

Normorix

M R F_f

Orifarm Generics AB

Tablett 5 mg/50 mg

(Vita till gulaktiga, runda med tryckdelsskåra, 8 mm, märkta AB 71)

Diuretikum och blodtryckssänkande medel med kaliumsparande komponent

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Amilorid

Hydroklortiazid

ATC-kod:

C03EA01

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Normorix tablett 5 mg/50 mg;

Normorix mite tablett 2,5 mg/25 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2022-01-17.

Indikationer

Kardiellt betingade ödem, levercirros med ödem eller ascites samt vid hypertoni där behandling med hydroklortiazid kan förväntas ge kaliumbrist.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot tiazider, närstående sulfonamider och amilorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Anuri, akut eller kronisk njurinsufficiens (se även avsnitt Varningar och försiktighet).
- Förhöjt plasmakalium (över 5,5 mmol/l), samtidig tillförsel av andra kaliumsparande medel (t ex spironolakton) eller kaliumsupplement.
- Prekoma i samband med hepatisk cirros.

- Manifest gikt.

Dosering

Kardiellt betingade ödem: Initialt ges 1 tablett Normorix 5 mg/50 mg dagligen. Vid behov kan dosen ökas, men mer än 2 tabletter Normorix 5 mg/50 mg per dag bör ej ges. Den optimala dosen bestäms av det diuretiska svaret, serumkaliumnivån samt blodtrycksfallet. Så snart diuresen har kommit igång, bör dosminskning prövas för underhållsbehandling, vilket kan ske intermittent.

Hypertoni: 1 tablett Normorix mite 2,5 mg/25 mg dagligen. Vid otillräcklig effekt kan dosen höjas till högst 1 tablett Normorix 5 mg/50 mg dagligen (2 tabletter Normorix mite 2,5 mg/25 mg). Lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas.

I kombination med andra blodtryckssänkande medel måste doseringen av desamma reduceras för undvikande av ett alltför kraftigt blodtrycksfall.

Levercirros med ascites: Initialt ges 1 tablett Normorix 5 mg/50 mg dagligen. Vid behov kan dosen gradvis ökas tills effektiv diures uppnåtts. Dosen bör ej överskrida 2 tabletter Normorix 5 mg/50mg per dag. Underhållsdosen kan vara lägre än den dos som erfordras för att initiera diuresen; dosminskning bör därför prövas så snart patientens vikt stabiliserats. Successiv viktnedgång är speciellt önskvärt hos cirrotiska patienter för att minska eventuella biverkningar förenade med diuretikaterapi.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar har inte fastställts.

Behandlingskontroll:

Serumelektrolyter och njurfunktion ska kontrolleras regelbundet och tecken på leverpåverkan uppmärksammas. Vid nedsatt njurfunktion bör serumkalium och serumkreatinin regelbundet kontrolleras, då risk för hyperkalemi kan föreligga.

Varningar och försiktighet

Vid tillstånd där risk för hyperkalemi kan föreligga såsom hos äldre eller vid nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus samt där risk för respiratorisk eller metabolisk acidosis föreligger t ex vid dåligt kontrollerad diabetes mellitus och kardiopulmonella sjukdomar.

Hos patienter med förhöjt serumkreatininvärde ($>130 \mu\text{mol/l}$) eller S-Urea ($>10 \text{ mmol/l}$) kontrolleras serumelektrolyter och njurfunktion ofta och noggrant.

Tiaziddiuretika bör inte användas av patienter med $\text{eGFR} <30 \text{ ml/min}$ på grund av dålig effekt.

Vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion eller progredierande leversjukdom, eftersom mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa koma.

Behandling med tiazider kan öka serumnivåerna av kolesterol och triglycerider.

Risken för exacerbation eller aktivering av SLE bör beaktas.

Svårt sjuka patienter som undergår kraftig diures bör stå under noggrann observation beträffande tecken på hyperkalemi. Några dödsfall har rapporterats. Om hyperkalemi inträffar ska Normorix utsättas. Det bör observeras, att hyperkalemi inte alltid är förenat med onormalt EKG.

Behandling med hydroklortiazid kan leda till försämrad njurfunktion. Normorix och Normorix mite ska användas med försiktighet hos patienter med möjligt avflödeshinder i urinvägarna.

Den kaliumsparande effekten kan vara speciellt viktig för digitaliserade patienter hos vilka kaliumförlust kan utlösa digitalisintoxikation med potentiell risk för allvarliga hjärtarytmier (se avsnitt Interaktioner).

Uttalad hypercalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparatyreoidism. Behandling med tiazider bör avbrytas innan ett diagnostiskt test av bisköldkörtelfunktionen utförs.

Normorix och Normorix mite kan inducera hyperglykemi, speciellt hos patienter med latent diabetes. Vid diabetes kan dosjustering av hypoglykemiska medel behöva göras.

Behandling med Normorix bör utsättas före glukostoleranstest.

Normorix och Normorix mite kan inducera hyperurikemi och gikt.

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamiderivat-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 ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till bestående synnedsättning. Den primära åtgärden är att avsluta hydroklortiazidbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan inkludera tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (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).

Akut respiratorisk toxicitet

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 Normorix/Normorix mite sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Pediatrisk population

Normorix eller Normorix mite bör ej ges till barn, eftersom klinisk erfarenhet saknas.

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

Interaktioner

Kombination med kalium bör undvikas på grund av risken för hyperkalemi.

Följande kombinationer med Normorix / Normorix mite kan kräva dosanpassning:

Diabetesmedel: Tiazider kan försämra glukostoleransen, varför dosanpassning av diabetesmedel inklusive insulin kan krävas. Hyponatremi har också rapporterats hos patienter som fått bägge typerna av läkemedel samtidigt.

Digitalisglykosider: Inducerad hypokalemi och hypomagnesemi kan förstärka digitaliseffekten (intoxikationsrisk).

Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID): NSAID har visats kunna motverka den antihypertensiva effekten av tiazider. Denna interaktion tycks ej förekomma med sulindak. I en studie avseende diklofenak och i en annan avseende aciklofenak och bendroflumetiazid har ingen sådan interaktion kunnat påvisas. Samtidig tillförsel av NSAID-läkemedel kan framför allt hos äldre personer orsaka hyperkalemi och njursvikt.

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. Medlen bör ges med flera timmars mellanrum.

Litium: Tiazider och amilorid minskar njurutsöndringen av litium vilket kan medföra stigande plasmahalt vid oförändrad litiumdosering.

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

Övriga interaktioner:

Vid samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH kan hypokalemi uppstå.

Samtidigt intag av alkohol, barbiturater eller narkosmedel kan förvärra hypotension.

Hydroklortiazid kan åstadkomma att det arteriella svaret på epinefrin kan minska men ej tillräckligt för att utesluta pressoreffekt.

Risken för hyperkalemi kan öka när amilorid ges samtidigt med en ACE hämmare, ciklosporin eller takrolimus (speciellt hos njurinsufficianta patienter).

Ciklosporin ökar risken för tiazidinducerad gikt eller hyperurikemi.

Kombinationen med ACE-hämmare kan också öka risken för postural hypotension.

Kalcitriol: Hydroklortiazid minskar utsöndringen av kalcium i urin. Försiktighet bör iakttas när kalcitriol och tiaziddiuretika ges samtidigt.

Kalcium: Överdrivet samtidigt intag av kalcium i alla former (t ex antacida, mejeriprodukter) bör undvikas eftersom kombinationen ökar risken för hyperkalcemi, metabolisk alkalos och njursvikt.

Karbamazepin: Kombinationen kan ge en additiv hyponatremisk effekt. Monitorera elektrolyter vid samtidig medicinering.

Topiramat: Samtidig användning av hydroklortiazid och topiramat ökar topiramats exponering med ca 30%. Den kliniska betydelsen av denna förändring är okänd, men tillägg av hydroklortiazid vid topiramatbehandling kan kräva en justering av topiramatdosen.

Cyklofosfamid: Hydroklortiazid kan förstärka den myelosupprimerande effekten av cyklofosfamid.

Graviditet

Graviditet:

Amilorid

Amilorids effekter på risken för missbildningar är okänd.

Hydroklortiazid

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändning under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära 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.

Normorix eller Normorix mite ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Amilorid

Uppgift saknas om amilorid passerar över i modersmjölk.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjölk. Tiazider som ges i höga doser och orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Normorix eller Normorix mite under amning rekommenderas inte. Om Normorix eller Normorix mite används under amning ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

Fertilitet

Amilorid enbart och i kombination med hydroklortiazid påverkade varken han- eller hon-råttors fertilitet.

Trafik

Biverkningar såsom yrsel och trötthet kan förekomma. Under dessa förhållanden kan reaktionsförmågan och omdömesförmågan minska och detta bör observeras t ex vid bilkörning och precisionsbetonat arbete.

Biverkningar

Risken med amilorid/hydroklortiazid för kliniskt signifikant hyperkalemi (serumkaliumnivåer högre än 5,5 mmol/l) är ungefär 1-2% hos patienter utan njurfunktionsnedsättning eller diabetes mellitus.

Beräknade biverkningsfrekvenser anges 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).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	
Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)*

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Trombocytopeni, hemolytisk anemi, agranulocytos, aplastisk anemi

Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner, vaskulit

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hyperkalemi, hypokalemi (vid långtidsanvändning), anorexi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypomagnesemi
Mindre vanliga	Törst
Sällsynta	Hyponatremi
Ingen känd frekvens	Gikt, dehydrering

Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Konfusion, sömnlöshet, nervositet, depression

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk, yrsel
Mindre vanliga	Parestesier, stupor

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet, svaghet

Ögon	
Mindre vanliga	Synstörningar
Ingen känd frekvens	Choroidal effusion, akut trångvinkelglaukom, akut myopi

Hjärtat		
Vanliga		Arytmier
Mindre vanliga		Angina pectoris

Blodkärl	
Mindre vanliga	Ortostatisk hypotension, takykardi
Sällsynta	Synkope

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, hosta
Mycket sällsynta	Lungödem, akut andnödssyndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Ingen känd frekvens	Nästäppa

Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, diarré, dyspepsi
Mindre vanliga	Kräkningar, förstoppning, muntorrhet, flatulens, hicka
Sällsynta	Blödningar i mag-tarmkanalen, pankreatit
Mycket sällsynta	Buksmärtor

Lever och gallvägar	
Sällsynta	Kolestatisk gulsot
Ingen känd frekvens	Kolestas

Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Exantem, pruritus
Sällsynta	Fotosensitivitet
Mycket sällsynta	Erythema multiforme inklusive Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit inklusive toxisk epidermal nekrolys

Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Värk i extremiteterna
Mindre vanliga	Muskelkramper, ledvärk, bröst- och ryggsmärtor

Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Dysuri, inkontinens
Sällsynta	Njursvikt
Ingen känd frekvens	Nokturi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens

** 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).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Hydroklortiazid:

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

Symtom: Vätske- och elektrolyttrubbningar, 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/elektrolyttrubbning. Övrig symptomatisk terapi.

Amilorid:

Toxicitet: 150 mg till vuxen gav inga symtom.

Symtom: Yrsel, förvirring, dåsighet, elektrolyttrubbningar (framför allt hyperkalemi), acidosis, blodtrycksfall, gastrointestinala besvär.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Kontroll och justering av elektrolyt- och syrabasbalans. Symptomatisk behandling i övrigt.

Det är inte känt om detta läkemedel kan elimineras via hemodialys.

Farmakodynamik

Normorix är ett diuretikum och blodtryckssänkande medel, som förenar den natriuretiska effekten hos hydroklortiazid med den kaliumsparande egenskapen hos amilorid. Normorix mite innehåller halva mängden aktiva beståndsdelar jämfört med Normorix. I övrigt är egenskaperna desamma. Hydroklortiazid hämmar natriumkloridresorptionen i proximala och distala delen av njurtubuli. Natriuresen orsakar en sekundär förlust av kalium, magnesium och bikarbonat. Amilorid ingriper i den mekanism i distala njurtubuli där natriumkaliumutbytet sker. En ökad natriumutsöndring och minskad kalium-, magnesium- och vätejonutsöndring erhålls oberoende av närvaro eller frånvaro av aldosteron. Den mildt diuretiska och antihypertensiva effekten hos amilorid är additiv till effekten hos hydroklortiazid medan kaliumförlusten reduceras.

Diuresen uppträder 1–2 timmar efter tillförsel, når sitt maximum efter ca 4–6 timmar och den effektiva diuretiska effekten kvarstår ca 12 timmar. Amilorids kaliumsparande effekt kvarstår upp till ca 24 timmar. Normorix bibehåller vanligen serumkalium på en normal nivå med minimal risk för hyperkalemi. Enstaka patienter utvecklar dock hypokalemi, varför serumkalium bör följas. Även hyperkalemi har observerats i enstaka fall. Den ökande urinutsöndringen av magnesium, förorsakad av tiazider och loop-diuretika minskar vid samtidig tillförsel av amilorid.

Normorix kan användas ensamt eller som tillägg till andra blodtryckssänkande medel t ex betareceptorblockerare.

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

Absorptionen av hydroklortiazid är 60–80%. Absorptionen av amilorid är ca 50%. Den maximala serumkoncentrationen för båda beståndsdelar nås efter 3–4 timmar. Halveringstiden i plasma för hydroklortiazid är i genomsnitt 10 timmar och för amilorid 6–10 timmar. Hydroklortiazid metaboliseras ej. 65–72% utsöndras i urinen inom 48 timmar. Amilorid metaboliseras ej. Ca 50% utsöndras oförändrat i urinen inom 24 timmar.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga prekliniska data avseende allmäntoxicitet och reproduktionseffekter som är relevanta för säkerhetsbedömningen utöver de som är inkluderade under andra rubriker i produktresumén.

Karcinogena och mutagena effekter

Karcinogena och mutagena effekter har inte utvärderats för kombinationen amilorid-hydroklorid och hydroklortiazid. Hydroklortiazid har inte visat några mutagena eller karcinogena effekter i långtidsstudier. Amiloridhydroklorid visade inga mutagena effekter i Ames test, och heller ingen karcinogen potential hos mus (10 mg/kg i 92 veckor) eller råtta (6 mg/kg i 104 veckor).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 tablett Normorix 5 mg/50 mg innehåller: hydroklortiazid 50 mg, amiloridhydrokloriddihydrat motsvarande 5 mg amiloridhydroklorid.

1 tablett Normorix mite 2,5 mg/25 mg innehåller: hydroklortiazid 25 mg, amiloridhydrokloriddihydrat motsvarande 2,5 mg amiloridhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat, 60 mg per tablett Normorix och 30 mg per tablett Normorix mite.

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, magnesiumstearat, povidon, mikrokristallin cellulosa, talk, risstärkelse

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för hydroklortiazid är framtagen av företaget Novartis för Angiosan Comp, Cibadrex, Copalia HCT, Dafirol HCT, Diovan® Comp, Exforge HCT®, Imprida HCT, Rasitrio, Riprazo HCT, Sprimeo HCT, Valsartan/Hydroklortiazid Novartis

Miljörisk: Användning av hydroklortiazid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Hydroklortiazid bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Hydroklortiazid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 2417.445 \text{ kg} \cdot 100 = 0.33190 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2417.445 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subspicata) (OECD201) (NOTOX Project 490915):

EC50 72 h (growth rate) > 100.0 mg/L

NOEC 72 h = 100.0 mg/L

Crustacean (Daphnia magna, waterflea):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (OECD202) (Ciba-Geigy Test No: 948032)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction, survival and parental length) = 100 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 211) (NOTOX Project 485928)

Fish:

Acute toxicity (*Danio rerio*, zebra fish)

LC50 96 h (mortality) > 100.0 mg/L (OECD203) (Ciba-Geigy Test No. 811678)

Chronic toxicity (*Pimephales promelas*, fathead minnow)

NOEC 30 days (hatchability, survival, length and weight) = 10.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (NOTOX Project 485928)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

EC₅₀ 3 h > 750 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (Ciba-Geigy Test No. 948033)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days (emergence rate and development rate) = 10.0 mg/L (OECD 218) (Report No BR0137/B)

PNEC derivation:

PNEC = 1000 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for fish early life stage toxicity has been used for this calculation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.33 µg/L / 1000 µg/L = 0.00033, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of hydrochlorothiazide has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

36.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD301E). (Report No. BR0030/B)

Simulation studies:

DT₅₀ (total system) = 34.7 – 37.3 days (OECD 308). (Report No. BR0040/B)

Sediments were extracted with 100 ml of methanol by agitating for at least 12 hours. This was followed by a further extraction with 100 ml of 90% ethanol.

A significant amount of mineralisation occurred throughout the study. At the end of the study ¹⁴CO₂ accounted for 58% to 70%. Non-extractable residues in sediment accounted for 9-23% of applied radioactivity by the end of the study. Parent substance was 10-11 % of applied radioactivity by the end of the study.

Justification of chosen degradation phrase:

According to the pass criteria for OECD308 studies, hydrochlorothiazide can be classified as 'Hydrochlorothiazide is slowly degraded in the environment' (DT₅₀ for total system <120days).

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log D_{ow} = 0.09 at pH 7 (OECD107). (NOTOX Project 490916)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, hydrochlorothiazide has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Hydrochlorothiazide is eliminated from plasma with a half-life averaging 6 to 15 hours in the terminal elimination phase. Within 72 hours, 60-80% of a single oral dose is excreted in the urine, 95% in unchanged form, and about 4% as the hydrolysate 2-amino-4-chloro-m-benzenedisulfonamide (ACBS). Up to 24% of an oral dose may be found in the feces, and a negligible amount is excreted via the bile. (ESIDREX[®] (hydrochlorothiazide) Core Data Sheet).

PBT/vPvB assessment

Hydrochlorothiazide is slowly degraded and has low potential for bioaccumulation based on the screening criteria for B and can therefore not be considered a potential PBT substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm

- NOTOX Project 490915. Fresh water algal growth inhibition test with HCTZ DS. Final report: 09 October 2009.
- Ciba-Geigy Test No: 948032. Report on the acute toxicity test of PBS 000397.1 on *Daphnia*. Final report: 27 January 1995.
- NOTOX Project 485927. *Daphnia magna*, reproduction test with HCTZ DS (semi-static). Final report: 09 November 2007.
- Ciba-Geigy Test No: 811678. Full report / full reference not available.
- NOTOX Project 485928. Fish early-life stage toxicity test with HCTZ DS (semi-static). Final report: 09 November 2008.
- Ciba-Geigy Test No. 948033. Report on the test for activated sludge respiration inhibition of PBS 000397.1. Final report: 21 October 1994.
- Report No BR0137/B. [¹⁴C] hydrochlorothiazide: Determination of the effects in a water-sediment system on the emergence of *Chironomus riparius* using spiked sediment. Final report: 03 March 2010.
- Report No BR0030/B. [¹⁴C]Hydrochlorothiazide: 28 day ready biodegradation. 06 October 2009.
- Report No BR0040/B. HYDROCHLOROTHIAZIDE: Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Final report: 02 February 2010.
- NOTOX Project 490916. Determination of the partition coefficient (n-octanol/water) of HCTZ DS. Final report: 01 July 2009.
- ESIDREX[®] (hydrochlorothiazide) Core Data Sheet Version 2.0. September 2014.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år i plastburk

3 år i blisterförpackning

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

Normorix 5 mg/50 mg är en vit till gulaktig, rund tablett med diameter 8 mm. Tabletten har brytskåra och är präglad med AB 71. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Normorix mite 2,5 mg/25 mg är en vit till gulaktig, rund tablett med diameter 6 mm. Tabletten är svagt konkav och är präglad med AB 73.

Förpackningsinformation

NORMORIX

Tablett 5 mg/50 mg Vita till gulaktiga, runda med tryckdelsskåra, 8 mm, märkta AB 71

100 tablett(er) burk, 109:11, F

98 x 1 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

30 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*

NORMORIX MITE

Tablett 2,5 mg/25 mg Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa, 6 mm, märkta AB 73

100 tablett(er) burk, 112:42, F

98 x 1 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

30 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*