



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Amiloretik®, 5 mg/50 mg Tabletten

Wirkstoffe: Amiloridhydrochlorid/Hydrochlorothiazid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5,68 mg Amiloridhydrochlorid 2 H₂O (entsprechend 5 mg Amiloridhydrochlorid) und 50 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil: 71,33 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer bis gelblicher, runder, beidseitig gewölbter Tabletten mit einseitiger Kreuzbruchkerbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kardiale und hepatische Ödeme

Das Kombinationspräparat Amiloretik wird nur bei Patienten empfohlen, bei denen eine Verminderung von Kaliumverlusten angezeigt ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden.

Es gelten folgende Richtdosen:

Erwachsene

Kardiale und hepatische Ödeme

Zu Behandlungsbeginn 1-mal täglich ½–1 Tablette Amiloretik (entsprechend 2,5 mg Amiloridhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid bis 5 mg Amiloridhydrochlorid und 50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Falls erforderlich, kann die Dosis auf maximal 2 Tabletten Amiloretik täglich (entsprechend 10 mg Amiloridhydrochlorid und 100 mg Hydrochlorothiazid) erhöht werden.

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sollte Amiloretik der Einschränkung entsprechend dosiert werden.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten (Patienten mit ausgeprägter Was-

sereinlagerung infolge Herzmuskelschwäche) kann die Resorption von Amiloretik deutlich eingeschränkt sein.

Kinder und Jugendliche

Amiloretik wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einzunehmen. Die Einnahme erfolgt bei Einmalgabe morgens. Bei höheren Dosierungen kann die Einnahme auch in Einzeldosen über den Tag verteilt werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und sollte auf einen möglichst kurzen Zeitraum begrenzt werden.

Nach Langzeitbehandlung sollte Amiloretik ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Amiloretik darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Amiloridhydrochlorid und Hydrochlorothiazid, andere Thiazide, gegen Sulfonamide (Kreuzreaktion) oder einen der sonstigen Bestandteile von Amiloretik
- schweren Nierenfunktionsstörungen (akutes Nierenversagen oder Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/dl)
- akuter Glomerulonephritis
- diabetischer Nephropathie
- Coma und Praecoma hepaticum
- Hyperkaliämie
- Hypokaliämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Hyperkalzämie
- Hyponatriämie
- Gicht.
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Hypotonie
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- koronarer Herzkrankheit
- Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers ist erforderlich)

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min und/oder Serumkreatinin zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl)
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Prädisposition für eine respiratorische oder metabolische Azidose.

Bei einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/dl) ist Amiloretik nicht nur unwirksam, sondern sogar schädlich, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird.

Bei der gleichzeitigen Behandlung von Amiloretik mit anderen kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren), kaliumhaltigen Präparaten oder ACE-Hemmern besteht eine erhöhte Gefahr für das Auftreten einer Hyperkaliämie. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Amiloretik wird daher nicht empfohlen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Serumkreatininwerten zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance zwischen 60 ml/min und 30 ml/min sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen können, sollte die Behandlung mit Amiloretik nur unter häufiger Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen.

Bei Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers erfolgen.

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

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann die Resorption von Amiloretik deutlich eingeschränkt sein (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sollte Amiloretik der Einschränkung entsprechend dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Während der Therapie mit Amiloretik sollten in regelmäßigen Abständen die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium), die harn-



pflichtigen Substanzen (Serumkreatinin und Harnstoff), die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride) sowie der Blutzucker, gegebenenfalls auch die Serumharnsäure und die Transaminasen kontrolliert werden.

Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen sollten außerdem die Thrombozyten sowie das Blutbild und Differentialblutbild bestimmt werden.

Amiloretik muss vor einer Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens 3 Tage vor Durchführung eines Glucose-toleranztests abgesetzt werden.

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust sollte unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Hinweise

Die Therapie sollte abgebrochen werden, sobald eine der oben genannten Gegenanzeigen bzw. eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- therapieresistente Stoffwechselentgleisung
- ausgeprägte orthostatische Regulationsstörungen
- ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden
- ausgeprägte zentralnervöse Störungen
- Pankreatitis
- akute Cholezystitis
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- Auftreten einer Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Hydrochlorothiazid unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Über die Sicherheit der Anwendung von Amiloretik bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von der Behandlung mit Amiloretik auszuschließen.

Die Anwendung von Amiloretik kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Amiloretik zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amiloretik kann durch andere Diuretika, blutdrucksenkende Arzneimittel (z. B. Beta-Rezeptorenblocker), Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren sowie durch Alkohol verstärkt werden.

Unter der Behandlung mit Amiloretik besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretika-Behandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), Salicylate sowie Phenytoin können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Amiloretik vermindern.

Bei der gleichzeitigen Therapie mit hochdosierten Salicylaten kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem durch Amiloretik verstärkt werden.

Bei Patienten, die unter der Therapie mit Amiloretik eine Hypovolämie oder eine Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiloretik und nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin), ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Ciclosporin, Tacrolimus, anderen kaliumsparenden Arzneimitteln (z. B. Triamteren, Spironolacton) oder Kaliumsalzen und kaliumreichen Nahrungsmitteln kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen und ist daher zu vermeiden.

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie pressorischen Aminin

(z. B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Amiloretik abgeschwächt sein.

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

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Behandlung mit Amiloretik entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist. Dadurch können Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden. Durch den Wirkstoff Amiloridhydrochlorid kann die Wirkung von herzwirksamen Glykosiden jedoch auch herabgesetzt werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen (Kammerarrhythmien inklusive Torsades de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalles verursachen können (z. B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III) beim Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiloretik und kaliuretischen Diuretika (z. B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylaten oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

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

Die gleichzeitige Gabe von Amiloretik und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithiumsalzen behandelt werden, den Lithiumspiegel sorgfältig zu überwachen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiloretik und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ kann durch Amiloretik verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass Amiloretik vor der Anwendung peripherer curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Amiloretik informiert werden.



Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Resorption des Hydrochlorothiazid-Anteils von Amiloretik.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyl-dopa sind in Einzelfällen Hämolysen durch die Bildung von Antikörpern gegen den Hydrochlorothiazid-Anteil von Amiloretik beschrieben worden.

Die gleichzeitige Gabe von Amiloretik und Chinidin kann zu einer Verminderung der Chinidin-Ausscheidung führen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Amiloridhydrochlorid

Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung von Amiloridhydrochlorid in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Eine Anwendung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

Hydrochlorothiazid

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

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. Aufgrund 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.

Aufgrund 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.

Stillzeit

Amiloretik darf in der Stillzeit nicht angewendet werden, da für Amiloridhydrochlorid keine Untersuchungen zur Milchgängigkeit vorliegen und Hydrochlorothiazid die Milchproduktion hemmen kann.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Dieses Arzneimittel kann auch bei

bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, 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 und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Leukopenie, Neutropenie, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose

Hinweise auf eine Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein. Infolge der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyl-dopa wurde eine immunhämolytische Anämie beobachtet.

Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen sollten die Thrombozyten sowie das Blutbild und Differentialblutbild bestimmt werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen; diese können als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen bei „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) auftreten, *selten* als akute interstitielle Nephritis, cholestatischer Ikterus, Vaskulitis, Blutbildveränderungen (siehe Nebenwirkungen bei „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“) oder Arzneimittelfieber

Selten: anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (z. B. mit Schock)

Erste Anzeichen für einen Schock sind u. a. Hautreaktionen wie Flush oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, allergische Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei der Therapie mit Amiloretik kann es – insbesondere bei eingeschränkter Nie-

renfunktion – als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt kommen, insbesondere zur Hyperkaliämie und Hyponatriämie, ferner zur Hypochlorämie, Hyperkalzämie und Hypomagnesiämie sowie in *seltenen* Fällen zu einer Hypokaliämie.

Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium) angezeigt.

Bei Behandlungsbeginn und längerer Anwendung von Amiloretik muss insbesondere der Serumkaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um das Auftreten zu niedriger oder zu stark erhöhter Kaliumspiegel im Blut zu verhindern.

Als Folge der Elektrolytstörungen im Blut kann es zu Müdigkeit, Benommenheit, Muskelschwäche, Blutdruckabfall und Herzrhythmusstörungen kommen.

Unter der Gabe von Amiloretik tritt – insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – *häufig* eine schwere Hyperkaliämie auf. Bei Müdigkeit, Schwächegefühl, Muskelschwäche (z. B. in den Beinen), Parästhesien und Muskellähmungserscheinungen (schlafte Paralysen) sowie bei Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen muss besonders an die Möglichkeit einer Hyperkaliämie gedacht werden. Nach Einnahme von hohen Dosen wurden Lethargie und Verwirrheitszustände beobachtet. Die zusätzliche Gabe von Kalium, anderen kaliumsparenden Diuretika oder eine kaliumreiche Diät sind daher zu vermeiden.

Bei hoher Dosierung kann es infolge übermäßiger Diurese zu Flüssigkeits- und Natriumverlusten (Hypovolämie und Hyponatriämie) kommen. Dies kann sich in Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit und Durst, Erbrechen, Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schwäche- und Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrheitszuständen, Muskelschmerzen oder Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfe), Herzklopfen, Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen und Synkopen äußern. Daher ist es wichtig, unerwünschte Flüssigkeitsverluste (z. B. bei Erbrechen, Durchfall, starkem Schwitzen) auszugleichen.

Bei exzessiver Diurese kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration und in *seltenen* Fällen zu Konvulsionen, Verwirrheitszuständen, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann es – insbesondere



bei Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten – zu Thrombosen und Embolien kommen.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten extrarenalen Kaliumverlusten (z. B. bei Erbrechen oder chronischem Durchfall) kann als Folge erhöhter renaler Kaliumverluste eine Hypokaliämie auftreten, die sich in folgenden Symptomen äußern kann:

- neurologische Symptomatik: Müdigkeit, Schläfrigkeit
- neuromuskuläre Symptomatik: Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen
- intestinale Symptomatik: Erbrechen, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus
- renale Symptomatik: Polyurie, Polydipsie
- kardiale Symptomatik: Herzrhythmusstörungen, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen

Schwere Kaliumverluste können zu einem Ileus bis hin zum paralytischen Ileus und zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Unter Amiloretik wurde bei erhöhten renalen Magnesiumverlusten als Folge einer Hypomagnesiämie in *seltenen* Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Störungen im Säure-Basen-Haushalt sind möglich. Durch den Amiloridhydrochlorid-Anteil von Amiloretik kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Gelegentlich kann es zu einem reversiblen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) kommen.

Durch den Anteil an Hydrochlorothiazid kann es zur Hyperamylasämie kommen.

Häufig kommt es unter der Behandlung mit Amiloretik zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Häufig treten unter Amiloretik eine Hyperglykämie und Glukosurie bei Stoffwechsellagen und bei Patienten mit latenter oder manifestem Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit Kaliummangel auf. Dies kann bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Häufig kommt es unter Amiloretik zu einer Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride).

Daher sollten während der Therapie mit Amiloretik neben den Serumelektrolyten auch die Konzentrationen der harnpflichtigen Substanzen (Serumkreatinin, Harnstoff), die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride) sowie der Blutzucker und die Harnsäure regelmäßig kontrolliert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depressionen, Schlaflosigkeit, Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Apathie, Nervosität, Unruhe

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Ataxie, Schwäche, Schwindel, Geschmacksstörungen

Selten: Parästhesien, Paresen, schlaffe Paralysen, Tremor, Stupor, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörungen, Benommenheit, Koma

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen, Xanthopsie), Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit (Vorsicht beim Tragen von Kontaktlinsen). Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Gleichgewichtsstörungen, Tinnitus

Herz- und Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen (Herzklopfen)
Selten: pektanginöse Beschwerden, Tachykardie

EKG-Veränderungen (Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen) und eine gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können auftreten.

Infolge übermäßiger Diurese kann es aufgrund einer Hypovolämie zu orthostatischen Regulationsstörungen oder zu Blutdruckabfall bis zum Kreislaufkollaps (Synkopen) kommen. Bei exzessiver Diurese kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann – insbesondere bei älteren Patienten – eine erhöhte Neigung zu Thrombosen und Embolien auftreten.

Ein Patient mit partiellem Herzblock entwickelte einen kompletten Block.

Eine nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis) kann auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe, Atembeschwerden, verstopfte Nase, Husten

Unter Hydrochlorothiazid wurde in seltenen Fällen das Auftreten einer akuten interstitiellen Pneumonie berichtet.

In Einzelfällen wurde ein plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik beschrieben. Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Schluckauf, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum)

Ferner können Irritationen der Magenschleimhaut, Völlegefühl, Adynamie der glatten Muskulatur, Flatulenz, Meteorismus, Anorexie, Subileus oder paralytischer Ileus, Verdauungsstörungen und Magen-Darm-Blutungen auftreten.

Unter Amiloridhydrochlorid wurde die Aktivierung eines wahrscheinlich vorbestehenden peptischen Ulkus berichtet.

Selten: Hyperamylasämie und akute hämorrhagische Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus), Leberfunktionsstörungen (Anstieg von GOT, GPT). Bei vorbestehender Cholelithiasis kann eine akute Cholezystitis auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (z. B. Erythem, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria), bullöse Exantheme, Purpura, vermehrtes Schwitzen, toxische epidermale Nekrolyse

Selten: Vaskulitis, Alopezie

In Einzelfällen können ein kutaner Lupus erythematoses, kutane Lupus-erythematoses-artige Reaktionen oder die Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses auftreten.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Schmerzen in den Extremitäten, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Nacken und/oder Schultern, Muskelverspannungen, Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe), Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Miktionsstörungen (z. B. Dysurie, Nykturie, Polyurie, Pollakisurie), Inkontinenz, Blasenspasmus, Nierenfunktionsstörungen bis zum Nierenversagen, Glukosurie



Unter Amiloretik kann es vorübergehend zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff kommen.

Selten: akute interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Potenzstörungen, verminderte Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: fieberhafte Zustände

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) abhängig.

Eine Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen führen. Infolge Hypovolämie und Dehydratation können Hämokonzentrationen mit Thromboseneigung, Konvulsionen, Somnolenz, Verwirrheitszustände, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma oder ein akutes Nierenversagen auftreten. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten.

Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: u. a. Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma) ein.

Eine Hyperkaliämie kann zu Herzrhythmusstörungen (z. B. AV-Block, Vorhofflimmern, Kammerflimmern), Herzstillstand, EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes), Blutdruckabfall mit peripherem Kreislaufkollaps und neurologischen Symptomen (schlaflähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Eine Hyperkaliämie kann klinisch durch Allgemeinsymptome (Müdigkeit, allgemeines Schwäche- und Unlustgefühl), kardiovaskuläre (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall) und neurologische Symptome (Parästhesien, schlaffe Paralysen, Apathie, Verwirrheitszustände) in Erscheinung treten.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesi-

en, Paresen, Apathie, Meteorismus, Obstipation und zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus und zu Bewusstseinsstörungen führen. Bei gleichzeitiger Digitalisgabe können Arrhythmien durch eine eventuelle Hypokaliämie verstärkt werden.

Durch den Amiloridhydrochlorid-Anteil von Amiloretik kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit Amiloretik umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Amiloretik zu vermindern.

In schweren Fällen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolyt-Haushalts und des Säure-Basen-Haushalts durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden. Gegebenenfalls sind auch Kontrollen des Blutzuckers sowie der harnpflichtigen Substanzen angezeigt.

Spezifische Antidots gegen Amiloridhydrochlorid und Hydrochlorothiazid sind nicht bekannt.

Therapeutische Maßnahmen

- bei Hypovolämie und Hyponatriämie: Natrium- und Volumensubstitution
 - bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie
 - bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution bzw. bei gleichzeitiger metabolischer Azidose Substitution mit Kaliumhydrogencarbonat
 - bei Hyperkaliämie: weitere Kaliumzufuhr unterbinden
- Bedrohliche Hyperkaliämien müssen unverzüglich einer Intensivbehandlung zugeführt werden: Normalisierung des Verhältnisses zwischen intra- und extrazellulärer Kaliumkonzentration. Natriumhydrogencarbonat erhöht über einen direkten Mechanismus die Kaliumaufnahme der Zelle: Infusion von 50-100 ml einer 1 molaren (8,4 %igen) Natriumhydrogencarbonatlösung i.v. (Wirkungseintritt: nach wenigen Minuten; Wirkungsdauer: mehrere Stunden). Der Kaliumstrom in die Zelle wird be-

sonders durch Glucose gefördert: z. B. 200 ml einer 25 %igen (1,4 mol/l) Glucoselösung und 25 I.E. Altinsulin (1 I.E. Altinsulin pro 2 g Glucose) i.v. innerhalb von 30–60 Minuten infundieren (Wirkungsdauer: mehrere Stunden).

Elimination eines gegebenenfalls vorhandenen Kaliumüberschusses:

Nach den oben erwähnten Notfallmaßnahmen sollte überschüssiges Kalium durch längerfristig wirkende Maßnahmen aus dem Körper eliminiert werden. Lässt sich die renale Ausscheidung nicht steigern (z. B. durch Injektion von Furosemid), sind extrarenale Eliminationswege zu wählen. Hier ist die orale Gabe von Kationen-Austauschharzen (z. B. Resonium A oder Kalzium-Resonium) zu empfehlen:

1 g der Harze bindet ca. 1 mmol Kalium im Darmlumen. Das gebundene Kalium wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Lässt sich mit den o. g. Maßnahmen keine Normalisierung der extrazellulären Kaliumkonzentration erreichen, ist eine Peritoneal- oder Hämodialyse unumgänglich.

- bei Azidose: Hydrogencarbonatlösung-Infusion

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika und kaliumsparende Mittel in Kombination
ATC-Code: C03E A41

Amiloridhydrochlorid

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Amiloridhydrochlorid reduziert am distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoff-Ionen, 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 Amiloridhydrochlorid schwach antiödematös.

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 2 Stunden ein. Das Wirkungsmaximum ist nach ca. 6 Stunden erreicht; die Wirkungsdauer beträgt bis zu 24 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiazid. Thiazide wirken 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 Natrium-Chlorid-Cotransport in der luminalen Zellmembran, die Ausscheidung von Natrium und Chlorid ist in etwa gleichen Mengen erhöht.

Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid vermindert das Plasmavolumen, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität sowie die Aldosteronsekretion.

Nachfolgend nimmt durch Hydrochlorothiazid die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kalium-Ionen), und der Serumkaliumspiegel sinkt.

Außerdem kann durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen Hydrogencarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird.

Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Azidose entwickeln. Es wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert.

Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.

Während einer Therapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kalziumausscheidung über die Niere reduziert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Magnesium wird vermehrt ausgeschieden.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert.

Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Thiaziden ist noch nicht gänzlich bekannt. Es wird ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

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

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt innerhalb von etwa 1–2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach

3–6 Stunden und hält 6–12 Stunden an, abhängig von der Dosis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amiloridhydrochlorid

Absorption

Amiloridhydrochlorid wird nach oraler Applikation zu etwa 50 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt ebenfalls 50 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 3–4 Stunden gemessen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Amiloridhydrochlorid ist gering. Das relative Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg.

Metabolismus

Amiloridhydrochlorid wird in der Leber nicht metabolisiert.

Elimination

Die Ausscheidung der unveränderten Substanz erfolgt über die Nieren. Oral appliziert wird Amiloridhydrochlorid zu etwa gleichen Teilen mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit für Amiloridhydrochlorid liegt bei normaler Nierenfunktion zwischen 6 und 9 Stunden. Sie ist bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich verlängert (z. B. bei einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min auf ca. 70 Stunden; siehe auch Abschnitt 4.3).

Hydrochlorothiazid

Absorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid zu etwa 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit liegt bei etwa 70 %. Spitzenplasmakonzentrationen werden in der Regel nach 2–5 Stunden gemessen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5–1,1 l/kg.

Metabolismus

Bei gesunden Probanden wird Hydrochlorothiazid über die Niere zu mehr als 95 % unverändert ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion etwa 6–8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden. 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 verabfolgten Dosis im Urin nachgewiesen werden.

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

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke, und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten auf der Basis von konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität und Kanzerogenität mit den Einzelsubstanzen Amilorid und Hydrochlorothiazid zeigen keine weiteren Risiken für die Anwendung am Menschen.

Amilorid wurde nur unzureichend auf mutagene Wirkung untersucht, *In-vitro*-Tests verliefen negativ.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre und 7 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit
30, 50 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com



8. ZULASSUNGSNUMMER

6878.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.08.1985 / 09.08.2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig