



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Hygroton® 25 mg Tabletten
Hygroton® 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hygroton 25 mg:
Eine Tablette enthält 25 mg Chlortalidon.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 32,58 mg Lactose-Monohydrat.

Hygroton 50 mg:
Eine Tablette enthält 50 mg Chlortalidon.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 24,70 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Hygroton 25 mg:
Blass-orangefarbene, gesprenkelte, runde, flache Tablette mit gebrochenen Rändern und einseitiger Bruchkerbe.

Hygroton 50 mg:
Blass-gelbe, gesprenkelte, runde, flache Tablette mit gebrochenen Rändern und einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen
- Hypertonie
- Manifeste Herzinsuffizienz
- Renaler Diabetes insipidus, wenn andere medikamentöse Maßnahmen nicht in Frage kommen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich individuell nach dem Krankheitsbild und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie.

Es soll die niedrigste Dosis zur Erhaltung der optimalen Wirksamkeit Anwendung finden. Besonders vorsichtige Dosierung ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Zerebralsklerose sowie bei Zustand nach Herzinfarkt oder Apoplexie geboten.

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Kardiale, hepatische und nephrogene Ödeme, Herzinsuffizienz

Anfangsdosis:
50–100 mg Chlortalidon täglich.
Maximaldosis: 200 mg Chlortalidon täglich, da höhere Dosierungen die Wirkung nicht erhöhen.

Erhaltungsdosis:
25–50 mg Chlortalidon täglich.

Hypertonie

Anfangsdosis:
12,5–50 mg Chlortalidon täglich.

Erhaltungsdosis:
12,5–25 mg Chlortalidon täglich.

Die Anfangsdosis soll individuell gesenkt werden.

Renaler Diabetes insipidus

Anfangsdosis:
2 mal 100 mg Chlortalidon täglich.

Erhaltungsdosis:
Die übliche Dosis beträgt 50 mg Chlortalidon täglich.

Ältere Patienten (über 65 Jahre) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei älteren Patienten und/oder Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin 1,1–1,8 mg/100 ml) muss die Dosierung den therapeutischen Erfordernissen und der Verträglichkeit entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Thiazid-Diuretika und Thiazid-Analoga einschließlich Chlortalidon verlieren ihre Wirksamkeit bei schwerer Niereninsuffizienz, d. h. bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder einem Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte Hygroton der Einschränkung entsprechend dosiert werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen darf Hygroton nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann es vorkommen, dass Chlortalidon praktisch nicht mehr resorbiert wird.

Kinder

Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Hygroton bei Kindern nicht angewendet werden.

Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist mit ausreichend Flüssigkeit (1 Glas Wasser) einzunehmen. Bei der Einmalgabe sollte die Einnahme morgens mit dem Frühstück erfolgen, bei zweimaliger täglicher Gabe zusätzlich zum Abendessen.

Dosissteigerungen sollten nicht vor Ablauf von 2 bis 3 Wochen erfolgen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Nach einer längeren Behandlung sollte Hygroton grundsätzlich nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Thiazide und Sulfonamidderivate (Kreuzreaktionen; Vorsicht bei Patienten mit Bronchialasthma) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anurie (Harnproduktion unter 100 ml/24 h)
- schwere Nierenfunktionsstörungen (mit stark eingeschränkter Harnproduktion; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- Glomerulonephritis
- schwere Leberfunktionsstörungen (Präcoma und Coma hepaticum)
- Hyperkalzämie
- therapieresistente Hypokaliämie oder Zustände mit erhöhten Kaliumverlusten

- schwere Hyponatriämie
- symptomatische Hyperurikämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

Hygroton darf bei Patienten mit Nierenerkrankungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin 1,1–1,8 mg/100 ml) muss die Dosierung den therapeutischen Erfordernissen und der Verträglichkeit entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) verlieren Thiazid-Diuretika und Thiazidanaloga einschließlich Chlortalidon ihre diuretische Wirkung (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte des Arzneimittels entstehen. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts des Blutes ohne Eiweißstickstoff, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden.

Bei chronischem Diuretika-Abusus kann ein Pseudo-Barter-Syndrom mit der Folge von Ödemen auftreten. Die Ödeme sind Ausdruck eines Anstiegs des Renins mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.

Der blutdrucksenkende Effekt der ACE-Hemmer wird durch Substanzen, die die Plasma-Renin-Aktivität steigern (Diuretika), verstärkt. Eine Diuretika-Therapie sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom:

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Symptome beinhalten eine akut einsetzende Verringerung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist die Arzneimiteinnahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin zählt zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelverschlussglaukom zu entwickeln.

Eingeschränkte Leberfunktion

Hygroton sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder fortschreitender Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da schon geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt durch Thiaziddiuretika, besonders bei Patienten mit Leberzirrhose, ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

Metabolische und endokrine Effekte

Patienten mit Diabetes mellitus oder Gicht müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Die Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen, so dass möglicherweise eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Substanzen erforderlich ist. Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

Unter Hygroton können Harnsäurespiegel im Blut ansteigen, jedoch sind Gichtanfälle unter einer Dauertherapie selten aufgetreten. Geringfügige und teilweise reversible Anstiege der Plasmakonzentrationen des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins oder der Triglyceride sind bei Patienten unter der Langzeittherapie mit Thiaziden und thiazidverwandten Diuretika beobachtet worden.

Störungen im Elektrolythaushalt

Unter einer Diuretikatherapie sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium) durchgeführt werden.

Die laufende Kontrolle der Serumelektrolyte ist besonders angezeigt bei älteren Patienten, Patienten mit Aszites in Folge einer Leberzirrhose und Patienten mit renal bedingten Ödemen. Unter solchen Bedingungen darf Hygroton nur unter engmaschiger Kontrolle und nur bei Patienten mit Kaliumwerten im Normbereich ohne Anzeichen von Volumenverlusten eingesetzt werden.

Thiaziddiuretika, einschließlich Chlortalidon, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnhinweise für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen.

Eine Hypokaliämie kann darüber hinaus das Herz sensibilisieren und die Empfindlichkeit auf die toxischen Effekte von Herzglykosiden steigern.

Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten ohne ausreichende orale Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden, ACTH, Herzglykosiden oder Laxanzien (siehe Abschnitt 4.5). Diese Patienten müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Wie bei allen Thiaziddiuretika ist die durch Hygroton induzierte Kaliurese dosisabhängig und ihr Ausmaß individuell verschieden. Bei einer Dosierung von 25 mg täglich beträgt der Abfall der Serum-Kalium-Konzentration im Mittel 0,5 mmol/l. In der Dauerbehandlung muss die Serum-Kalium-Konzentration initial und dann nach 3–4 Wochen bestimmt werden. Danach kann, wenn die Kaliumbilanz nicht durch zusätzliche Faktoren (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Änderung der Nierenfunktion u. a.) beeinflusst wird, die Serum-Kalium-Konzentration alle 4–6 Monate bestimmt werden.

Wenn es sich als notwendig erweist, kann Chlortalidon mit oral kaliumsubstituierenden Präparaten oder kaliumsparenden Diuretika (z. B. Triamteren) kombiniert werden. Im Falle einer Kombinationstherapie ist der Serum-Kalium-Spiegel zu überprüfen. Ist eine Hypokaliämie von klinischen Symptomen (z. B. Muskelschwäche, Parese und EKG-Veränderungen) begleitet, muss Chlortalidon abgesetzt werden.

Eine Kombination von Hygroton und Kaliumpräparaten oder kaliumsparenden Diuretika ist bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer erhalten, zu unterlassen, wenn es nicht unbedingt erforderlich ist.

Dilutions-Hyponatriämie kann bei ödematösen Patienten bei heißem Wetter auftreten. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen mild und nicht behandlungsbedürftig.

Thiazide können die Kalziumausscheidung im Urin verringern und eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums ohne bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels verursachen. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen. Dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen.

Herzinsuffizienz

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten (ausgeprägte Ödeme) kann es vorkommen, dass Chlortalidon praktisch nicht mehr resorbiert wird.

Sonstige

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten.

Besondere Hinweise

Während einer Therapie mit Hygroton sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Kalziumionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit Hygroton sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (Bananen, Gemüse, Nüsse).

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit Hygroton bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Die Therapie mit Hygroton sollte abgebrochen werden bei

- therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushalts
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden
- zentralnervösen Störungen
- Pankreatitis
- Blutbildungsveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- akuter Cholezystitis
- Auftreten einer Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit
- Serumkreatininkonzentration über 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatininchlearance unter 30 ml/min.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Hygroton kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Hygroton als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Hygroton nicht einnehmen.

Hygroton enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von Chlortalidon und den nachfolgend genannten Arzneimitteln bzw. Substanzen auftreten:

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten

Lithium

Die gleichzeitige Gabe von Hygroton und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardi- und neurotoxischen Wirkung von Lithium. Ist die Diuretikagabe dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels und eine Dosisungsanpassung erforderlich.

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich

Substanzen, die „Torsade de pointes“ auslösen können:

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol)
- Bestimmte Antipsychotika: Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (z. B. Amisulpirid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (z. B. Drospidol, Haloperidol)
- Andere: Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i. v., Halofantrin, Mizolastin,



Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i. v.

Bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel mit Hygroton besteht, insbesondere bei einer Hypokaliämie, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes. Der Kalium-Serumspiegel muss bestimmt und ggf. korrigiert werden, bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Es muss eine regelmäßige Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung erfolgen. Es sollten bevorzugt Substanzen verwendet werden, die bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie keine Torsade de pointes hervorrufen.

ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril)
Unter der Behandlung mit Hygroton besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls sowie einer Verschlechterung der Nierenfunktion.

Eine Diuretikatherapie sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure) inklusive COX-2 Inhibitoren, Salicylate

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure) inklusive COX-2 Inhibitoren sowie Salicylate können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Hygroton vermindern. Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Hygroton eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Kaliuretische Diuretika (z. B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate, stimulierende Laxanzien, Amphotericin B (parenteral)

Die gleichzeitige Anwendung von Hygroton und diesen Arzneimitteln kann zu Störungen im Elektrolythaushalt, insbesondere zu verstärkten Kaliumverlusten, führen. Dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten. Der Kaliumplasma Spiegel muss entsprechend engmaschig kontrolliert und ggf. korrigiert werden.

Andere Diuretika, andere Antihypertensiva (z. B. Beta-Rezeptorenblocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Vasodilatoren, Methyl dopa, Guanethidin), Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol

Die blutdrucksenkende Wirkung von Hygroton kann durch diese Arzneimittel oder durch Alkoholgenuss verstärkt werden.

Herzglykoside

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Therapie mit Hygroton entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der Herzglykoside entsprechend verstärkt werden.

Bei folgenden Kombinationen sind ferner Wechselwirkungen möglich

Insulin, orale Antidiabetika, harnsäuresenkende Arzneimittel, Sympathomimetika (Noradrenalin [Norepinephrin], Adrenalin, [Epinephrin])

Die Wirkung dieser Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung von Hygroton abgeschwächt werden.

Es kann sich als notwendig erweisen, die Dosierung von Insulin und oralen Antidiabetika anzupassen.

Nicht-depolarisierende (curareartige) Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarinchlorid)

Die Wirkung curareartiger Muskelrelaxanzien kann durch Hygroton verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass Hygroton vor der Anwendung curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Hygroton informiert werden.

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat)

Hygroton kann die renale Ausscheidung von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) herabsetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Colestyramin, Colestipol

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Absorption von Hygroton. Hygroton sollte deshalb mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Kalziumsalze, Vitamin D

Bei gleichzeitiger Gabe von Hygroton und Kalziumsalzen oder Vitamin D können erhöhte Kalziumspiegel im Serum infolge einer verringerten Ausscheidung auftreten.

Allopurinol

Hygroton kann die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol verstärken.

Amantadin

Hygroton kann das Risiko unerwünschter Wirkungen von Amantadin steigern.

Beta-Rezeptorenblocker, Diazoxid

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von Hygroton und Beta-Rezeptorenblockern oder Diazoxid.

Ciclosporin

Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtartigen Komplikationen erhöhen.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperidin)

Durch Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperidin) kann die Bioverfügbarkeit der Thiazididuretika erhöht sein, wahrscheinlich verursacht durch die herabgesetzte gastrointestinale Motilität und die reduzierte Magenentleerung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft darf Hygroton nicht angewendet werden. Chlortalidon kann, wie andere Diuretika, eine Verminderung der Plazentadurchblutung be-

wirken. Thiazide und Thiazidderivate gelangen auch in den fetalen Kreislauf und können Elektrolytstörungen verursachen. Über eine Thrombozytopenie beim Neugeborenen unter Thiaziden und Thiazidderivaten wurde berichtet.

Stillzeit

Die Wirksubstanz in Hygroton, Chlortalidon, geht in die Muttermilch über. Aus Sicherheitsgründen sollen stillende Mütter kein Hygroton anwenden bzw. abstillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, in Kombination mit anderen Antihypertensiva, Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes abhängig.

Bei Überdosierung kann es zu folgenden Symptomen kommen:

Schwindel- und Schwächegefühl, Übelkeit, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie und/oder Hyponatriämie). Infolge Dehydratation und Hypovolämie kann es zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrtheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen kommen.

Infolge der Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen.

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Eosinophilie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie (vorzugsweise bei höheren Dosen); Hyperurikämie, dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen; Erhöhung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel	Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie und Glukosurie; bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage kommen, ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten; Anstieg stickstoffhaltiger Stoffe (Harnstoff, Kreatinin), vor allem zu Behandlungsbeginn	Hyperkalzämie	hypochlorämische Alkalose	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel- und Schwächegefühl	Parästhesien		
Augenerkrankungen			Sehstörungen, Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit		Aderhauterguss
Herzkrankungen		Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen, Herzklopfen (Palpitationen)	kardiale Arrhythmien		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				idiosynkratische (allergisch bedingte) Lungenödeme, Atembeschwerden	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, krampfartige Beschwerden im Bauchraum, Obstipation, Diarrhö		Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		allergische Hautreaktionen wie Exanthem, Urtikaria (Nesselsucht), Pruritus (Juckreiz)	Photosensibilität, allergisch bedingte Vaskulitis		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Hypotonie der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				allergische interstitielle Nephritis	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz			

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung sofort abgesetzt werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen sollen unter intensivmedizinischen Bedingungen die

vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Eine Gifentfernung erfolgt mittels Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle, wenn der Patient bei Bewusstsein ist.

Intravenöse Flüssigkeitssubstitution und wiederholte Kontrollen des Blutdrucks, Was-



ser- und Elektrolythaushaltes und der Stoffwechselfunktionen können angezeigt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sulfonamide, rein
 ATC-Code: C03BA04
 Chlortalidon, die aktive Substanz von Hygroton, ist ein den Benzothiaziden (Thiazide) verwandtes Diuretikum mit lang anhaltender Wirksamkeit.

Chlortalidon bewirkt primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten, sekundär vergrößert es durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss.

Chlortalidon hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumreabsorption, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung. Durch Chlortalidon nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kaliumionen).

Durch hohe Chlortalidondosen kann Bicarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird. Durch Azidose oder Alkalose wird die saureuretische bzw. diuretische Wirkung des Chlortalidons nicht wesentlich beeinflusst.

Während einer Langzeittherapie mit Chlortalidon wird die Kalziumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann. Die diuretische Wirkung setzt nach 2–3 Stunden ein, erreicht ihr Maximum nach 4–24 Stunden und kann 2–3 Tage anhalten.

Die thiazidinduzierte Diurese führt initial zu einer Abnahme des Plasmavolumens, des Herzminutenvolumens und des systemischen Blutdrucks.

Bei hypertensiven Patienten hat Chlortalidon einen hypotensiven Effekt. Der antihypertensive Effekt von Chlortalidon kommt bei Therapiebeginn durch die Verminderung des Extrazellulärvolumens zustande, mit der Folge eines herabgesetzten peripheren Widerstandes. Bei längerer Behandlung normalisiert sich das Extrazellulärvolumen bei erhaltener antihypertensiver Wirksamkeit, die durch eine spätere Abnahme der Natriumkonzentration in den Gefäßwänden und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt sein könnte.

Bei Patienten mit renalem und ADH-sensiblen Diabetes insipidus wirkt Chlortalidon antidiuretisch. Der Wirkmechanismus ist noch nicht aufgeklärt.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Chlortalidon unwirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Chlortalidon wird relativ langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (t_{50} der Resorption ca. 2,6 Stunden). Die systemische Verfügbarkeit einer oralen Dosis von 50 mg Chlortalidon beträgt ca. 64 %, maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 8–12 Stunden erreicht.

Die Plasmaproteinbindung von Chlortalidon beträgt ca. 75 %, das Verteilungsvolumen beträgt 4 l/kg.

Durch die hohe Anreicherung in Erythrozyten und die Plasmaproteinbindung liegt im Blut nur ein kleiner Teil des Chlortalidons frei vor.

Etwa 70 % der Chlortalidon-Dosis werden, hauptsächlich in unveränderter Form, im Zeitraum von 120 Stunden über Urin und Fäzes ausgeschieden. Der Metabolismus und die hepatische Ausscheidung in die Galle stellt nur den kleineren Teil des Eliminationsweges dar.

Die Eliminationsgeschwindigkeit beträgt ca. 50 Stunden. Bei älteren Patienten ist die Elimination von Chlortalidon im Vergleich mit gesunden jungen Erwachsenen verlangsamt, obwohl die Absorption gleich ist.

Chlortalidon überschreitet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Symptome und Therapie einer akuten Intoxikation siehe unter Abschnitt 4.9.

Reproduktionstoxizität

Teratogenitätsstudien an Ratten und Kaninchen zeigten keine Hinweise auf ein teratogenes Potential. Für Chlortalidon liegen unzureichende Erfahrungen mit der Anwendung in der Frühschwangerschaft vor. Eine Studie mit 20 im ersten Trimenon exponierten Frauen hat Anhaltspunkte für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko ergeben.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Chlortalidon induziert in Säugerzellen *In-vitro*-Chromosomenmutationen. *In-vivo*-Experimente an Mäusen erbrachten keine derartigen Hinweise im Knochenmark und in Hepatozyten. Die Bedeutung der positiven *In-vitro*-Befunde ist nicht ausreichend geklärt. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Chlortalidon liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Carboxymethylstärke-Natrium Typ A
- Povidon K 30
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Farbstoff E 172 (Eisenoxid gelb)
- Hygroton 25 mg zusätzlich: Farbstoff E 172 (Eisenoxid rot).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung in Faltschachtel
 Packung mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Trommsdorff GmbH & Co. KG
 Trommsdorffstraße 2-6
 D-52477 Alsdorf
 Telefon: +49 2404 553-01
 Telefax: +49 2404 553-208

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Hygroton 25 mg: 7703.00.00
 Hygroton 50 mg: 7703.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Hygroton 25 mg:
 08. Mai 1990/30. September 2011
 Hygroton 50 mg:
 08. Mai 1990/30. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

09.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt