

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

duradiuret, Filmtabletten

50 mg Triamteren/ 25 mg Hydrochlorothiazid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid

Enthält Lactose. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hellgelbe, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 9,5 mm und einer einseitigen Bruchrinne.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie
- Kardiale, hepatogene oder nephrogene Ödeme
- Chronische Herzinsuffizienz

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung erfolgt individuell nach dem Behandlungserfolg.

Bluthochdruck:

Zu Beginn der Behandlung bis zu 2 x täglich 1 Filmtablette. Als Erhaltungsdosis genügt meistens 1 oder 1/2 Filmtablette pro Tag.

Ödeme:

Zu Beginn der Behandlung 2 x täglich 1 - 2 Filmtabletten. Als Erhaltungsdosis genügt 1/2 Filmtablette täglich bzw. 1 Filmtablette jeden 2. Tag. Je nach Grad der Ausschwemmung kann diese Dosis auf bis zu 2 Filmtabletten täglich erhöht werden.

Herzinsuffizienz:

Die Dosierung sollte in Abhängigkeit vom Untersuchungsbefund variiert werden. Dabei spielt eine regelmäßige Gewichtskontrolle und die Festlegung eines Sollgewichtes eine dominierende Rolle. Um einen ausgeglichenen Hydratationsgrad herbeizuführen, sollte die Anwendung von 1 Filmtablette bzw. 2 Filmtabletten pro Tag ausreichen.

Hinweis:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kommt es zu einer verzögerten Ausscheidung von Hydrochlorothiazid und dem Hauptmetaboliten von Triamteren. Um eine Kumulation zu vermeiden, sollten folgende Dosierungen nicht überschritten werden:

Kreatinin-Clearance (ml / min)	Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Triamteren-Dosis	Filmtabl. / die (max.)
100 - 75	bis 1,3	100 mg/die	2 x 1
75 - 50	1,3 - 1,5	50 mg/die	1 x 1
50 - 30	1,5 - 1,8	25 mg/die	1 x ½

Bei nachlassender Nierenleistung (Serum-Kreatinin 1,5 - 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance 50 - 30 ml/min) soll die Dosierung von ½ Filmtablette pro Tag nicht überschritten werden. *duradiuret* - Filmtabletten verfügen deshalb über eine Bruchkerbe.

Es wird empfohlen, *duradiuret* unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unmittelbar nach dem Essen einzunehmen. Bei einer Tagesdosis von einer halben bzw. einer Filmtablette sollte diese morgens eingenommen werden. Bei Verordnung von 2 x täglich 1 - 2 Filmtabletten sollten diese morgens und mittags eingenommen werden.

Eine zeitliche Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

duradiuret darf nicht eingenommen werden bei:

- Niereninsuffizienz bei einem Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min
- schweren Leberfunktionsstörungen (Praecoma/Coma hepaticum)
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie
- Hyperkaliämie
- Anurie
- Hyperkalzämie
- Glomerulonephritis
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Überempfindlichkeit gegenüber Triamteren, Hydrochlorothiazid und anderen Thiaziden sowie Sulfonamiden (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist *duradiuret* weniger wirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

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

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).

duradiuret darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Hypotonie
- Zerebralsklerose
- Koronarer Herzkrankheit
- Diabetes mellitus
- Gicht, Hyperurikämie
- Eingeschränkter Leberfunktion
- Niereninsuffizienz bei einem Serum-Kreatinin zwischen oberem Normalwert und 1,8 mg/dl bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30 - 60 ml/min)

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 Serum-Kreatinin zwischen 1,8 und 1,5 mg/100 ml). Dasselbe gilt für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Diabetes mellitus.

Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (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.

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

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

Während der Therapie mit Hydrochlorothiazid-haltigen Präparaten sollte auf ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.

Ein latenter oder manifester Diabetes oder eine latente oder manifeste Gicht kann sich bei Dauerbehandlung verschlechtern.

Während einer Langzeittherapie mit *duradiuret* sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Kalzium-Ionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

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

Die Anwendung von *duradiuret* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *duradiuret* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei *duradiuret*-Behandlung und zusätzlicher Gabe von ACE-Hemmern sind zu Behandlungsbeginn ein stark überschießender Blutdruckabfall sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglich. Eine Behandlung mit *duradiuret* sollte daher 2 - 3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden. Der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren.

Salicylsäurederivate und nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Diclofenac) können die antihypertensive und diuretische Wirkung von *duradiuret* vermindern.

Bei Patienten, die unter der Therapie mit *duradiuret* eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von *duradiuret* und Arzneimitteln, die zu Kalium- und Magnesiumverlusten führen, z.B. kaliuretischen Diuretika, Kortikosteroiden, ACTH, Laxantien (chron. Abusus), Amphoterin B, Carbenoxolon, Penicillin G und Salizylaten können Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzglykosiden verstärkt werden.

Die Wirksamkeit von Insulin oder oralen Antidiabetika, serumphosphat-senkenden Medikamenten, Noradrenalin und Adrenalin kann bei gleichzeitiger Anwendung von *duradiuret* abgeschwächt werden.

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

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

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

Muskelrelaxantien vom Curare-Typ können bei gleichzeitiger *duradiuret*-Therapie eine verstärkte und verlängerte Wirkung aufweisen. Für den Fall, dass *duradiuret* vor der Anwendung curareartiger Muskelrelaxantien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit *duradiuret* informiert werden.

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch Colestipol und Colestyramin vermindert.

Gleichzeitige Gabe von *duradiuret* und Chinidin führt zu einer Verminderung der Chinidinausscheidung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyl dopa sind in Einzelfällen Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Bei zusätzlicher Gabe von Arzneimitteln, die zu einer Hyponatriämie führen können, wird besonders bei älteren Patienten die Gefahr einer schweren Hyponatriämie erhöht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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. 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 Schwangerschaftsödem, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

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

Die Therapie mit *duradiuret* bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn oder Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

duradiuret ist eine Kombination von Hydrochlorothiazid mit dem kaliumsparenden Triamteren. Diese Kombination reduziert die Gefahr des Auftretens einer Hypokaliämie, von Herzrhythmusstörungen, einer gesteigerten Glykosidempfindlichkeit sowie von Hyperkaliämien und Hypermagnesiurien.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hauterscheinungen wie Pruritus, Hautrötung, Hautausschlag, Urtikaria und chronische Photosensibilität.

Kutaner Lupus erythematoses.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelverspannungen. Hypotonie der Skelettmuskulatur infolge einer Hypokaliämie.

Gelegentlich: Konvulsionen infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese.

Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Apathie infolge von Wasser- und Elektrolytstörungen.

Gelegentlich: Verwirrheitszustände infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese.

Augenerkrankungen

Häufig: Geringgradige Sehstörungen.

Gelegentlich: Einschränkung der Bildung der Tränenflüssigkeit.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum.

Diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel vermeiden, wenn *duradiuret* nach dem Essen eingenommen wird.

Häufig: Pankreatitis, Hyperamylasämie. Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation infolge einer Hypokaliämie.

Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zum paralytischen Ileus führen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis.

Gelegentlich: Ikterus.

Stoffwechselstörungen

Sehr häufig: Dosis- und altersabhängig Wasser- und Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie mit Allgemeinsymptomen wie Mundtrockenheit, Durst, Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen.

Eine Hypokaliämie äußert sich mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Apathie, Hypotonie der Skelettmuskulatur, Adyna-

mie der glatten Muskulatur mit Obstipation sowie Subileus bis hin zum paralytischen Ileus und EKG-Veränderungen.

Hypermagnesiurien äußern sich nur selten in Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.

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

Erhöhung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel im Serum sowie einer in der Regel asymptomatischen Hyperurikämie, die jedoch bei prädisponierten Patienten Gichtanfälle auslösen kann.

Gelegentlich: Metabolische Azidose, metabolische Alkalose, Hyperkaliämie, besonders bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Kreislaufkollaps infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese. Orthostatische Regulationsstörungen, Hypotonie, EKG-Veränderungen.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Allergische Reaktionen wie Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Akute interstitielle Pneumonie.

Sehr selten: Plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik. Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Hämokonzentration mit Thrombosen und Embolien infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese.

Sehr selten: Megaloblastäre und aplastische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie bei gleichzeitiger Einnahme von Methyl dopa infolge einer Antikörperbildung gegen Hydrochlorothiazid, sowie Thrombozytopenie (häufiger).

Erkrankung der Nieren- und Harnwege

Häufig: Erhöhung der harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen (Azotämie) und Ausbildung von Harnsteinen.

Gelegentlich: Akutes Nierenversagen infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese.

Sehr selten: Verschlimmerung eines akuten Nierenversagens sowie abakterielle interstitielle Nephritiden mit konsekutivem akutem Nierenversagen.

Nach längerer Einnahme von Triamteren wurde sehr selten das Entstehen von Nierensteinen beobachtet. Bei den meisten Patienten fanden sich jedoch Hinweise auf früher schon aufgetretene Oxalat- oder Uratsteine, die nicht im Zusammenhang mit einer Triamteren-Einnahme standen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane

In Kombination mit Betarezeptorenblockern, wahrscheinlich aber auch bei Monotherapie mit *duradiuret* können Potenzstörungen auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Arzneimittelfieber. Sehr selten: Anaphylaktoide Reaktionen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

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

Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen, infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämkonzentration, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen führen.

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

Infolge einer 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.

Durch den Triamteren-Anteil von **duradiuret** kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

b) Therapie von Intoxikationen

Bei Anzeichen einer Überdosierung muß die Behandlung mit **duradiuret** 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 **duradiuret** zu vermindern.

Neben der Überwachung der vitalen Parameter müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Therapeutische Maßnahmen:

- bei Hypovolämie: Volumensubstitution
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie.
- bei Hyperkaliämie:
 - weitere Kaliumzufuhr unterbinden
 - Glucose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat)
 - Ionenaustauscher oral oder rektal (z.B. Resonium A, Sorbisterit)
 - Hämo- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz.
 - Kalziumgluconat langsam i.v. (bei digitalisierten Patienten kontraindiziert)
 - β_2 -Agonisten i.v.
 - Schleifendiuretika bei erhaltener Nierenfunktion
- Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachtherapie durchgeführt werden.
- bei Azidose: Hydrogencarbonat-Infusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretikum, Antihypertonikum,

ATC-Code: C03EA

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 Natriuresis 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 Natrium-Konzentration in den Gefäßwänden. Die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur für sympathische Erregung ist vermindert.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiazidin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluß vergrößert.

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chlorausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung.

Durch Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird.

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

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert.

Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kaliumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt, der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird u.a., dass die gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt ist.

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

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

Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10 bis 12 Stunden, die antihypertensive Wirkdauer bis zu 24 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften 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 10fach 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. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 bis 1,1 l/kg. Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum 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 verabfolgten 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.

Sonstige Hinweise

In der Kombination *duradiuret* wird durch die beiden Wirkstoffe Hydrochlorothiazid und Triamteren eine Verstärkung aller therapeutischen Wirkungen herbeigeführt, wobei jedoch die Hydrochlorothiazid-induzierte Kaliurese durch Triamteren gehemmt wird, so dass ein relativ kaliumneutrales Diuretikum entsteht. *duradiuret* beeinflusst den Säure-Basen-Haushalt nicht nachteilig und wirkt auch bei erhöhtem Aldosteronspiegel. Eine gleichzeitige Kalium- oder Magnesiumsubstitution ist in der Regel nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Triamteren

a) Akute Toxizität:

Die akute Toxizität von Triamteren wurde bei Ratten und Mäusen untersucht. Nach oraler Gabe betrug die LD₅₀ bei der Maus 285 mg/kg KG. Bei i.v. Verabreichung an Mäusen wurden LD₅₀-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 LD₅₀-Wert von 40 mg/kg KG ermittelt.

b) Chronische Toxizität

Keine Angaben.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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.

d) Reproduktionstoxizität

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

Hydrochlorothiazid

a) Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Die LD₅₀-Werte lagen nach oraler Applikation bei Mäusen oberhalb von 15,9 g/kg KG, bei Ratten oberhalb von 2,75 g/kg KG und bei Hunden oberhalb von 2 g/kg KG.

b) Chronische Toxizität

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

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

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

d) Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im ersten Trimester exponiert.

Es besteht der Verdacht, dass bei Verwendung in der 2. Hälfte der Schwangerschaft bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden kann. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Feten sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Die sonstigen Bestandteile von *duradiuret* sind:

Mikrokristalline Cellulose; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); hochdisperses Siliciumdioxid; Lactose-Monohydrat; Maisstärke; Hypromellose; Povidon K29-32; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 50, 90 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: 06151-95 12-0
Telefax: 06151-95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24.-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMER

4331.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.02.1984/ 11.09.2007

10. STAND DER INFORMATION

September 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig