

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Neotri®

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Kombination eines mittellang wirkenden Saluretikums vom Chlorbenzolsulfonamid-Typ mit einem kaliumsparenden Aminopteridin-Diuretikum

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Filmtablette enthält
10 mg Xipamid und 30 mg Triamteren

3.3 Sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Povidon K25, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Polysorbat 80, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Macrogol 20000, Talkum, Titandioxid, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

4. Anwendungsgebiete

Arterielle Hypertonie leichten bis mittleren Schweregrades; als Basisbehandlung bei schweren Formen in Kombination mit anderen Antihypertensiva, Ödeme jeder Art im Gewebe oder in Körperhöhlen, die durch Herz-, Nieren-, Leber- oder Venenerkrankungen bedingt sein können.

5. Gegenanzeigen

- Absolute Gegenanzeigen:
Neotri darf nicht angewendet werden bei:
- Überempfindlichkeit gegenüber Triamteren, Xipamid sowie Sulfonamiden (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einem der sonstigen Bestandteile
 - Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)
 - akuter Glomerulonephritis
 - Anurie
 - schweren Leberfunktionsstörungen (Präcoma und Coma hepaticum)
 - therapieresistenter Hypokaliämie
 - Hyperkaliämie
 - Gicht
 - schwerer Hyponatriämie
 - Schwangerschaft, Stillzeit.

Relative Gegenanzeige:
Hyperurikämie.

Die Serum-Kaliumkonzentration muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wegen Hyperkaliämiegefahr besonders überwacht werden (Kreatinin-Clearance zwischen 30–60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin zwischen 1,5–1,8 mg/dl).

Bei therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushaltes sollte die Therapie mit Neotri abgebrochen werden.

6. Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: > 10 %
- Häufig: > 1 % – < 10 %
- Gelegentlich: > 0,1 % – < 1 %
- Selten: > 0,01 % – < 0,1 %
- Sehr selten: < 0,01 %, einschl. Einzelfälle

Blut und lymphatisches System:

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Vaskulitis (Beendigung der Therapie).
Bei Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. Leberzirrhose bei chronischem Alkoholabusus) sollte auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Triamteren (als schwacher Folsäureantagonist) unter diesen Bedingungen das Entstehen einer Megaloblastose begünstigen kann.

Nervensystem:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Durst, Müdigkeit, Schwitzen

Psychische Störungen:

Häufig: Antriebsarmut, Lethargie, Angst, Nervosität, Agitiertheit

Herz und Kreislauf:

Häufig: orthostatische Hypotonie, Herzklopfen

Bei hoher Dosierung ist insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen das Risiko von Thrombosen und Embolien erhöht.

Gastrointestinaltrakt:

Häufig: Oberbauchbeschwerden, krampfartige Schmerzen im Bauchraum, Diarrhö, Obstipation

Selten: hämorrhagische Pankreatitis (Beendigung der Therapie)

Leber-Galle:

Selten: akute Cholecystitis bei bestehender Cholelithiasis (Beendigung der Therapie)

Sehr selten: Ikterus

Metabolismus und Ernährungsstörungen:

Selten: Hyperlipidämie

Ein latenter Diabetes kann zum Vorschein kommen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Erhöhung der Blutzuckerwerte auftreten.

Haut und Unterhautbindegewebe:

Selten: allergische Hautreaktionen (Pruritus, Erythem, Urtikaria, chronische Photosensibilität) (Beendigung der Therapie)

Augen:

Selten: geringgradige Sehstörungen; Verstärkung einer bestehenden Myopie (Beendigung der Therapie)

Bewegungsapparat:

Häufig: Muskelspasmen und -krämpfe

Niere und Harnwege:

Sehr häufig: Hypokaliämie, die sich äußern kann in Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, EKG-Veränderungen, gesteigerter Glykosidempfindlichkeit, Herzrhythmusstörungen oder Hypotonie der Skelettmuskulatur.

Häufig: Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts wie Dehydratation, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und hypochlorämische Alkalose; Hyperkaliämie, metabolische Azidose; reversibler Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe (Harnstoff, Kreatinin), vor allem zu Behandlungsbeginn; Anstieg des Serumharnsäurespiegels und Auslösung von Gichtanfällen bei prädisponierten Patienten

Sehr selten: akute interstitielle Nephritis, Nephrolithiasis.

Allgemeine Störungen:

Selten kann Arzneimittelfieber auftreten.

Hinweis:

Bei langfristiger Anwendung von Neotri sollen initial häufige Kaliumkontrollen durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf sind auch Harnstoff, Kreatinin, Glukose, Harnsäure und Lipide zu kontrollieren.

Besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Herzglykosid-, Glukokortikoid- oder Laxantientherapie müssen Kalium, Kreatinin bzw. Glukose im Plasma häufiger kontrolliert werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder Hyperurikämie sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Die Behandlung mit Neotri bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dieses gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und beim Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die antihypertensive Wirkung von Neotri kann durch andere Diuretika, durch Antihypertensiva, Betarezeptorenblocker, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und Alkohol verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Neotri und Schleifendiuretika ist das Risiko von Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes erhöht. Entsprechende engmaschige Kontrollen sind daher erforderlich.

Wenn unter der bestehenden Behandlung mit Neotri zusätzlich ACE-Hemmer eingenommen werden, sind ein stark überschießender Blutdruckabfall sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglich, der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren.

Bei zusätzlicher Gabe von Kaliumsalzen oder anderen kaliumsparenden Arzneimitteln sowie ACE-Hemmern wird die Gefahr der Hyperkaliämie erhöht.

Die antihypertensive und diuretische Wirkung kann vermindert werden durch gleichzeitige Einnahme von Salicylaten oder anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Indometacin). Die gleichzeitige Gabe von Neotri und Indometacin kann die glomeruläre Filtrationsrate einschränken. Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung des Salicylates auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden.

Die Wirkungen von Antidiabetika, serumharnsäuresenkenden Medikamenten, Noradrenalin und Adrenalin können abgeschwächt werden.

Bei vorhandenem Kalium- und/oder Magnesiummangel, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Neotri und Arzneimitteln, die zu Kalium- und Magnesiumverlusten führen, z. B. kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxantien (chronischer Abusus), Amphotericin B, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylate, können Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzglykosiden verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Lithiumtherapie wird die kardio- und neurotoxische Wirkung des Lithiums verstärkt.

Muskelrelaxantien vom Curare-Typ können bei gleichzeitiger Gabe eine verstärkte und verlängerte Wirkung aufweisen.

Die Chinidinausscheidung kann vermindert werden.

Colestipol und Colestyramin vermindern vermutlich die Resorption von Xipamid.

8. Warnhinweise

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

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Für die Dauertherapie von Ödemen unterschiedlicher Genese beträgt die Normaldosis je nach Schweregrad der Erkrankung 1–2 Filmtabletten Neotri täglich oder jeden zweiten Tag. Wenn es erforderlich ist, kann die Dosis auf bis zu 3 Filmtabletten pro Tag kurzfristig gesteigert werden.

Bei der Dauerbehandlung des leichten bis mittelschweren Bluthochdruckes reicht in der Regel 1 Filmtablette Neotri täglich aus.

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann es vorkommen, dass die Resorption von Xipamid deutlich eingeschränkt ist.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme erfolgt am besten morgens nach dem Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit.

Die Dauer der Behandlung des venösen Ödems sollte normalerweise wenige Tage nicht überschreiten.

Während der Behandlung mit Neotri sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Bei Überdosierung können aufgrund des Xipamid-Anteils eine anhaltende Diurese, bedrohliche Störungen des Elektrolythaushaltes (insbesondere Hypokaliämie mit Herzrhythmusstörungen und Somnolenz) und ein Blutdruckabfall auftreten.

Anzeichen einer Triamteren-Überdosierung sind Schwäche, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Parästhesien, Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit, spitze hohe T-Wellen im EKG und Azidose.

b) Therapie von Intoxikationen

Kreislaufhilfe, Elektrolytsubstitution. (*Cave:* Durststillung durch elektrolytfreie Getränke.)

Bei Anzeichen einer Azidose ist es ausreichend, die Therapie umzusetzen auf ein alkalisierendes Diuretikum (Schleifendiuretikum vom Furosemid-Typ). Notfalls kann durch isotone Bikarbonatinfusion die akute Entgleisung rasch kompensiert werden.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Xipamid ist ein Diuretikum, das im frühdistalen Tubulus die Natriumchlorid-Rückresorption hemmt und primär zur Chlorurese und Natriurese, sekundär zur Vermehrung des Harnflusses durch osmotisch gebundenes Wasser führt. Durch Zunahme des Flusses im spät-distalen Tubulus kommt es zur Stimulation der Kaliumsekretion. Auch Bicarbonat, Kalzium und Magnesium werden akut vermehrt ausgeschieden.

Xipamid erreicht seinen Angriffspunkt von der peritubulären (Blut-)Seite her, der Wirkmechanismus unterscheidet sich daher trotz struktureller Verwandtschaft von dem der Thiazide. Xipamid beeinflusst weder die renale Hämodynamik noch die glomeruläre Filtrationsrate.

Das schwach diuretisch wirkende kaliumsparende Diuretikum Triamteren reduziert am distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoffionen, so dass eine verstärkte Natriurese erfolgt; die renale Ausscheidung von Kalium wird verringert. Es kommt zur Ausscheidung eines alkalischen Harnes und zu einer geringgradigen metabolischen Azidose.

Durch vermehrte Wasser- und Natriumelimination wirkt die Kombination beider Substanzen anti-ödematös. Die diuretische Wirkung tritt nach ca. 1 Stunde ein und erreicht ihr Maximum zwischen der 3. und 6. Stunde. Die Natrium- und Chlorausscheidung liegt

für 12 bis 24 Stunden über dem Basalwert, so dass kein Rebound-Effekt stattfindet.

Der antihypertensive Effekt von Neotri (ca. 16/13 % syst./diast. bei durchschnittlich 1 Filmtablette Neotri pro Tag) kommt bei Therapiebeginn durch die Erniedrigung des Extrazellulärvolumens zustande, mit der Folge eines herabgesetzten peripheren Widerstandes. Bei längerer Anwendung normalisiert sich das Extrazellulärvolumen bei erhaltener antihypertensiver Wirkung, die durch eine Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt sein könnte. Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird nach 2 bis 3 Wochen erreicht.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass die toxische Dosis der Kombination Xipamid/Triamteren im Verhältnis 1 : 3 um ein Vielfaches über der pharmakologisch wirksamen Dosis liegt. Der Quotient aus tierexperimentell toxischer und humantherapeutischer Dosis (Anwendungsbreite) schwankte je nach Tierart, Applikationsdauer und toxikologischer Fragestellung zwischen 4 und 3478.

Niedrigste wirksame Dosis: 0,1–1 mg/kg KG p.o.

LD₅₀ (NMRI-Maus): 820 (männl.) bzw. 920 (weibl.) mg/kg KG p.o.

LD₅₀ (Sprague Dawley-Ratte): > 8000 mg/kg KG p.o.

Niedrigste toxische Dosis bei einmaliger Verabreichung (Maus, Ratte und Hund): 63–4640 mg/kg KG p.o.

Niedrigste toxische Dosis bei wiederholter Verabreichung (Ratte und Hund): ca. 20 mg/kg KG p.o.

Das Vergiftungsbild war geprägt durch Sedierung, Ataxie, Salivation sowie verminderte Futteraufnahme und gehemmte Körpergewichtsentwicklung.

Bei wiederholter Verabreichung zeigten sich insbesondere eine Steigerung der Aktivität von GPT und AP im Serum sowie im Bromsulfalein-Test eine deutlich erhöhte Retention.

Histologisch wurden vornehmlich entzündliche oder degenerative Nierenschädigungen und auch Einzelzellnekrosen in der Leber gesehen.

Eine Schädigung von Elterntieren und Nachkommenschaft trat in den Reproduktionsstudien erst in Dosierungen auf, die deutlich oberhalb der humantherapeutischen Dosis lagen. Eine Schädigung der Jungtiere wurde zudem erst im muttertoxischen Bereich festgestellt.

13.3 Pharmakokinetik

Etwa 1 h nach Applikation sind die maximalen Plasmakonzentrationen von Xipamid erreicht. Die Proteinbindung beträgt 99 %. Nach einmaliger Gabe liegt die Eliminationshalbwertszeit bei ca. 7 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit klinisch nicht relevant auf 9 Stunden verlängert, bei Leberzirrhose bleibt sie trotz erhöhter Xipamid-Plasmaspiegel unverändert.

Die renale Ausscheidung der unveränderten Substanz beträgt 30–40 %. Die extrarenale Elimination (insgesamt ca. $\frac{2}{3}$ des nativen Xipamids) erfolgt zur Hälfte als Glukuronidierung. Der so entstehende inaktive Metabolit wird über die Niere ausgeschieden, der Rest über den Darm.

Plasmaspitzenwerte von Triamteren und seinem wirksamen Metaboliten, dem OH-Triamteren-Schwefelsäureester, werden 2 Stunden p. appl. beobachtet. Die Plasma-halbwertszeit beträgt 4–7 Stunden. Triamteren wird zu einem geringen Teil unverändert renal und biliär eliminiert; sein Hauptmetabolit wird zum größten Teil renal und zu einem geringen Teil biliär ausgeschieden. In Kombination war keine wechselseitige Beeinflussung der Kombinationspartner festzustellen. Die Eliminationshalbwertszeiten eines 2-Kompartimentmodells ergaben für die beiden Komponenten Xipamid und Triamteren Werte in der gleichen Größenordnung.

13.4 Bioverfügbarkeit

Die orale Resorption von Xipamid erfolgt vollständig. Die absolute Bioverfügbarkeit von Xipamid beträgt 73 %.

Bei Triamteren schwanken die Literaturangaben zwischen 30 und 74 %.

14. Sonstige Hinweise

keine

15. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Neotri

N 1 30 Filmtabletten

N 2 50 Filmtabletten

N 3 100 Filmtabletten

Klinikpackung mit 400 (20 × 20) Filmtabletten

18. Stand der Information

August 2007

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

mibe Vertriebsgesellschaft mbH
 Otto-Schott-Straße 15
 07745 Jena
 Tel.: 03641/648 0
 Fax: 03641/648 180

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin