saa olla korkeintaan puolet normaalista. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus kestää 6–12 h. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Vaikka hydroklooritiatsidi pääsee pienessä määrin ihmisen rintamaitoon, imeväiseen ei tule mitattavia pitoisuuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hydroklooritiatsidin LD₅₀ on hiirellä *iv.* 590 mg/kg ja hiirellä ja rotalla *po.* > 10 g/kg. Koiralle on annettu *po.* 1 g/kg ilman haittoja. Hydroklooritiatsidi ei ole osoittautunut karsinogeeniseksi eikä mutageeniseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Perunatärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Liivate
Povidoni
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä tölkki tiiviisti suljettuna, koska valmiste on herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HD-polyetyleenitölkki ja -kierrekorkki sekä kuivatusaineena silikageelikapseli; 30 ja 100 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Hydrex semi 25 mg: 8419
Hydrex 50 mg: 2945

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Hydrex semi 25 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. joulukuuta 1982
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2009

Hydrex 50 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. helmikuuta 1966
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2018