

Hydroklortiazid Evolan

R F

Evolan

Tablett 25 mg

(vit, rund, diameter 8 mm, brytskåra på ena sidan)

Urindrivande och blodtryckssänkande medel

Aktiv substans:

Hydroklortiazid

ATC-kod:

C03AA03

Läkemedel från Evolan omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Hydroklortiazid Evolan tablett 12,5 mg och 25 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-12-13.

Indikationer

Hypertoni. Ödem i samband med hjärtinsufficiens. Ödem av annan genes.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges under avsnittet "Innehåll". Svår lever- och njurinsufficiens. Manifest gikt. Överkänslighet mot tiazider och närstående sulfonamider.

Dosering

Dagsdosen bör lämpligen intas på morgonen.

Hypertoni: 12,5–50 mg dagligen initialt. Lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas speciellt som den blodtryckssänkande effekten är föga dosberoende.

Ödem: 25–50 mg, i svårare fall 75–100 mg dagligen initialt. Lägsta möjliga underhållsdos uttitreras. Tillfredsställande effekt kan vid underhållsbehandling uppnås genom intermittent dosering, t ex varannan eller var tredje dag.

Hydroklortiazid Evolan kan kombineras med andra blodtryckssänkande medel och potentierar då effekten av dessa, varför doserna bör justeras.

Behandlingskontroll

Vid njurinsufficiens bör serumkreatinin och serumelektrolyter följas. Vid långtidsbehandling med Hydroklortiazid Evolan bör tillses att patientens kost innehåller adekvat mängd kalium.

Varningar och försiktighet

Vid uttalad koronar eller cerebral arterioskleros. Vid diabetes mellitus bör patienten observeras med tanke på förändringar av kolhydratmetabolismen.

Vid uppträdande av kliniska symtom på hypokalemi och hypokloremisk alkalos bör åtgärder vidtas för att normalisera elektrolytbalansen. Vid ökad kaliumförlust (t ex p g a kräkningar och diarréer), i samband med utsvämning av ödem, vid samtidig medicinering med digitalis, glukokortikoider eller ACTH samt vid levercirrhos rekommenderas extra kaliumtillförsel.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner.

Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt Biverkningar).

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen inkluderar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller

okulär smärta och uppstår vanligtvis inom timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära åtgärden är att avbryta läkemedelsbehandlingen så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Hydroklortiazid Evolan sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Hjälpämne

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Följande kombinationer med Hydroklortiazid Evolan kan kräva dosanpassning:

Digitalisglykosider: Inducerad hypokalemi kan förstärka digitaliseffekten (intoxikationsrisk).

Sotalol: Hypokalemi vid tiazidterapi anses öka risken för sotalolutlöst arytm (synkope, förlängd QT).

Kolestyramin och kolestipol: I en studie på sex friska män minskade 24-timmarsutsöndringen av hydroklortiazid med 85% efter administrering av kolestyramin och med 43% efter samtidig administrering av kolestipol. Läkemedlen bör ges med flera timmars mellanrum.

Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID: Antiflogistika av NSAID-typ (indometacin, propionsyraderivat) har visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid respektive bumetanid, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazider. Denna interaktion tycks ej förekomma med sulindak. I en studie avseende diklofenak och i en annan avseende aceklofenak och bendroflumetazid har ingen sådan interaktion kunnat påvisas. Kliniska observationer talar för att risken för sjukhusvård är fördubblad hos patienter som behandlas med NSAID och diuretika jämfört med dem som endast får diuretika.

Litium: Tiazider minskar njurutsöndringen av litium, vilket kan medföra stigande plasmahalt vid oförändrad litiumdosering. En aktuell studie talar för att loop-diuretika (furosemid) har ringa sådan effekt.

Den kliniska betydelsen av följande interaktioner är ännu ej fastställd:

Karbamazepin: Hos två äldre hypertoniker behandlade med hydroklortiazid respektive furosemid sågs uttalad hyponatremi vid samtidig behandling med karbamazepin. Båda läkemedlen kan var för sig ge denna biverkan.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare: Vid samtidig behandling med SSRI-preparat och tiazider respektive furosemid kan risken för hyponatremi vara ökad.

Graviditet

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentär perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Informationen att hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk, samt att om hydroklortiazid används under amning ska

lägsta dos eftersträvas, motiverar en placering i Grupp IVb (Uppgift om passage över i modersmjölk är otillräcklig för att bedöma risken för barnet).

Trafik

Vid behandling med Hydroklortiazid Evolan kan reaktionsförmågan nedsättas hos vissa patienter, speciellt i början av behandlingen. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

Biverkningar

Hydroklortiazid Evolan kan ge upphov till en ökad utsöndring av kalium. Denna biverkan är dosberoende. Motsvarande förhållande gäller för den serumursyrasöjande effekten av Hydroklortiazid Evolan och inverkan på kolhydratmetabolismen.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Sällsynta:	Leukopeni, agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi.
<i>Immunsystemet</i>	
Sällsynta:	Anafylaktisk reaktion.
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Vanliga:	

	Hypokalemi, hyperglykemi, förhöjda serumlipider (vid behandling med höga doser)
Mindre vanliga:	Hypomagnesemi, hyponatremi, hyperkalcemi, hypokloremisk alkalos, hypofosfatemi
<i>Psykiska störningar</i>	
Sällsynta:	Depression
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	Svaghet, yrsel, huvudvärk
Sällsynta:	Parestesier, sömnstörningar
<i>Ögon</i>	
Sällsynta:	Dimsyn
Ingen känd frekvens: Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvin kelglaukom	
<i>Hjärtat</i>	
Mindre vanliga:	Hjärtarytmier
<i>Blodkärl</i>	
Mindre vanliga:	Postural hypotension
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Sällsynta:	Respiratorisk distress inkluderande pneumoni och lungödem
Mycket sällsynta:	Akut andnödssyndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet)
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mindre vanliga:	Anorexi, illamående, kräkningar, kolik, diarré, obstipation
<i>Lever och gallvägar</i>	

Sällsynta:	Hepatit, intrahepatisk gallstas, pankreatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Mindre vanliga:	Hudutslag, urticaria, fotosensibilisering
Sällsynta:	Vaskuliter, purpura, toxisk epidermal nekrolys
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Vanliga:	Stegring av halten urinsyra i serum
Sällsynta:	Njursvikt, interstitiell nefrit
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
Sällsynta:	Impotens
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga:	Trötthet
Sällsynta:	Feber

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Överdoser

Begränsad erfarenhet av överdosering. 25-50 mg till småbarn (2-3 år) samt 1 g till vuxen gav lindrig intoxikation.

Symtom: Vätske- och elektrolytrubbningar, törst, dehydrering, metabolisk alkalos. Initialt polyuri, vid stora vätskeförluster oliguri, anuri. Sekundärt till vätske- och elektrolytförlusterna huvudvärk,

förvirring, yrsel, parestesier, muskelsvaghet, ev. kramper och koma, ortostatisk hypotension, synkope, EKG-förändringar, arytmier. Illamående, kräkningar, buksmärtor.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Rehydrering, justering av elektrolyt- och syrabasbalans. Kontinuerlig EKG-övervakning vid kraftig dehydrering/elektrolytrubbning. Övrig symtomatisk terapi.

Farmakodynamik

Hydroklortiazid Evolan är ett tiaziddiuretikum innehållande den verksamma substansen hydroklortiazid. Hydroklortiazid ökar dosberoende utsöndringen av salt och vatten genom att hämma resorptionen av natrium och klorid i njurtubuli. Natriuresen orsakar en sekundär utsöndring av kalium och bikarbonat. Behandlingen kan även leda till ökad utsöndring av magnesium varvid kaliumupptaget försvåras. Således kan magnesium behöva tillföras vid terapiresistent hypokalemi. Utsöndringen av kalcium minskar.

Hydroklortiazid har blodtryckssänkande effekt, som initialt orsakas av reduktion av plasmavolymen och därmed sänkning av hjärtminutvolymen. Vid fortsatt behandling beror blodtryckssänkningen dock huvudsakligen på en minskning av totala perifera kärlresistensen.

Den blodtryckssänkande effekten av hydroklortiazid är oftast fullt uttalad redan i lägre doser (12,5–25 mg). Lägsta optimala dos bör därför användas, vilket minskar risken för de dosberoende metabola biverkningarna.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband

setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetik

Hydroklortiazid absorberas huvudsakligen i tolvfingertarmen och övre delen av tunntarmen. Absorptionsgraden av tillförd mängd är ca 70%, men kan vara lägre hos hjärtinsufficianta patienter. Hydroklortiazid ackumuleras i erytrocyter. Eliminationen sker huvudsakligen genom njurarna, till största delen i oförändrad form. Plasmahalveringstiden är 9,5–13 timmar men kan vid nedsatt njurfunktion vara kraftigt förlängd.

Diuresen uppträder ca 2 timmar efter tillförsel, når sitt maximum efter 4–6 timmar och varar ca 12 timmar.

Prekliniska uppgifter

Enligt tillgängliga experimentella data visade inte hydroklortiazid någon karcinogen aktivitet (hos möss sågs endast hepatocellulära tumörer i de högdoserade hannarna men denna utbredning överskred inte de nivåer som tidigare funnits hos kontrollmöss). Teratogenitet kunde inte heller påvisas.

Induktionsassay av kromosomala avvikelser på odlade däggdjursceller och av könsassocierade recessiva letala mutationer hos *Drosophila melanogaster* bakterieceller var negativa. Bakteriella assay var också negativa förutom ett tvetydigt svar hos *Salmonella typhimurium*, stam TA 98, i frånvaro av metabol aktivering. Induktionsassay av systerkromatidutbyte hos kinesisk hamsters äggstock (CHO) celler, PFP (parafluorofenylalanin)-resistenta kolonier av *Aspergillus nidulans* och trifluorotymidin-resistenta kolonier hos L5178Y muslymfomceller var positiva. Om dessa fynd har någon relevans i människa är okänt. I en annan serie av *in vitro* och *in vivo* tester kunde ingen mutagenitet detekteras.

Innehåll

Varje tablett innehåller: 12,5 mg resp. 25 mg hydroklortiazid, laktosmonohydrat (motsvarande 50,5 mg resp. 101,0 mg laktos), kolloidal vattenfri kiseldioxid, majsstärkelse, magnesiumstearat.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

Förpackningsinformation

Tablett 12,5 mg (vit, rund, diameter 6 mm, brytskåra på ena sidan)

100 tablett(er) blister, 99:16, F

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), *tillhandahålls ej*

Tablett 25 mg (vit, rund, diameter 8 mm, brytskåra på ena sidan)

100 tablett(er) blister, 137:70, F

100 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), *tillhandahålls ej*