

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dytide® H 50 mg/25 mg  
Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 155,1 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbe, leicht marmorierte, flache und facetierte Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art 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 gegen die Wirkstoffe und andere Thiazide sowie Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Niereninsuffizienz bei einem Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min
- schwere Leberfunktionsstörungen (Praeloma/Coma hepaticum)
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie
- Hyperkaliämie
- Anurie
- Hyperkalzämie
- Glomerulonephritis
- Schwangerschaft
- Stillzeit

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dytide H darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Hypotonie
- Zerebralklerose
- 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 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. 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 Kaliumverluste 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.

#### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ können zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen, und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 Abschnitte 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 nicht-steroidale 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 nicht-steroidaler 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 Chindinausscheidung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyl-dopa 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 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 Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

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

Stillzeit

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 Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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.

Siehe Tabelle auf Seite 3

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

#### 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 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.

Systemorgan- klassen (MedDRA)	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)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (ein- schließlich Zysten und Polypen)						Nicht-melanozytä- rer Hautkrebs (Ba- salzellkarzinom und Plattenepithelkarzi- nom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Dosis- und alters- abhängige Wasser- und Elektrolytstö- rungen, insbeson- dere Hypokaliämie <sup>1</sup> , Hyponatriämie und Hypochlorämie so- wie Hyperkalzämie <sup>2</sup>		Hyperkaliämie <sup>3</sup> , Hämokonzentration mit Thrombosen und Embolien infol- ge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese		Megaloblastäre und aplastische Anämie, Leukopenie, Agra- nulozytose, hämoly- tische Anämie <sup>4</sup> , so- wie Thrombozyto- penie (häufiger)	
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelfieber		Anaphylaktoide Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun- gen	Hyperglykämie und Glukosurie <sup>5</sup> , Erhö- hung der Chole- sterin- und Trigly- ceridspiegel im Serum sowie eine in der Regel asymptomatische Hyperurikämie, die jedoch bei prädis- ponierten Patienten Gichtanfälle auslö- sen kann		Metabolische Azi- dose, metabolische Alkalose			
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrheitszustän- de infolge Dehydra- tation und Hypovol- ämie bei exzessiver Diurese			
Erkrankungen des Nervensystems	Müdigkeit, Benom- menheit, Schläfrig- keit, Schwäche, Schwindel, Kopf- schmerzen, Nervo- sität, Apathie infol- ge von Wasser- und Elektrolytstö- rungen					
Augenerkrankungen		Geringgradige Sehstörungen	Einschränkung der Bildung der Tränen- flüssigkeit			
Herzerkrankungen			Kreislaufkollaps in- folge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Di- urese, Orthostati- sche Regulations- störungen, Hypoto- nie, EKG-Verände- rungen			
Gefäßerkrankungen			Allergische Reak- tionen wie Vaskulitis			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Akute interstitielle Pneumonie	Plötzlich auftreten- des Lungenödem mit Schocksympto- matik <sup>6</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Pankreatitis, Hyperamylasämie	Übelkeit, Erbre- chen, Diarrhö; Schmerzen und Krämpfe im Bauch- raum <sup>7</sup>			

## Fortsetzung Tabelle

Systemorgan- klassen (MedDRA)	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)
Leber- und Gallenerkrankungen		Akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis	Ikterus			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Allergische Hauter- scheinungen wie Pruritus, Hautrö- tung, Hautaus- schlag, Urtikaria und chronische Photosensibilität			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankun- gen		Muskelverspannun- gen, Hypotonie der Skelettmuskulatur infolge einer Hypo- kaliämie	Konvulsionen infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diu- rese, kutaner Lu- pus erythematodes			
Erkrankungen der Nieren und Harn- wege		Erhöhung der harn- pflichtigen stick- stoffhaltigen Sub- stanzen (Azotämie) und Ausbildung von Harnsteinen	Akutes Nierenver- sagen infolge Dehy- dratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese		Verschlimmerung eines akuten Nieren- versagens sowie abakterielle intersti- tielle Nephritiden mit konsekutivem aku- tem Nierenversa- gen, Nierensteine <sup>8</sup>	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Potenzstörungen <sup>9</sup>			

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> mit Allgemeinsymptomen wie Mundtrockenheit, Durst, Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen

<sup>3</sup> besonders bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

<sup>4</sup> bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa infolge einer Antikörperbildung gegen Hydrochlorothiazid

<sup>5</sup> sowohl bei Stoffwechselfgesunden als auch bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus bzw. mit Kaliummangel

<sup>6</sup> Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen.

<sup>7</sup> Diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel vermeiden, wenn Dytide H nach dem Essen eingenommen wird.

<sup>8</sup> Nach längerer Einnahme von Triamteren. Bei den meisten Patienten fanden sich jedoch Hinweise auf früher schon aufgetretene Oxalat- oder Uratsteine, die nicht im Zusammenhang mit einer Triamteren-Einnahme standen.

<sup>9</sup> In Kombination mit Betarezeptorenblockern, wahrscheinlich aber auch bei Monotherapie mit Dytide H

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 Giftelimination (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)
  - Häm- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz.
  - Calciumgluconat langsam i. v. (bei digitalisierten Patienten kontraindiziert)
  - $\beta_2$ -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: Low-ceiling Diuretika und kaliumsparende Mittel

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 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.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fäl-

len von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50\ 000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25\ 000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100\ 000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 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 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 einer Woche nach Therapie 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 Sicherheit

#### Triamteren

##### Akute Toxizität:

Die akute Toxizität von Triamteren wurde bei Ratten und Mäusen untersucht. Nach oraler Gabe betrug die  $LD_{50}$  bei der Maus 285 mg/kg KG. Bei i. v.-Verabreichung an Mäusen wurden  $LD_{50}$ -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  $LD_{50}$ -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  $LD_{50}$ -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 30 und 600 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**

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. Januar 1986/17. Januar 2005

**10. STAND DER INFORMATION**

11.2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt