



Triarese® 50 mg/25 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Triarese® 50 mg/25 mg Tabletten

Wirkstoffe: Triamteren/Hydrochlorothiazid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 80 mg Lactose-Monohydrat/Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Hellgelbe bis mattgelbe, runde biplane Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie
- Kardiale, hepatische und nephrogene Ödeme
- Chronische Herzinsuffizienz

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Es gelten folgende Richtdosen:

Arterielle Hypertonie

Zu Beginn der Behandlung bis zu 2-mal täglich 1 Tablette, jeweils morgens und mittags.

Als Erhaltungsdosis genügt meistens ½ oder 1 Tablette morgens.

Kardiale, hepatische und nephrogene Ödeme

Zu Beginn der Behandlung jeweils 1–2 Tabletten morgens und mittags.

Als Erhaltungsdosis genügt ½ Tablette täglich bzw. 1 Tablette jeden 2. Tag. Je nach Grad der Ausschwellung kann die Dosis auf bis zu 2-mal täglich 1 Tablette 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 Tablette bzw. 2 Tabletten pro Tag ausreichen.

Besondere Patientengruppen

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollte Triamteren/Hydrochlorothiazid der Einschränkung entsprechend dosiert werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

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)	Serumkreatinin (mg/dl)	Triamteren-Dosis	Tabletten pro Tag (maximal)
100–75	bis 1,3	100 mg/Tag	2-mal 1
75–50	1,3–1,5	50 mg/Tag	1-mal 1
50–30	1,5–1,8	25 mg/Tag	1-mal ½

Bei nachlassender Nierenleistung (Serumkreatinin 1,5–1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance 50–30 ml/min) soll die Dosierung von ½ Tablette Triarese pro Tag nicht überschritten werden.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

Bei kardial schwer dekompensierten Patienten kann die Resorption von Triamteren/Hydrochlorothiazid deutlich eingeschränkt sein.

Kinder und Jugendliche

Triamteren/Hydrochlorothiazid 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 etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einzunehmen. Die Einnahme erfolgt bei Einmalgabe morgens, bei zweimaliger Gabe morgens und mittags.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Nach Langzeittherapie wird Triamteren/Hydrochlorothiazid ausschleichend abgesetzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Triamteren, Hydrochlorothiazid und andere Thiazide sowie Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Niereninsuffizienz bei einem Serumkreatinin über 1,8 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min
- schwere Leberfunktionsstörungen (Præcoma/Coma hepaticum)
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie
- Hyperkaliämie
- Anurie
- Hyperkalzämie
- Glomerulonephritis
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Hypotonie
- Zerebralsklerose
- koronarer Herzkrankheit
- Diabetes mellitus
- Gicht, Hyperurikämie
- eingeschränkter Leberfunktion
- Niereninsuffizienz bei einem Serumkreatinin zwischen oberem Normalwert und 1,8 mg/dl bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30–60 ml/min)
- Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. bei Leberzirrhose oder chronischem Alkoholabusus)

Bei Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/dl) ist Triamteren/Hydrochlorothiazid 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.

Notwendige Überwachungsmaßnahmen

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

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



Besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Herzglykosid-, Glukokortikoid- oder Laxanzientherapie 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 Triamteren/Hydrochlorothiazid sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Kalzium-Ionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

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

Triamteren/Hydrochlorothiazid muss vor einer Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens drei Tage vor Durchführung eines Glukosetoleranztests abgesetzt werden.

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die in einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akutem Engwinkelglaukom resultierte, assoziiert. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Hydrochlorothiazid-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung

kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

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).

Kinder und Jugendliche

Über die Sicherheit der Anwendung von Triamteren/Hydrochlorothiazid bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von der Behandlung mit Triarese auszuschließen.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung von Triamteren/Hydrochlorothiazid kann durch andere Diuretika, Antihypertensiva, Beta-Rezeptorenblocker, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und Alkohol verstärkt werden.

Bei Behandlung mit Triamteren/Hydrochlorothiazid und zusätzlicher Gabe von ACE-Hemmern sind zu Behandlungsbeginn ein stark überschießender Blutdruckabfall sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglich. Eine Behandlung mit Triamteren/Hydrochlorothiazid 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 Triamteren/Hydrochlorothiazid vermindern.

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

Hochdosiertes Salicylat in Kombination mit Triamteren/Hydrochlorothiazid kann die toxische ZNS-Wirkung des Salicylats verstärken.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Triamteren/Hydrochlorothiazid und Arzneimitteln, die zu Kalium- und Magnesiumverlusten führen, z. B. kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylate und Laxanzien (chronischer Abusus), können Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzglykosiden verstärkt werden.

Die Wirksamkeit von Insulin oder oralen Antidiabetika, serumharnsäuresenkenden Medikamenten, Noradrenalin und Adrenalin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Triamteren/Hydrochlorothiazid 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 (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Bei gleichzeitiger Lithium-Therapie wird die kardio- und neurotoxische Wirkung des Lithiums durch eine verminderte Lithiumausscheidung verstärkt.

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

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch Colestipol und Colestyramin vermindert.

Die gleichzeitige Gabe von Triamteren/Hydrochlorothiazid 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

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

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

Hydrochlorothiazid und Triamteren treten in die Muttermilch über. Hydrochlorothiazid hemmt die Laktation. Daher dürfen stillende Mütter nicht mit Triarese behandelt werden bzw. sollten abstillen.

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

Die Therapie mit Triamteren/Hydrochlorothiazid bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven 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 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)

Triarese 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 des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig:

dosis- und altersabhängige 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, Adynamie 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.

Gelegentlich:

Hyperkaliämie, besonders bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, 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)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

Arzneimittelfieber

Sehr selten:

anaphylaktoide Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:

Hyperglykämie und Glucosurie, 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

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:

Verwirrheitszustände infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:

Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Apathie infolge von Wasser- und Elektrolytstörungen

Augenerkrankungen

Häufig:

geringgradige Sehstörungen

Gelegentlich:

Einschränkung der Bildung der Tränenflüssigkeit

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 Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Pankreatitis, Hyperamylasämie, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation infolge einer Hypokaliämie. Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zum paralytischen Ileus führen.



Gelegentlich:

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum. Diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel vermeiden, wenn das Arzneimittel nach dem Essen eingenommen wird.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig:

akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis

Gelegentlich:

Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

allergische Hauterscheinungen wie Pruritus, Hautrötung, Hautausschlag, Urtikaria und chronische Photosensibilität

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:

Muskelverspannungen, Hypotonie der Skelettmuskulatur infolge einer Hypokaliämie

Gelegentlich:

Konvulsionen infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese, kutaner Lupus erythematodes

Erkrankungen 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 und der Brustdrüse

Gelegentlich:

In Kombination mit Beta-Rezeptorenblockern, wahrscheinlich aber auch bei Monotherapie mit Triamteren/Hydrochlorothiazid, können Potenzstörungen auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie) 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, infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration, 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 Paralysen, 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 kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Triamteren/Hydrochlorothiazid umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurzzeitig zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Triamteren/Hydrochlorothiazid 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 ggf. 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)
 - Häm- 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: Diuretika und kaliumsparende Mittel in Kombination
ATC-Code: C03E A21

Triamteren

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Triamteren reduziert am spätdistalen Teil des Tubulus den Austausch von Natrium- gegen Kalium- und Wasserstoff-Ionen, 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 Natriumkonzentration in den Gefäßwänden. Die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur für sympathische Erregung ist vermindert.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiazidazin-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 Chloridausscheidung 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 Kalium-Ionen). 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 Kalziumausscheidung 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 Serumkreatinin über 1,8 mg/dl) ist Hydrochlorothiazid weniger wirksam.

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

Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10–12 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 Stunden. 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 zweiten 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. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5–1,1 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 1 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 Restfiltrat (<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

Triamteren

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 Stunden) 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.

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.

Reproduktionstoxizität

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

Hydrochlorothiazid

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.

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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 Potential von Hydrochlorothiazid.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
 Mikrokristalline Cellulose
 Lactose-Monohydrat
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 Maisstärke
 Polysorbat 60
 Povidon K25
 Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen

Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

3688.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 15. August 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig