

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dytide® H 50 mg/25 mg
Tabletten

Wirkstoffe: Triamteren, Hydrochlorothiazid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil:
155,1 mg Lactose-Monohydrat/Tablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbe, leicht marmorierte, flache und facetierte Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tabletten können halbiert werden.

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.

Bluthochdruck

Zu Beginn der Behandlung bis zu 2 × täglich 1 Tablette. Als Erhaltungsdosis genügt meistens 1 oder ½ Tablette pro Tag.

Ödeme

Zu Beginn der Behandlung 2 × täglich 1–2 Tabletten. Als Erhaltungsdosis genügt ½ Tablette täglich bzw. 1 Tablette jeden 2. Tag. Je nach Grad der Ausschwellung kann diese Dosis auf bis zu 2 Tabletten 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 Tablette bzw. 2 Tabletten 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	Tabl./d (max.)
100–75	bis 1,3	100 mg/d	2 × 1
75–50	1,3–1,5	50 mg/d	1 × 1
50–30	1,5–1,8	25 mg/d	1 × 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 Tablette pro Tag nicht überschritten

werden. Dytide H-Tabletten verfügen deshalb über eine Bruchkerbe.

Art und Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen, Dytide H unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unmittelbar nach dem Essen einzunehmen. Bei einer Tagesdosis von einer halben bzw. einer Tablette sollte diese morgens eingenommen werden. Bei Verordnung von 2 × täglich 1–2 Tabletten sollten diese morgens und mittags eingenommen werden.

Eine zeitliche Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Triamteren, Hydrochlorothiazid und anderen Thiaziden sowie Sulfonamiden (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der sonstigen Bestandteile
- 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
- Hypercalcämie
- Glomerulonephritis
- Schwangerschaft
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dytide H 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)
- Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. bei Leberzirrhose oder chronischem Alkoholabusus).

Bei Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Dytide H 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 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 Alkohol-

abusus, 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. Glukose 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 Dytide H sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Calcium-Ionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

In der Kombination Dytide H 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. Dytide H beeinflusst den Säure-Basen-Haushalt nicht nachteilig und wirkt auch bei erhöhtem Aldosteronspiegel. Eine gleichzeitige Kalium- oder Magnesiumsubstitution ist in der Regel nicht erforderlich.

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 HCTZ unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

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

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels

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

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Hochdosiertes Salizylat in Kombination mit Dytide H kann die toxische ZNS-Wirkung des Salizylats verstärken.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Dytide H und Arzneimitteln, die zu Kalium- und Magnesiumverlusten führen, z. B. kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, ACTH, Laxantien (chron. Abusus), Amphotericin B, Carbenoxolon, Penicillin G und Salizylate, 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 Dytide H 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 Dytide H-Therapie eine verstärkte und verlängerte Wirkung aufweisen. Für den Fall, dass Dytide H vor der Anwendung curareartiger Muskelrelaxantien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Dytide H informiert werden.

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch Colestipol und Colestyramin vermindert.

Gleichzeitige Gabe von Dytide H und Chinidin führt zu einer Verminderung der Chinidinausscheidung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolyisen 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).

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

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.

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

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

Die Therapie mit Dytide H 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Dytide H 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 Methyldopa infolge einer Antikörperbildung gegen Hydrochlorothiazid, sowie Thrombozytopenie (häufiger).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Arzneimittelfieber.

Sehr selten: Anaphylaktoide Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperglykämie und Glukosurie und zwar sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latenter 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

ten 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.

Gefäßkrankungen

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 Dytide H 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 Betarezeptorenblockern, wahrscheinlich aber auch bei Monotherapie mit Dytide H, 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.

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 Hypo-

volämie 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 von Dytide H kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Dytide H umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurzzeitig zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Dytide H 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
 - Glukose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat)
 - Ionenaustauscher oral oder rektal (z. B. Resonium A, Sorbisterit)
 - Hämo- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz.
 - Calciumgluconat langsam i. v. (bei digitalisierten Patienten kontraindiziert)
 - β_2 -Agonisten i. v.
 - Schleifendiuretika bei erhaltener Nierenfunktion
- Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.
- bei Azidose: Hydrogencarbonat-Infusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretikum und kaliumsparendes Diuretikum in Kombination

ATC-Code: C03EA01

Triamteren

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Triamteren reduziert am spätdistalen Teil des Tubulus den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoffionen, so dass eine verstärkte Natriurese erfolgt; die renale Ausscheidung von Kalium wird verringert. Es kommt zur Ausscheidung eines alkalischen Harns und zu einer geringgradigen metabolischen Azidose.

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-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 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 Calciumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hypercalcämie 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 EigenschaftenTriamteren

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

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60–75% resorbiert. Nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. werden Plasmaspitzenkonzentrationen von 142 ng/ml nach 2–5 Stunden erreicht, nach 50 mg Hydrochlorothiazid p.o. 260 ng/ml nach 2–4 Stunden.

Hydrochlorothiazid wird zu 65% an Plasmaeweiß 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 einer Woche nach Therapieende anhalten.

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

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–8 Stunden.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur SicherheitTriamteren**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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

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

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

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 Potenzial:

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

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes 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**

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Maisstärke
Calciumcarbonat
Carmellose-Calcium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.]
Povidon K 25
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung in Faltschachtel

Packung mit 30 Tabletten, 50 Tabletten, 90 Tabletten. Klinikpackungen mit 600 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna

Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

6901.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.01.1986/17.01.2005

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt