

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dociteren® 80 mg/25 mg/12,5 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält:  
 80 mg Propranololhydrochlorid  
 25 mg Triamteren  
 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil:  
 79 mg Lactose-Monohydrat/Tablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette  
 Mattgelbe, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann halbiert werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie aller Schweregrade. Das Kombinationsarzneimittel Dociteren wird empfohlen, wenn der Blutdruck mit einer der Einzelkomponenten alleine nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung ist individuell einzustellen. Die empfohlene Dosierung ist 2-mal täglich eine Tablette. Die Tabletten werden morgens und am späten Nachmittag eingenommen.

Bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen sollte die Dosis verringert werden.

Es wird empfohlen, Dociteren unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach dem Essen einzunehmen. Zur Überwachung der Therapie empfiehlt sich generell eine Pulskontrolle: Der Puls sollte in Ruhe nicht unter 45 Schläge pro Minute abfallen. Besteht neben dem Hochdruck eine Erkrankung der Herzkranzgefäße, sollte Dociteren wegen der möglichen Gefahr einer akuten Verschlechterung der Angina pectoris nicht plötzlich abgesetzt werden.

Die Behandlung mit Dociteren ist in der Regel eine Langzeittherapie. Eine Unterbrechung oder Änderung der Therapie darf nur auf ärztliche Anordnung hin erfolgen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Propranolol, oder anderen Betarezeptorenblockern sowie gegen Triamteren, Hydrochlorothiazid oder Sulfonamiden (mögliche Kreuzreaktionen beachten)
- manifeste Herzinsuffizienz
- Schock
- AV-Block II. oder III. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialer Block
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn)
- Hypotonie
- Azidose
- bronchiale Hyperreagibilität

- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter Harnproduktion; Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- Anurie
- Praecoma und Coma hepaticum
- Hyperkaliämie
- therapieresistente Hypokaliämie
- Hypercalcämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Dociteren behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin). Verapamil i.v. erst 48 Stunden nach dem Absetzen von Dociteren verabreichen.

Da keine Erfahrungen mit der Anwendung bei Kindern vorliegen, darf Dociteren bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei

- AV-Block I. Grades
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- längerem strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarktumor); Dociteren erst nach vorheriger Alpha-Blockade verabreichen
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Niereninsuffizienz bei einem Serum-Kreatinin zwischen 1,5 mg/100 ml und 1,8 mg/100 ml bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance [30–60 ml/min]).

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Betarezeptorenblockern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht: überschießende Reaktion) geboten.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollte das Absetzen der Therapie ausschleichend erfolgen, um eine Verschlechterung des Krankheitsbildes zu vermeiden.

In der Literatur sind Einzelfälle beschrieben, in denen es bei niereninsuffizienten Patienten zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion unter Propranolol gekommen ist. Bei leberinsuffizienten Patienten kommt es, in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leber-

funktionseinschränkung, zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit von Propranolol.

Da unter der Therapie mit anderen Betarezeptorenblockern schwere Leberschäden beobachtet wurden, sollten die Leberwerte regelmäßig überprüft werden.

#### Notwendige Überwachungsmaßnahmen

Die Serum-Kaliumkonzentration muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wegen Hyperkaliämiegefahr besonders überwacht werden (Kreatinin-Clearance zwischen 30–60 ml/min und/oder Serumkreatinin zwischen 1,5 und 1,8 mg/100 ml). Dasselbe gilt für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Diabetes mellitus.

Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (z.B. bei Leberzirrhose bei chronischem Alkoholabusus, Gravidität mit Mangelernährung) sollte auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Triamteren (als schwacher Folsäureantagonist) unter diesen Bedingungen das Entstehen einer Megaloblastose begünstigen kann. Gegebenenfalls kann die Therapie unter Gabe von Folsäure fortgeführt werden.

Bei langfristiger Anwendung von Hydrochlorothiazid sollen initial häufige Kaliumkontrollen durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf sind die harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen und das Kreatinin zu kontrollieren.

Besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Herzglykosid-, Glucocorticoid- oder Laxanzientherapie sowie bei geriatrischen Patienten sind Kalium, Kreatinin bzw. Glucose im Plasma häufiger zu kontrollieren.

Einer engmaschigen Überwachung der Elektrolyte und des Kreatinins bedürfen auch Patienten mit primär verändertem Elektrolyt- und Wasserhaushalt.

Während der Therapie mit hydrochlorothiazidhaltigen Präparaten sollte auf ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.

#### Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

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

#### Hinweis

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Dociteren und Calciumantagonisten

vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika, da es infolge der additiven Wirkung auf den Sinus- und AV-Knoten zu verstärktem Blutdruckabfall (Hypotension), stark verminderter Herzfrequenz (Bradykardie) oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Während der Behandlung mit Dociteren sollte die intravenöse Verabreichung unterbleiben (Ausnahme: Intensivmedizin). Verapamil darf erst 48 Stunden nach Absetzen von Dociteren intravenös verabreicht werden.

Unter Behandlung mit Dociteren und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen der Propranolol-Komponente in Dociteren und Narkotika bzw. Antiarrhythmika können sich addieren.

Die negativ chronotrope und dromotrope Wirkung von Propranolol können bei gleichzeitiger Anwendung von Reserpin, Alpha-Methyldopa, Guanfacin, Herzglykosiden und/oder Clonidin verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Dociteren und Adrenalin, Noradrenalin oder MAO-Hemmstoffen sowie nach abrupter Beendigung einer Clonidin-Gabe kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin soll erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Dociteren beendet wurde. Die Behandlung mit Dociteren soll erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin begonnen werden.

Bei Dociteren-Behandlung und zusätzlicher Gabe von ACE-Hemmern sind ein stark überschießender Blutdruckabfall sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglich; eine Diuretikabehandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Salicylsäurederivate und nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Diclofenac) vermindern die antihypertensive und diuretische Wirkung von Dociteren. Bei Patienten, die unter Dociteren-Behandlung eine Hypovolämie entwickeln, kann es zu akutem Nierenversagen kommen.

Hochdosiertes Salicylat in Kombination mit Dociteren kann die toxische ZNS-Wirkung des Salicylats verstärken.

Bei zusätzlicher Gabe von Indometacin, ACE-Hemmern, anderen kaliumparenden Arzneimitteln oder Kaliumsalzen erhöht sich die Gefahr des Auftretens einer Hyperkaliämie.

Durch die unterschiedliche Wirkung der Einzelsubstanzen kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika sowohl verstärkt (Propranolol) als auch vermindert (Hydrochlorothiazid) werden. Die Zeichen einer Hypoglykämie, besonders der schnelle Puls (Tachykardie), können maskiert oder abgemildert werden; daher sind regelmäßige Zuckerkontrollen erforderlich.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Dociteren-Behandlung entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypo-

magnesiämie die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

Bei Diuretika-induzierter Hypokaliämie kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalis oder Catecholaminen zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarktoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Dociteren und kaliuretischen Diuretika, Corticosteroiden, Laxanzien (chron. Abusus), Amphotericin B, Carbenoxolon, Penicillin G, ACTH sowie Salicylaten kann es zu verstärkten Kaliumverlusten kommen.

Bei gleichzeitiger Lithium-Therapie wird die kardio- und neurotoxische Wirkung aufgrund einer verminderten Ausscheidung des Lithiums verstärkt.

Infolge der additiven negativ-inotropen Wirkung von Anästhetika und Propranolol und der Verstärkung des muskelrelaxierenden Effektes von Curare-ähnlichen Arzneimitteln durch Thiazide sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Dociteren informiert werden.

Die Wirksamkeit von serumharnsäure senkenden Medikamenten, Noradrenalin und Adrenalin kann abgeschwächt werden.

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch Colestipol und Cholestyramin vermindert.

Gleichzeitige Gabe von Dociteren und Chinidin führt zu einer Verminderung der Chindinausscheidung.

Die Wirkung von Propranolol kann durch Cimetidin-haltige Arzneimittel verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolyisen durch Bildung von Antikörpern gegen den Hydrochlorothiazid-Anteil von Dociteren beschrieben worden.

Aus pharmakokinetischen Studien geht hervor, dass es zwischen Propranolol und Chinidin bzw. Propafenon, Rifampicin, Theophyllin, Warfarin, Thioridazin sowie Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp wie Nifedipin, Nisoldipin, Nicardipin, Isradipin und Lacidipin zu Wechselwirkungen kommen kann, da Leberenzymssysteme, die Propranolol und diese Wirkstoffe metabolisieren, beeinflusst werden können.

Die Konzentrationen von Propranolol und diesen Wirkstoffen im Blut können verändert werden, so dass gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe auch Wechselwirkungen mit Calciumantagonisten vom Nifedipintyp).

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Ausreichende Studien zur Anwendung von Propranololhydrochlorid bei schwangeren Frauen liegen nicht vor.

Propranolol passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut wirksame Konzentrationen.

Triamteren ist plazentagängig. Hinweise für eine teratogene Wirkung liegen jedoch nicht vor.

Erhöhte Harnsäure- und Kreatininkonzentrationen sind in der Amnionflüssigkeit nachweisbar. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Feten sowie eine verminderte Plazentadurchblutung sind möglich. Bei Exposition in der 2. Hälfte der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen eine Thrombozytopenie durch Thiazide ausgelöst werden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Propranolol akkumuliert in der Muttermilch und erreicht dort wirksame Konzentrationen. Hydrochlorothiazid und Triamteren treten in die Muttermilch über. Hydrochlorothiazid hemmt die Laktation.

Daher dürfen stillende Mütter nicht mit Dociteren behandelt werden bzw. sollten abstillen.

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

Die Therapie mit Dociteren bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit 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 oder bei Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 – < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 – < 1/100)
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

Dociteren enthält die Wirkstoffe Propranolol, Hydrochlorothiazid und das kaliumsparende Triamteren. Die Kombination von Hydrochlorothiazid und Triamteren reduziert die Gefahr des Auftretens zu hoher oder zu niedriger Kaliumspiegel im Blut, zu hoher Magnesiumspiegel im Urin sowie einer gesteigerten Digitalisglykosidempfindlichkeit und von Herzrhythmusstörungen. Anzeichen eines Kaliummangels sind Übelkeit, Erbrechen, Teilnahmslosigkeit, Erschlaffung der Muskulatur, Verstopfung bis hin zur Darmlähmung und EKG-Veränderungen. Zu hohe Magnesiumspiegel im Urin äußern sich nur selten in einem Magnesiummangel, da Magnesium aus dem Knochen freigesetzt wird.

Sehr häufig: dosis- und altersabhängige Wasser- und Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie und Hypochlorämie sowie Hypercalcämie, damit verbunden Allgemeinsymptome wie Mundtrockenheit, Durst, Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen.

Häufig: Erhöhung der harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen (Azotämie); Ausbildung von Harnsteinen; metabolische Azidose.

Gelegentlich: Konvulsionen; Verwirrheitszustände; Kreislaufkollaps; akutes Nierenversagen; Thrombosen und Embolien (infolge zu starker Dehydratation und Hypovolämie); Thrombozytopenie; Purpura.

Sehr selten: megaloblastäre, aplastische und hämolytische Anämie; Leukopenie; Agranulozytose.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: allergische Hauterscheinungen wie Pruritus, Hautrötung, Hautausschlag, Urtikaria, kutaner Lupus erythematodes.

Gelegentlich: chronische Photosensibilität; Arzneimittelfieber; Vaskulitis; Ikterus.

Sehr selten: anaphylaktoide Reaktionen; Verschlimmerung eines akuten Nierenversagens sowie abakterielle interstitielle Nephritiden mit konsekutivem akutem Nierenversagen; plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik; Verstärkung allergischer Reaktionen, die auf übliche Adrenalindosen nicht ansprechen.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: – Hyperglykämie und Glukosurie, und zwar sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus bzw. mit Kaliummangel.

– Ein latenter oder manifester Diabetes oder eine latente oder manifeste Gicht kann sich bei Dauerbehandlung verschlechtern. Es empfiehlt sich daher, bei längerfristiger Anwendung die Blutzucker- und Harnsäurewerte sowie die Serumelektrolyte (vor allem Kalium wegen der Möglichkeit des Auftretens einer Hypo- bzw. Hyperkaliämie) zu kontrollieren.

– Erhöhung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel im Serum.

– eine in der Regel asymptomatische Hyperurikämie, die jedoch bei prädisponierten Patienten Gichtanfälle auslösen kann.

Häufig: Haarausfall; Hyperamylasämien; Pankreatitiden; akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis.

Gelegentlich: Auftreten einer nicht bekannten Zuckerkrankheit oder Verschlechterung einer bereits bestehenden; Zeichen des absinkenden Blutzuckers (z. B. schnelle Herzschlagfolge) können verschleiert werden.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Müdigkeit; Schwindel; Benommenheit; Kopfschmerzen; Parästhesien und Kältegefühl an den Gliedmaßen; Muskelverspannungen; Herzklopfen; Nervosität.

Gelegentlich: Schlafstörungen.

Selten: depressive Verstimmungen; Alpträume; Halluzinationen; ein der Myasthenia gravis ähnliches Krankheitsbild.

Sehr selten: Verstärkung einer bestehenden Myasthenia gravis.

#### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Einschränkung des Tränenflusses (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten); Konjunktivitis.

Sehr selten: Sehstörungen; Keratokonjunktivitis.

#### Herzkrankungen

Gelegentlich: Verstärkung einer Herzinsuffizienz; Bradykardie; AV-Überleitungsstörungen; unerwünschter Blutdruckabfall.

Sehr selten: Verstärkung von Angina-pectoris-Anfällen.

#### Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen (z. B. Claudicatio intermittens, Raynaud'sche Krankheit).

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: obstruktive Ventilationsstörungen.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall).

Gelegentlich: Mundtrockenheit; Völlegefühl.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: allergische Hautreaktionen (siehe auch „Erkrankungen des Immunsystems“).

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Entstehen von Nierensteinen (Bei den meisten Patienten fanden sich jedoch Hinweise auf früher schon aufgetretene Oxalat- oder Uratsteine, die nicht im Zusammenhang mit einer Dociteren-Einnahme standen.)

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Potenzstörungen.

#### Untersuchungen

Sehr selten: Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum.

#### Besondere Hinweise

Arzneimittel, die Betarezeptorenblocker enthalten (z. B. Dociteren), können in Einzelfällen eine Psoriasis vulgaris auslösen, die Symptome dieser Krankheit verschlechtern oder zu psoriasisformen Hautausschlägen führen.

Bei Einnahme auf nüchternen Magen können Übelkeit und Erbrechen, evtl. auch Diarrhoe auftreten. Diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel vermeiden, wenn Dociteren nach dem Essen eingenommen wird.

## 4.9 Überdosierung

#### Symptome einer Überdosierung

Zeichen einer Überdosierung der Betablocker-Komponente sind Bradykardie und Hypotonie; eine vorbestehende Herzinsuffizienz kann dekompensieren, bei Asthmatikern ist eine Erhöhung des Atemwegwiderstandes möglich.

Bei ersten Anzeichen einer Überdosierung der Diuretika-Komponenten (Blutdruckabfall, Schwäche, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Parästhesien, Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit, EKG-Veränderungen im Sinne von Hyper- oder Hypokaliämie) ist die Therapie mit Dociteren abzusetzen.

Eine Dociteren-Therapie sollte abgebrochen werden bei einem Kreatininspiegel über 1,8 mg/100 ml bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, einer therapieresistenten Entgleisung des Elektrolythaushaltes, orthostatischen Beschwerden, Überempfindlichkeitsreaktionen, starken gastrointestinalen Beschwerden, zentralnervösen Störungen, Pankreatitis, Blutbildveränderungen, akuter Cholezystitis, Vaskulitis und Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit.

Bei Anzeichen einer Azidose ist es ausreichend, die Therapie auf ein alkalisierendes Diuretikum (Schleifendiuretikum vom Furosemidtyp) umzustellen. Notfalls kann durch

isotone Bicarbonatinfusion die akute Entgleisung rasch kompensiert werden.

#### Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Magenentleerung, Gabe von Aktivkohle, Elektrolytausgleich und Flüssigkeitszufuhr zur Verhinderung einer Triamterenakristallisation in der Niere.

Als Antidot gegen die Betablocker-Komponente können folgende Substanzen allein oder nacheinander verabreicht werden:

- Atropin i.v. 0,5–2 mg als Bolus
- Glucagon i.v. initial 1–5 (10) mg, anschließend 2–2,5 mg/h als Dauerinfusion wird zunehmend bei vorwiegend kardialen Symptomen empfohlen
- Sympatomimetika in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Adrenalin

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bronchospasmen können in der Regel durch Beta-2-Sympathomimetika wie Salbutamol zum Inhalieren (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) behoben werden. Zur Aufhebung der durch Propranolol herbeigeführten Betablockade können hohe Dosen erforderlich sein, die entsprechend ihrer Wirkung titriert werden sollten. Auch Aminophyllin i.v., Ipratropiumbromid als Inhalationsnebel oder Glucagon (1–2 mg i.v.) können gegeben werden. In schweren Fällen können Sauerstoffbehandlung oder künstliche Beatmung erforderlich sein.

Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Ein spezifisches Antidot gegen die Diuretika-Komponenten ist nicht bekannt.

- bei Hypotonie/Hypovolämie: Volumensubstitution, Dopamin
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie; bei allergischem Schockgeschehen sind zusätzlich Glucocorticoidgaben angezeigt
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution bzw. bei gleichzeitiger metabolischer Azidose Substitution mit Kaliumhydrogencarbonat
- bei Hyperkaliämie: weitere Kaliumzufuhr unterbinden; Glucose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat); Ionenaustauscher oral oder rektal; Häm- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz
- bei Azidose: Hydrogencarbonatlösungs-Infusion
- bei allergischen Reaktionen: je nach Art und Ausprägung kann eine Volumensubstitution mit Glucocorticoidgabe notwendig sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika (Kombination aus Betarezeptorenblocker, Diuretikum und kaliumsparendem Diuretikum)

ATC-Code: C07DA05

#### Propranolol

Propranolol ist ein lipophiler Betarezeptorenblocker mit etwa gleichstarker Hemmwirkung auf Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren. Propranolol wirkt membranstabilisierend ohne intrinsische sympatomimetische Aktivität (ISA), senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikustonus die Frequenz und Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität und kann durch Hemmung von Beta-2-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

#### Triamteren

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Triamteren reduziert am spätdistalen Teil des Tubulus 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 Harns und zu einer geringgradigen metabolischen Azidose.

Durch vermehrte Wasser- und Natriumelimination wirkt Triamteren schwach antiödematös. Die blutdrucksenkende Wirkung von Triamteren beruht vermutlich initial auf einer Verminderung des Extrazellulärvolumens und später auf einer Senkung der Natriumkonzentration in den Gefäßwänden. Die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur für sympathische Erregung ist vermindert.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazid. Thiazide wirken (wie auch Triamteren) direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen NaCl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Calcium vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Bicarbonatausscheidung, und die Chloridausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln. Wie andere organische Säuren wird Hydrochlorothiazid aktiv im proximalen Tubulus sezerniert.

Durch metabolische Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Als Mechanismus der antihypertensiven Wirkung werden ein veränderter Natriumgehalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin und Angiotensin II diskutiert.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Bei Patienten mit renalem und ADH-sensiblen Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften und Bioverfügbarkeit

#### Propranolol

Propranolol wird zu mehr als 90 % aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und beim ersten Durchgang durch die Leber zu etwa 70 % metabolisiert, so dass seine absolute Bioverfügbarkeit bei ca. 30 % liegt. Das Ausmaß des First-pass-Effektes weist eine hohe individuelle Variabilität auf, so dass die Plasmaspiegel im Verhältnis von 1:20 schwanken können. Nach chronischer Gabe wird Propranolol nahezu vollständig metabolisiert, wobei bis zu 18 verschiedene Metaboliten identifiziert werden konnten. Das 4-Hydroxy-Derivat besitzt eine schwache betasympatholytische Wirkung. Das Verteilungsvolumen von Propranolol beträgt 3,6 l/kg, die Plasmaeiweißbindung 93 %. Die Elimination von Propranolol erfolgt – bezogen auf die oral applizierte Form – zu mehr als 90 % in Form der Metaboliten und zu weniger als 1 % in Form von unveränderter Substanz. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3 bis 4 Stunden. Die Gesamtkörper-Clearance liegt mit 1000 ml/min in der Größenordnung des Blutflusses durch die Leber. Dies deutet auf die vorwiegend hepatische Elimination hin.

Bei Lebererkrankung ist infolge einer geringeren Metabolisierungskapazität der Leberenzyme sowie einer Abnahme der Leberdurchblutung mit einer höheren systemischen Bioverfügbarkeit, einer Zunahme des Verteilungsvolumens und der Plasmahalbwertszeiten sowie einer Abnahme der Gesamtkörper-Clearance zu rechnen. Demnach muss in diesem Fall die Dosis reduziert werden.

#### Triamteren

Nach oraler Gabe wird Triamteren schnell enteral resorbiert. Die Zeit bis zum Erreichen der höchsten Plasmakonzentration beträgt 1,5–3 h. Es erfolgt eine weitgehend vollständige Metabolisierung zu zwei aktiven Metaboliten, wobei primär am aromatischen Kern in p-Stellung hydroxyliert wird. Es entsteht p-Hydroxytriamteren. Daraus erfolgt fast vollständig in einem 2. Schritt die Bildung des Hauptmetaboliten p-Hydroxytriamterensulfatester, der bereits wenige Minuten nach oraler Applikation im Plasma von Probanden nachgewiesen werden kann, und zwar in 10-fach höherer Konzentration als natives Triamteren.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4–7 Stunden. Die Elimination von Triamteren und seinen Metaboliten erfolgt renal durch Filtration und tubuläre Ausscheidung; biliäre Ausscheidung findet nur in geringem Umfang statt. Die Bioverfügbarkeit von Triamteren liegt zwischen 30 und 70 %, die Eiweißbindung zwischen 43 und 53 %.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60–75 % resorbiert. Nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. werden Plasmaspitzenkonzentrationen von 142 ng/ml nach 2–5 Stunden erreicht, nach 50 mg Hydrochlorothiazid p.o. 260 ng/ml nach 2–4 Stunden. Hydrochlorothiazid wird zu 65 % an Plasmaeiweiß gebunden. Die veränderte Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaxi-

mum nach 3–6 Stunden und hält 6–12 Stunden an. Bei antihypertensiver Anwendung tritt eine Wirkung erst nach 3–4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (>95 %). Nach oraler Einzeldosis werden 50–70 % der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–8 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz tritt eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der Halbwertszeit ein. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltraten (<10 ml/min GFR) konnten nur noch 10 % der verabreichten Dosis im Urin nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen weisen auf kompensatorische extrarenale Eliminationswege hin (Galle).

Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid; Untersuchungen zur Kinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dociteren

Akute Toxizität (LD<sub>50</sub>):

Spezies	oral
Maus	910 mg/kg
Ratte	1310 mg/kg
Hund	790 mg/kg

Die Prüfung an männlichen und weiblichen Tieren ergab für den Hund keinen Unterschied, bei weiblichen Ratten und Mäusen lag der LD<sub>50</sub>-Wert geringfügig höher.

Chronische Toxizität:

Die Prüfung der chronischen Toxizität erstreckte sich über 3 Monate und wurde an der Ratte und am Hund durchgeführt. Dabei ergaben sich selbst bei Verabreichung letaler Dosen keine substanzspezifischen organischen Veränderungen. Einzig eine Erhöhung des Harnsäurespiegels wurde beobachtet.

Reproduktionstoxizität:

Die Prüfung an Ratten und Kaninchen zeigte, dass Dociteren keine teratogene Wirkung besitzt.

Triamteren

Akute Toxizität:

Die akute Toxizität von Triamteren wurde bei Ratten und Mäusen untersucht. Nach oraler Gabe betrug die LD<sub>50</sub> bei der Maus 285 mg/kg KG. Bei i.v. Verabreichung an Mäusen wurden LD<sub>50</sub>-Werte von 41 mg/kg KG (nach 24 h) bzw. 34 mg/kg KG (nach 14 Tagen) gefunden. Für Ratten wurde nach i.v. Gabe ein LD<sub>50</sub>-Wert von 40 mg/kg KG ermittelt.

Reproduktionstoxizität:

Mit Triamteren an Ratten und Kaninchen durchgeführte Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf embryotoxische Wirkungen oder teratogene Schäden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

Untersuchungen zur Mutagenität (Ames-Test, Chromosomenaberration und Schwesterchromatidaustausch) ergaben keine gültigen Anhaltspunkte für ein mutagenes Risiko.

Aufgrund der fehlenden mutagenen Eigenschaften wurden bisher keine Untersuchungen zur Kanzerogenität durchgeführt.

Hydrochlorothiazid

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Die LD<sub>50</sub>-Werte lagen nach oraler Applikation bei Mäusen oberhalb von 15,9 g/kg, bei Ratten oberhalb von 2,75 g/kg und bei Hunden oberhalb von 2 g/kg KG.

Chronische Toxizität:

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität von Hydrochlorothiazid an Ratten und Hunden zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Reproduktionstoxizität:

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Zur teratogenen Wirkung beim Menschen siehe Abschnitt 4.6.

Mutagenes und tumorerzeugendes

Potenzial:

In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Hydrochlorothiazid.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, pflanzlich (Ph.Eur.), Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung in Faltschachtel

Packungen mit 100 Tabletten N 3

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

**mibe GmbH** Arzneimittel  
 Münchener Straße 15  
 06796 Brehna

Telefon: 034954/247-0  
 Telefax: 034954/247-100

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

541.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.04.1979/11.07.2006

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2009

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin