

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Amilorid/HCT AL  
Amiloridhydrochlorid 5 mg und Hydrochlorothiazid 50 mg pro Tablette

Wirkstoffe: Amiloridhydrochlorid 2 H<sub>2</sub>O und Hydrochlorothiazid

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jede Tablette enthält: 5,68 mg Amiloridhydrochlorid 2 H<sub>2</sub>O (entspr. 5 mg Amiloridhydrochlorid) und 50 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 0,252 mg Natrium, 85,00 mg Lactose-Monohydrat, 0,15 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Tablette

Runde, bikonvexe, pfirsichfarbene Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und Facettenrand.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- Arterielle Hypertonie
- Kardiale Ödeme.

Das Kombinationspräparat Amilorid/HCT AL wird nur bei Patienten empfohlen, bei denen eine Verminderung von Kaliumverlusten angezeigt ist.

**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 Behandlungsbeginn 1-mal ½ Tablette Amilorid/HCT AL (entspr. 25 mg Hydrochlorothiazid und 2,5 mg Amiloridhydrochlorid) täglich.

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 12,5 mg Hydrochlorothiazid und 1,25 mg Amiloridhydrochlorid täglich. Für diese Dosierung stehen Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Kardiale Ödeme

Zu Behandlungsbeginn 1-mal ½ bis 1 Tablette Amilorid/HCT AL (entspr. 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 Amilorid/HCT AL (entspr. 100 mg Hydrochlorothiazid und 10 mg Amiloridhydrochlorid) täglich erhöht werden.

Bei Nierenfunktionsstörungen sollte Amilorid/HCT AL der Einschränkung entsprechend dosiert werden.

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten (Patienten mit ausgeprägter Wassereinlagerung infolge Herzmuskelschwäche)

kann die Resorption von Amilorid/HCT deutlich eingeschränkt sein.

**Art der Anwendung**

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.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Dauer der Anwendung**

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

Nach Langzeitbehandlung sollte Amilorid/HCT AL ausschleichend abgesetzt werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegenüber Amiloridhydrochlorid, Hydrochlorothiazid, andere Thiazide, Gelborange S oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamide (Kreuzreaktion)
- schwere 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)
- akute Glomerulonephritis
- Coma und Praecoma hepaticum
- Hyperkaliämie
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie
- Hyperkalzämie
- Gicht
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei

- 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 und 1,5 mg/100 ml)
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Prädisposition für eine respiratorische oder metabolische Azidose.

Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Amilorid/HCT AL unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen kaliumsparenden Arzneimitteln (z.B. Spirolacton, Triamteren) oder Kaliumsalzen sollte wegen erhöhter Gefahr des Auftretens einer Hyperkaliämie vermieden werden.

Über die Sicherheit der Anwendung von Amilorid/HCT bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher

von der Behandlung mit Amilorid/HCT AL auszuschließen.

Hinweise:

Die Therapie sollte abgebrochen werden, sobald eine der oben genannten Gegenanzeigen bzw. eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- 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.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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).

Während einer Langzeittherapie mit Amilorid/HCT AL sollten die Serumelektrolyte (Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium), die harnpflichtigen Substanzen (Serumkreatinin und Harnstoff), die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride) 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.

Amilorid/HCT AL muss vor einer Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens drei Tage vor Durchführung eines Glucosetoleranztests abgesetzt werden.

**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 beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

**Dopingkontrollen**

Die Anwendung des Arzneimittels Amilorid/HCT AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

**Sonstige Bestandteile**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Amilorid/HCT AL nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amilorid/HCT AL kann durch andere Diuretika, blutdrucksenkende Arzneimittel,  $\beta$ -Rezeptorenblocker, Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren oder durch Alkoholgenuss verstärkt werden.

Unter Behandlung mit Amilorid/HCT AL 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 nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin) können die antihypertensive und antidiuretische Wirkung von Amilorid/HCT AL vermindern. Bei hoch dosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter Amilorid/HCT AL-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

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 Amilorid/HCT AL abgeschwächt werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von Amilorid/HCT AL und  $\beta$ -Rezeptorenblockern.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Amilorid/HCT AL-Therapie entwickelten 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 Amilorid/HCT AL und kaliumretierenden Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylaten oder Laxanzien 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 Amilorid/HCT AL und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Resorption des Hydrochlorothiazid-Anteils von Amilorid/HCT AL.

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Die Anwendung von Amilorid/HCT AL 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

**Stillzeit**

Amilorid/HCT AL darf in der Stillzeit nicht angewendet werden, da für Amilorid keine Untersuchungen zur Milchgängigkeit vorliegen und Hydrochlorothiazid die Milchproduktion hemmen kann (siehe auch Abschnitt 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 Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)**

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Unter der Behandlung mit Amilorid/HCT können in seltenen Fällen Leukopenie, häufiger Thrombozytopenien auftreten. Einzelfälle: Aplastische Anämie.

Durch den Anteil an Hydrochlorothiazid kann es zu einer Agranulozytose kommen.

**Erkrankungen des Immunsystems**

Unter der Behandlung mit Amilorid/HCT können in seltenen Fällen allergische Hautreaktionen (z.B. Erythem, photoallergisches Exanthem, Urtikaria, Juckreiz) auftreten.

Durch den Anteil an Hydrochlorothiazid kann es zu Anaphylaxie und Arzneimittel-fieber kommen.

Infolge der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyl-dopa wurde eine immunhämolytische Anämie beobachtet.

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung von Amilorid/HCT AL kann es zu Stö-

rungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zur Hyperkaliämie und Hyponatriämie, 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 schlaflaffe 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.

Hypermagnesiurien sind häufig und äußern sich nur gelegentlich als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.

Häufig treten unter Amilorid/HCT 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 Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann sich bemerkbar machen.

Durch den Anteil an Hydrochlorothiazid kann es zu einer Hyperkalzämie kommen.

**Psychiatrische Erkrankungen**

Es wurden Depressionen beobachtet.

**Augenerkrankungen**

Selten: Geringgradige Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen, Xanthopsie). Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit. Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern.

**Herzkrankungen**

EKG-Veränderungen und gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können auftreten. Es wurden pectanginöse Beschwerden, Tachykardien sowie bei einem Patienten

mit partiellem Herzblock die Entwicklung eines kompletten Blocks beobachtet.

**Gefäßerkrankungen**

Unter der Behandlung mit Amilorid/HCT kann in seltenen Fällen eine Vaskulitis auftreten.

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Unter Hydrochlorothiazid wurde in seltenen Fällen das Auftreten einer akuten interstitiellen Pneumonie berichtet. Einzelfälle: Plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik. Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum), Pankreatitiden. Unter Amiloridhydrochlorid wurde die Aktivierung eines wahrscheinlich vorbestehenden peptischen Ulcus berichtet.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Unter der Behandlung mit Amilorid/HCT kann in seltenen Fällen ein cholestatischer Ikterus auftreten. Bei vorbestehender Cholelithiasis kann eine akute Cholezystitis auftreten.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Unter der Behandlung mit Amilorid/HCT kann in Einzelfällen ein kutaner Lupus erythematodes auftreten.

Durch den Anteil an Hydrochlorothiazid kann es zu Purpura kommen.

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Häufig: Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Unter der Behandlung mit Amilorid/HCT kann in seltenen Fällen eine akute interstitielle Nephritis auftreten.

Des Weiteren wurden Dysurie, Nykturie, Polyurie und Pollakisurie beobachtet.

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Selten: Potenzstörungen.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Es wurden vermehrtes Schwitzen und Geschmacksstörungen beobachtet.

**Untersuchungen**

Häufig: Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride).

Gelegentlich: Reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum. Hyperamylasämien.

Des Weiteren wurde ein Anstieg der Leberwerte (GOT, GPT) beobachtet.

Gelborange S, Aluminiumsalz kann allergische Reaktionen hervorrufen.

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

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, schlaflaffe 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 Amilorid/HCT AL kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung  
Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Amilorid/HCT AL umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Amilorid/HCT zu vermindern.

In schweren Fällen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, 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
  - Glucose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat)
  - Ionenaustauscher oral oder rektal (z.B. Resonium A, Sorbisterit)
  - Häm- 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: Pyrazincarbonylguanidin-Thiazid-Kombination; Kaliumbewahrendes Antihypertonikum und Diuretikum  
ATC-Code: C03EA41

#### 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 alkaliisiert wird. Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Calciumausscheidung über die Niere reduziert, 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 Gefäßtonus-mindernde 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-sensible Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10–12 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 Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-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 Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung 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).

#### 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 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 Amiloridhydrochlorid schwach antiödematös.

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

#### 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.

#### 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 Stunden; siehe auch Abschnitt 4.3).

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 2 Stunden ein.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid und Amilorid im Tierversuch haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

#### 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.

#### 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.

**Reproduktionstoxizität**

Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies mit Amilorid ergaben keine Hinweise auf embryonale Missbildungen.

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

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7.500 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**

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum, Gelborange-S-Aluminiumsalz.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen  
Originalpackung mit 50 und 100 Tabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummer**

10331.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
05. Dezember 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
29. April 2005

**10. Stand der Information**

Oktober 2018

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin