

| | | |
|--|---|--|
| <p>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Diursan® Tabletten</p> <p>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG Wirkstoffe: Hydrochlorothiazid/Amiloridhydrochlorid</p> <p>1 Tablette enthält 5,68 mg Amiloridhydrochlorid 2 H₂O (entsprechend 5 mg Amiloridhydrochlorid), 50 mg Hydrochlorothiazid</p> <p>Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 96 mg Lactose-Monohydrat.</p> <p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.</p> <p>3. DARREICHUNGSFORM Tablette Diursan ist eine beidseitig flache, orange-weiße Tablette mit einseitiger Bruchrille und Facettenrand. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.</p> <p>4. KLINISCHE ANGABEN 4.1 Anwendungsgebiete - Arterielle Hypertonie - Kardiale und hepatische Ödeme</p> <p>Das Kombinationspräparat Diursan wird nur bei Patienten empfohlen, bei denen eine Verminderung von Kaliumverlusten angezeigt ist.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Die Dosierung sollte individuell - vor allem nach dem Behandlungserfolg - festgelegt werden. Es gelten folgende Richtdosen:</p> <p><u>Arterielle Hypertonie:</u> Zu Behandlungsbeginn 1mal ½ Tablette Diursan (entsprechend 25 mg Hydrochlorothiazid und 2,5 mg Amiloridhydrochlorid) täglich. Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 1mal 12,5 mg Hydrochlorothiazid und 1,25 mg Amiloridhydrochlorid täglich.</p> <p><u>Kardiale und hepatische Ödeme:</u> Zu Behandlungsbeginn 1mal ½ bis 1 Tablette Diursan (entsprechend 25 mg Hydrochlorothiazid und 2,5 mg Amiloridhydrochlorid bis 50 mg Hydrochlorothiazid und 5 mg Amiloridhydrochlorid) täglich. Falls erforderlich, kann die Dosis auf maximal 2 Tabletten Diursan (entsprechend 100 mg Hydrochlorothiazid und 10 mg Amiloridhydrochlorid) täglich erhöht werden. Bei Nierenfunktionsstörungen sollte Diursan der Einschränkung entsprechend do-</p> | <p>siert werden. Bei schwer kardial dekompensierten Patienten (Patienten mit ausgeprägter Wassereinlagerung infolge Herzmuskelschwäche) kann die Resorption von Diursan deutlich eingeschränkt sein.</p> <p><u>Art der Anwendung</u> 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 erfolgen.</p> <p>Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Nach Langzeitbehandlung sollte Diursan ausschleichend abgesetzt werden.</p> <p>4.3 Gegenanzeigen Diursan darf nicht angewendet werden bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sowie andere Thiazide - Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (Kreuzreaktionen) - schweren Nierenfunktionsstörungen (akutes Nierenversagen oder Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) - akuter Glomerulonephritis - Coma und Praecoma hepaticum - Hyperkaliämie - Hypokaliämie - Hyponatriämie - Hypovolämie - Hyperkalziämie - Gicht - Stillzeit. <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie - zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen - koronarer Herzkrankheit - Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus - Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin zwischen 1,8 - 1,5 mg/100 ml) - Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion - Prädisposition für eine respiratorische oder metabolische Azidose. <p>Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Diursan unwirksam und, da die glomeruläre</p> | <p>Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich. Die gleichzeitige Behandlung mit anderen kaliumsparenden Arzneimitteln (z.B. Spiro-nolacton, Triamteren) oder Kaliumsalzen sollte wegen erhöhter Gefahr des Auftretens einer Hyperkaliämie vermieden werden. Über die Sicherheit der Anwendung von Diursan bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von der Behandlung mit Diursan auszuschließen.</p> <p><u>Hinweise:</u> Die Therapie sollte abgebrochen werden, sobald eine der oben genannten Gegenanzeigen bzw. eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überempfindlichkeitsreaktionen - therapieresistente Stoffwechsellage - ausgeprägte orthostatische Regulationsstörungen - ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden - ausgeprägte zentralnervöse Störungen - Pankreatitis - akute Cholezystitis - Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - Auftreten einer Vaskulitis - Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit. <p>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.</p> <p>Während einer Langzeittherapie mit Diursan sollten die Serumelektrolyte (Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium), die harnpflichtigen Substanzen (Serumkreatinin und Harnstoff), die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride) sowie der Blutzucker, ggf. auch die Serumharnsäure und die Transaminasen regelmäßig kontrolliert werden. Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen sollten außerdem die Thrombozyten sowie das Blutbild und Differenzialblutbild bestimmt werden. Diursan muss vor einer Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens drei Tage vor Durchführung eines Glukosetoleranztests abgesetzt werden.</p> <p>Die Anwendung von Diursan kann bei Dop-pingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diursan nicht einnehmen.</p> |
|--|---|--|

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Diursan kann durch andere Diuretika, blutdrucksenkende Arzneimittel, Beta-Rezeptorenblocker, Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren oder durch Alkoholgenuss verstärkt werden.

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

Salicylate und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin) einschließlich selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer können die antihypertensive und antidiuretische Wirkung von Diursan vermindern. Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter Diursan-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. ältere Patienten oder Patienten mit Volumenmangel), die unter Diuretika-Therapie (z.B. Diursan) stehen und mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern behandelt werden, kann die zusätzliche Gabe von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich akutem Nierenversagen. Diese Effekte sind normalerweise reversibel. Daher ist bei Anwendung dieser Kombination (NSAIDs mit AT-II-Antagonisten/ACE-Hemmern und HCTad 25 mg) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten.

Bei zusätzlicher Gabe von Indometacin, ACE-Hemmern, anderen kaliumsparenden Arzneimitteln (z.B. Triamteren, Spironolacton) oder Kaliumsalzen erhöht sich die Gefahr des Auftretens einer Hyperkaliämie. Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie Noradrenalin und Adrenalin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Diursan abgeschwächt werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von Diursan und Betarezeptorenblockern.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herz-

wirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Diursan-Therapie entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden. Durch den Wirkstoff Amiloridhydrochlorid kann die Wirkung von herzwirksamen Glykosiden jedoch auch herabgesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Diursan und kaliuretischen Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylaten oder Laxantien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

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

Die gleichzeitige Gabe von Diursan und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums.

Die Wirkung von curareartigen Muskelrelaxantien kann durch Diursan verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass Diursan vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxantien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Diursan informiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin oder Colestipol vermindert die Resorption des Hydrochlorothiazid-Anteils von Diursan.

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

Die Ausscheidung von Chinidin kann vermindert und seine Wirkung dadurch verstärkt werden. Narkotika und Pentoxifyllin können die blutdrucksenkende Wirkung von Diursan verstärken.

Das Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf den Wirkstoff Allopurinol ist bei gleichzeitiger Einnahme von Diursan erhöht und die Wirkung von Allopurinol ist vermindert.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationspräparaten und mit Diuretika, insbesondere vom Thiazid-Typ, besteht bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko einer thrombozytopenischen Purpura.

Bei Kombination von Vitamin D-Präparaten und Calciumpräparaten mit Thiaziden kann es zu einer Hypercalciämie kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der

Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

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

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

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

Stillzeit

Diursan darf in der Stillzeit nicht angewendet werden, da für Amilorid keine Untersuchungen zur Milchgängigkeit vorliegen und Hydrochlorothiazid die Milchproduktion hemmen kann (s. a. Ziffer 4.4 und 5.3).

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, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000)

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

Bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung von Diursan kann es zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zur Hyperkaliämie und Hypo-natriämie, ferner zur Hypochlorämie und

Hypomagnesiämie sowie in seltenen Fällen zu einer Hypokaliämie kommen. Störungen im Säure-Basen-Haushalt sind möglich. Bei hoher Dosierung können übermäßige, auf die verstärkte Diurese zurückzuführende Flüssigkeits- und Natriumverluste auftreten, die sich als Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe (z.B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Nervosität, Herzklopfen, Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen und Synkopen äußern können. 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 sowie als Folge der Hämokonzentration - insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten - zu Thrombosen und Embolien kommen. Als Begleiterscheinungen einer Hyperkaliämie können Müdigkeit, Schwächegefühl, Verwirrheitszustände, Parästhesien und schlaffe Paralysen sowie eine Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen auftreten. Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Schläfrigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus und Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zu einem paralytischen Ileus und zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen. EKG-Veränderungen und gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können auftreten. Hypermagnesiurien sind häufig und äußern sich nur gelegentlich als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird. Häufig kommt es zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen. Häufig treten unter Diursan Hyperglykämie und Glukosurie bei Stoffwechselgesunden, bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit Kaliummangel auf. Dies kann bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann sich bemerkbar machen. Gelegentlich kann ein reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum beobachtet werden. Häufig kommt es zur Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyzeride). Gelegentlich wurden Appetitlosigkeit und Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum) beobachtet. Unter der Behandlung mit Diursan können in seltenen Fällen allergische Hautreaktionen (z.B. Erythem, photoallergisches Exanthem, Urtikaria, Juckreiz) eine akute

interstitielle Nephritis, ein cholestatischer Ikterus, eine Vaskulitis, eine Leukopenie, häufiger Thrombozytopenien und in Einzelfällen ein kutaner Lupus erythematoses oder eine aplastische Anämie auftreten. Ebenfalls selten kann es zu Potenzstörungen, geringgradigen Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen, Xanthopsie) sowie zu einer Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit kommen. Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern. Des Weiteren wurden pectanginöse Beschwerden, Tachykardien, Dysurie, Nykturie, Polyurie, Pollakisurie, evtl. verbunden mit Inkontinenz, Depressionen, vermehrtes Schwitzen, Geschmacksstörungen und ein Anstieg der Leberwerte (GOT, GPT) sowie bei einem Patienten mit partiellem Herzblock die Entwicklung eines kompletten Blocks beobachtet. Unter Amiloridhydrochlorid wurde die Aktivierung eines wahrscheinlich vorbestehenden peptischen Ulkus berichtet. Durch den Anteil an Hydrochlorothiazid kann es zu einer Hyperkalziämie und zu Anaphylaxie sowie zu anaphylaktoiden Reaktionen kommen. Bei plötzlichem Auftreten von Krankheitserscheinungen wie Nesselausschlag (Urtikaria), Juckreiz, generalisierter Hautrötung mit Wärmegefühl, Fieber, Krämpfen der Bronchial- (allergisches Asthma) und der Darmmuskulatur, ist unverzüglich der Arzt aufzusuchen, da Herzrhythmusstörungen und Kreislaufversagen (anaphylaktischer Schock) resultieren können. Außerdem kann es zu Arzneimittelfieber, Purpura sowie zu einer Agranulozytose kommen. Hyperamylasämien und Pankreatitiden, z.T. hämorrhagisch, sind gelegentlich aufgetreten, bei vorbestehender Cholelithiasis kann eine akute Cholezystitis auftreten. Infolge Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa wurde eine immunhämolytische Anämie beobachtet. Unter Hydrochlorothiazid wurde in seltenen Fällen das Auftreten einer akuten interstitiellen Pneumonie berichtet. Beim Auftreten von Krankheitszeichen wie Brustschmerzen, Atemnot, u.U. begleitet von Schock, Fieber und Schüttelfrost oder Magen-Darm-Beschwerden ist sofort der Arzt aufzusuchen. In Einzelfällen wurde ein plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik beschrieben. Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen (systemische anaphylaktische Reaktion durch zirkulierende Immunkomplexe). Gelegentlich wurde über Dyspnoe, selten über verstopfte Nase und Gelenkschmerzen berichtet. In Einzelfällen wurden beschrieben: hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen; Glaukom, Tinnitus, Speicheldrüsenentzündung, Bla-

sensspasmen, Haarausfall, Husten. Ferner: schwere Hautreaktionen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (Lyell-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis). Beim Auftreten von ersten Anzeichen dieser schweren Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Blasenbildung, Ekzem, Erythem, schwerem Krankheitsgefühl wie grippeartigen Erscheinungen wie Gelenkschmerzen, Schüttelfrost und Fieber ist unverzüglich der Arzt aufzusuchen.

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

a) Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Volumenverlustes und der Elektrolytstörungen (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 führen. Infolge Hypovolämie und Dehydratation können Hämokonzentrationen, Konvulsionen, Kreislaufkollaps, Verwirrheitszustände, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma oder Nierenversagen auftreten. 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, Obstipation und zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus und zu Bewusstseinsstörungen führen. Durch den Amiloridhydrochlorid-Anteil von Diursan kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Diursan umgehend ab-

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

- bei Hypovolämie: Volumensubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution bzw. bei gleichzeitiger metabolischer Azidose Substitution mit Kaliumhydrogencarbonat.
- bei Hyperkaliämie: weitere Kaliumzufuhr unterbinden
- Glukose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat)
- Ionenaustauscher oral oder rektal (z.B. Resonium A, Sorbisterit)
- Hämo- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz
- bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.
- bei Azidose: Hydrogencarbonat-Infusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pyrazinkarboxylguanidin-Thiazid-Kombination. Kaliumbewahrendes Antihypertonikum und Diuretikum.

ATC-Code: C03EA41

a) Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert. Thiazid-Diuretika hemmen vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumrückresorption, 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 Hydrogencarbonat infolge einer

Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird. Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kalziumausscheidung über die Niere reduziert, sodass eine Hyperkalziämie 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 mit der Folge einer verringerten 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 praktisch unwirksam. Bei Patienten mit renalem oder ADH-sensiblen Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch. Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10 - 12 Stunden, die antihypertensive Wirkdauer bis zu 24 Stunden.

b) Amiloridhydrochlorid

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Amiloridhydrochlorid reduziert am distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoff-Ionen, sodass 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 schwachantiödematös. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amiloridhydrochlorid 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. Das Wirkungsmaximum ist nach ca. 6 Stunden erreicht; die Wirkungsdauer beträgt bis zu 24 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation zu ca. 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 70 %. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2 - 5 Stunden gemessen. Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 - 1,1 l/kg. Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95 % unverändert renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 6 - 8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei

terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden. Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 1 - 2 Stunden ein.

b) Amiloridhydrochlorid

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.

Die Plasmaproteinbindung von Amiloridhydrochlorid ist gering; das relative Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg. Amiloridhydrochlorid wird in der Leber nicht metabolisiert, die Ausscheidung der unveränderten Substanz erfolgt über die Nieren. Oral appliziert wird Amiloridhydrochlorid zu etwa gleichen Teilen mit dem Urin und den Faeces ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit 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 Std.; siehe auch „4.3 Gegenanzeigen“). Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 2 Stunden ein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die Prüfungen der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid und Amilorid im Tierversuch haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (s. Ziffer 4.9).

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität am Tier mit Amilorid ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte. In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier mit Hydrochlorothiazid zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Die vorliegende Mutagenitätsprüfung zu Amilorid ist negativ, reicht aber aufgrund ihres geringen Umfangs für eine abschließende Bewertung nicht aus. In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ. Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen mit Amilorid ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial. Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Hydrochlorothiazid.

d) Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierarten mit Amilorid ergaben keine Hinweise auf embryonale Missbildungen. Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Pla-

zenta. 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 Elektrolyt-Haushalts 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

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Talkum, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Farbstoffe: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Folie/Aluminiumfolie – Blister.

Packungen mit 25 Tabletten

Packungen mit 50 Tabletten

Packungen mit 100 Tabletten

Anstaltspackung mit 5000 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH

Heinz-Lohmann-Straße 5

27472 Cuxhaven

Tel. Nr.: 04721-606-0

Fax Nr.: 04721-606-333

E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

5393.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.03.1985/19.03.2002

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig