

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Triamteren/HCT AL
Triamteren 50 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg
pro Filmtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 98 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Leichte Formen des Bluthochdrucks
- Krankhafte Wasseransammlungen im Gewebe (Ödeme) bei Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen, insbesondere wenn ein Kaliumverlust vermieden werden soll
- Zur Unterstützung der Behandlung mit Herzglykosiden bei Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz), wenn eine zusätzliche Entwässerung erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Behandlung des Bluthochdruckes

Zu Beginn der Behandlung bis zu 2-mal täglich 1 Filmtablette Triamteren/HCT AL. Als Erhaltungsdosis genügt meistens 1 oder ½ Filmtablette Triamteren/HCT AL pro Tag.

Ödembehandlung

Bei Behandlungsbeginn morgens und mittags je 1–2 Filmtabletten Triamteren/HCT AL. Die weitere Dosierung wird vom Arzt besonders festgelegt und richtet sich nach dem Grad der Entwässerung; sie beträgt im Allgemeinen ½ Filmtablette Triamteren/HCT AL täglich oder 1 Filmtablette Triamteren/HCT AL jeden 2. Tag.

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollte die Dosis entsprechend eingeschränkt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann die Aufnahme (Resorption) von Triamteren/HCT AL deutlich eingeschränkt sein.

Herzinsuffizienz

Die Dosierung sollte in Abhängigkeit vom Untersuchungsbefund variiert werden. Dabei spielt eine regelmäßige Gewichtskontrolle und die Festlegung eines Sollgewichts eine dominierende Rolle. Um einen ausgeglichenen Hydratationsgrad herbeizuführen, sollte die Anwendung von 1 Filmtablette bzw. 2 Filmtabletten Triamteren/HCT AL pro Tag ausreichen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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)	Triamteren-Dosis/Tag	Filmtabletten/Tag (max.)
100–75	100 mg	2-mal 1
75–50	50 mg	1-mal 1
50–30	25 mg	1-mal ½

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen. Die Einnahme erfolgt bei Einmalgabe morgens, bei 2-maliger Gabe morgens und mittags.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Nach Langzeitbehandlung wird Triamteren/HCT AL ausschleichend abgesetzt.

4.3 Gegenanzeigen

Triamteren/HCT AL darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide, mögliche Kreuzreaktionen beachten!
- bei schweren Nierenfunktionsstörungen (akutes Nierenversagen oder Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter oder fehlender Harnproduktion; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min),
- bei akuter Glomerulonephritis,
- bei schweren Leberfunktionsstörungen mit Bewusstseinsstörungen (Coma und Praecoma hepaticum),
- bei Hyperkaliämie,
- bei Hypokaliämie, die auf eine Behandlung nicht anspricht,
- bei schwerer Hyponatriämie,
- bei Hyperkalziämie,
- bei Hypovolämie,
- bei Gicht,
- in der Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- stark erniedrigtem Blutdruck (Hypotonie),
- schwerer Zerebralsklerose,
- schwerer Koronarsklerose/koronarer Herzkrankheit,
- bestehendem, manifesten oder latenten Diabetes mellitus,
- eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min),
- eingeschränkter Leberfunktion,
- eine Übersäuerung des Blutes begünstigenden Zuständen (Prädisposition für eine respiratorische oder metabolische Azidose),
- Nierensteinen in der Vorgeschichte,

- Verdacht auf Folsäuremangel (z.B. bei Leberzirrhose oder chronischem Alkoholabusus),
- Hyperurikämie.

Die Therapie sollte abgebrochen werden bei:

- therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushalts,
- Überempfindlichkeitsreaktionen,
- ausgeprägten orthostatischen Beschwerden,
- starken gastrointestinalen Beschwerden,
- starken zentralnervösen Störungen,
- Pankreatitis,
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie),
- akuter Cholecystitis,
- Auftreten einer Vaskulitis,
- Verstärkung einer bestehenden Kurzsichtigkeit,
- Azidose (Therapie auf Schleifendiuretikum vom Furosemid-Typ umstellen).

Hinweise:

Bei Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min) ist Triamteren/HCT AL 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.

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).

Überwachungsmaßnahmen

Zu Beginn einer Therapie sollten vermehrt Kaliumkontrollen erfolgen.

Wenn sich ein Gleichgewicht im Kaliumhaushalt eingestellt hat, genügt es, den Serum-Kalium-Spiegel seltener zu kontrollieren.

Ferner sollten bei einer Langzeittherapie weitere Serumelektrolyte (Natrium-, Calcium- und Magnesium-Ionen) sowie die harnpflichtigen Substanzen (Serumkreatinin und Harnstoff), die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride) sowie der Blutzucker, ggf. auch die Serumharnsäure und die Transaminasen regelmäßig kontrolliert werden.

Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen sollten außerdem die Thrombozytenzahl sowie das Blutbild und Differenzialblutbild bestimmt werden.

Patienten unter Digitalis-, Glukokortikoid- oder Laxanzienbehandlung sowie Patienten mit Diabetes mellitus oder Hyperurikämie und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion müssen bei gleichzeitiger Einnahme von Triamteren/HCT AL besonders sorgfältig überwacht werden.

Labortests

Triamteren/HCT AL muss vor Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindes-

tens 3 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).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen des Arzneimittels dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Triamteren/HCT AL abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Triamteren/HCT AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Triamteren/HCT AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Triamteren/HCT AL kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren oder durch Alkoholgenuß verstärkt werden.

Unter Behandlung mit Triamteren/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 Behandlung mit Diuretika sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit ACE-Hemmern abgesetzt werden, um die Möglichkeit eines Blutdruckabfalls zu Behandlungsbeginn zu vermindern. Der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren.

Bei zusätzlicher Gabe von Arzneimitteln, die zu einem Natriummangel führen können, wird besonders bei älteren Patienten die Gefahr eines Natriummangels erhöht.

Salicylate und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin) können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Triamteren/HCT AL vermindern. Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Wenn unter der Behandlung mit Triamteren/HCT AL eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge (Hypovolämie) auftritt, kann die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei zusätzlicher Gabe von Indometacin, ACE-Hemmern, anderen kaliumsparenden Arzneimitteln oder Kaliumsalzen erhöht sich die Gefahr des Auftretens einer Hyperkaliämie.

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin oder Colestipol (Cholesterinsenkung) vermindert die Absorption des Hydrochlorothiazid-Anteils von Triamteren/HCT AL.

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

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln (Mittel gegen Gicht) sowie gefäßverengende Substanzen (Noradrenalin und Adrenalin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Triamteren/HCT AL abgeschwächt werden.

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

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Behandlung mit Triamteren/HCT AL entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Triamteren/HCT AL und bestimmten Hormonen (Glukokortikoide, ACTH), bestimmten Antibiotika (Amphotericin B, Penicillin G), Salicylaten, Furosemid oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

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

Die gleichzeitige Gabe von Chinidin vermindert die Chinidinausscheidung.

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.

Stillzeit

Die Wirkstoffe gehen in die Muttermilch über. Hydrochlorothiazid kann die Milchbildung hemmen.

Triamteren/HCT AL darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Bei vitaler Indikation ist abzustellen.

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen wie Blutdruckabfall, Müdigkeit, Sehstörungen, Schwindel und Verwirrheitszustände kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel 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).

Herz-/Kreislaufkrankungen

Häufig: Bei hoher Dosierung kann es zu Hypotonie, Kreislaufstörungen mit vermindertem Blutdruck beim Wechsel vom Liegen zum Stehen (orthostatische Regulationsstörungen) und Herzklopfen kommen.

Gelegentlich: Insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten kann es zu Thrombosen und Embolien kommen.

Starke Verminderung der Herzfrequenz (Bradykardie) oder andere Herzrhythmusstörungen können auftreten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Hämokonzentration mit Thrombosen und Embolien infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese. Thrombopenie, Leukopenie.

Sehr selten: Megaloblastäre Anämie, Agranulozytose, aplastische Anämie. Immun-hämolytische Anämie infolge Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyl dopa.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Apathie infolge von Wasser- und Elektrolytstörungen.

Gelegentlich: Parästhesien und Paralysen, Paresen.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Geringgradige Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen, Farbsehstörungen [Gelbsehen]), Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit, Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit. Nicht bekannt: Aderhauterguss, akutes Engwinkelglaukom.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Akute Lungenentzündung (interstitielle Pneumonie) unter Einnahme von Hydrochlorothiazid.

Sehr selten: Plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik. Es wird angenommen, dass es sich dabei um eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid handelt. Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Appetitlosigkeit und Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum); diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel vermeiden, wenn Triamteren/HCT AL nach dem Essen eingenommen wird. Pankreatitis. Hyperamylasämie. Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation infolge einer Hypokaliämie. Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zum paralytischen Ileus führen.

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, abakterielle interstitielle Nephritiden mit konsekutivem akuten Nierenversagen. Entstehen von Nierensteinen 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.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen (z.B. Erythem, photoallergisches Exanthem, Urtikaria, Juckreiz).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelverspannung. Hypotonie der Skelettmuskulatur infolge einer Hypokaliämie.

Gelegentlich: Krämpfe (Muskelschmerzen und -krämpfe, z.B. Wadenkrämpfe) infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Häufig: Hyperglykämie und Glukosurie. Dies kann bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann sich bemerkbar machen. Reversibler Anstieg harnpflichtiger Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum.

Gelegentlich: Vorübergehender Anstieg der Blutfette (Cholesterin, Triglyzeride). Metabolische Azidose, metabolische Alkalose.

Salzhaushalt (Serumelektrolyte)

Sehr häufig kommt es bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung von Triamteren/HCT AL zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zu Hyper-

kaliämie und Hyponatriämie, ferner zu Hypochlorämie, Hypomagnesiämie sowie gelegentlich zu Hypokaliämie.

Bei hoher Dosierung können übermäßige, auf die verstärkte Harnausscheidung zurückzuführende Flüssigkeits- und Natriumverluste auftreten, die sich häufig als Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe (z.B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Nervosität, verminderten Blutdruck und Kreislaufstörungen mit vermindertem Blutdruck beim Wechsel vom Liegen zum Stehen und Herzklopfen äußern. Bei exzessiver Harnausscheidung kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zu Hämokonzentration und gelegentlich 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, Missempfindungen und schlaffe Lähmungen sowie eine starke Verminderung der Herzfrequenz oder andere Herzrhythmusstörungen auftreten.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Missempfindungen an den Gliedmaßen, Lähmungen, Teilnahmslosigkeit, Stuhlverstopfung, übermäßiger Gasansammlung im Magen-Darm-Trakt und Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einer Darmlähmung und zu Bewusstseinsstörungen führen.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Allergische Reaktionen, z.B. Vaskulitis.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Arzneimittelfieber. Sehr selten: Anaphylaktoide Reaktionen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Akute Cholezystitis, insbesondere bei vorbestehender Cholelithiasis. Gelegentlich: Ikterus.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: In Kombination mit Beta-Rezeptorenblockern, wahrscheinlich aber auch bei Monotherapie mit Triamteren/HCT AL, können Potenzstörungen auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Verwirrheitszustände infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese.

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlusts (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie) abhängig. Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z.B. Wadenkrämpfen), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen, infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen führen.

Eine Hyperkaliämie kann klinisch durch Allgemeinsymptome (Müdigkeit, allgemeines Schwäche- und Unlustgefühl), kardiovaskuläre (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall) und neurologische Symptome (Parästhesien, schlaffe Paralysen, Apathie, Verwirrheitszustände) in Erscheinung treten.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum hypokaliämischen Koma führen.

Durch den Triamteren-Anteil von Triamteren/HCT AL kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Therapiemaßnahmen von Intoxikationen

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

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

Neben der Überwachung der vitalen Parameter müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Base-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, Glucose-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 -Agonisten i.v.; Schleifendiuretika bei erhaltener Nierenfunktion.
- Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachtherapie durchgeführt werden.
- Bei Azidose: Hydrogencarbonat-Infusion.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika und kaliumsparende Mittel in Kombination: Triamteren (kaliumsparendes Diuretikum) und Hydrochlorothiazid (Thiazid-Diuretikum). ATC-Code: C03EA21

Durch die Kombination von Triamteren (kaliumsparend) und dem Saluretikum Hydrochlorothiazid (kaliumverlierend) ist eine weitgehend kaliumneutrale diuretische Therapie möglich, die im Allgemeinen zu keinen Veränderungen des Kaliumhaushalts führt.

Triamteren

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Triamteren reduziert am distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium- gegen Kalium- und Wasserstoff-Ionen, so dass eine verstärkte Natriurese erfolgt. Die renale Ausscheidung von Kalium wird verringert.

Die antihypertensive 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 wird vermindert.

Durch vermehrte Wasser- und Natriumelimination wirkt Triamteren schwach antiödematös.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das wie andere Diuretika dieser Gruppe primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnabfluss vergrößert.

Thiazid-Diuretika hemmen vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumreabsorption, wobei maximal etwa 15% des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht 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 Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische

Wirkung von Hydrochlorothiazid nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert.

Während der Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Calciumausscheidung über die Nieren reduziert, so dass eine Hyperkalziämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten wirkt Hydrochlorothiazid blutdrucksenkend. Der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend erklärt. 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) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

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

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 (≥ 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 (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 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

Triamteren wird nach oraler Gabe rasch zu etwa 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Wegen eines hepatischen First-pass-Metabolismus erreicht die absolute orale Bioverfügbarkeit nur etwa 50%.

Die Plasmaeiweißbindung beträgt 50–55%, das Verteilungsvolumen 2–3 l/kg KG.

Triamteren ist gering plazentagängig. Ein aktiver Transportmechanismus wird angenommen. Triamteren geht in die Muttermilch über.

Triamteren wird in den schwächer wirkenden Metaboliten Hydroxy-Triamteren-Schwefelsäure-Ester überführt.

Die Ausscheidung erfolgt zu einem geringen Teil unverändert renal und biliär. Zum überwiegenden Teil wird es in Form seines Metaboliten vorzugsweise renal ausgeschieden (tubuläre Sekretion); die Elimination über die Galle mit den Fäzes ist gering.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Triamteren und seinem Metaboliten beträgt jeweils 3 Stunden, die biologische Halbwertszeit (Wirkhalbwertszeit) bezüglich der kaliumretinierenden Wirkung ist wesentlich länger.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation rasch zu etwa 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt etwa 70%. Die diuretische Wirkung tritt nach 45–90 Minuten ein.

Maximale Plasmakonzentrationen werden gewöhnlich nach 2–4 Stunden, bei höheren Dosierungen nach 4–6 Stunden erreicht. Die Wirkdauer beträgt in der Regel 6–12 Stunden.

Die Plasmaeiweißbindung beträgt 64–90%. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,5–1 l/kg KG.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Der Quotient Umbilikalvene/mütterliches Plasma beträgt 0,8. Die Konzentration von Hydrochlorothiazid in der Amnionflüssigkeit ist 5- bis 19-fach höher als die des Umbilikalvenenbluts oder mütterlichen Plasmas, was durch eine paraplastare Passage oder Akkumulation in der Amnionflüssigkeit durch renale Ausscheidung durch den Feten erklärt werden kann. Hydrochlorothiazid geht in die Muttermilch über.

Hydrochlorothiazid wird nach einem Zweikompartiment-Modell über die Nieren mit dem Urin eliminiert.

Es unterliegt einer aktiven Sekretion im proximalen Tubulus. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 6–8 Stunden (a-Phase 1,7, b-Phase 13,1 Stunden). Die biologische Halbwertszeit (Wirkhalbwertszeit) beträgt dosisabhängig 6–12 Stunden.

Hydrochlorothiazid wird beim Gesunden überwiegend unverändert renal ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Nach 5-tägiger Gabe von 8000 mg/kg Triamteren und Hydrochlorothiazid im Verhältnis 1 : 1 an Ratten zeigten sich keine toxischen Wirkungen.

LD₅₀ (mg/kg KG) Triamteren

	p.o.	i.p.
Maus	619	79
Ratte	1693	351

LD₅₀ (mg/kg KG) Hydrochlorothiazid

	i.p.	i.v.	p.o.
Maus	578	590	2830

Ratte	234	990	1270
Kaninchen	–	461	–
Hund	–	250	–

Die therapeutische Breite der Thiazid-Diuretika ist außerordentlich hoch. Die toxische Dosis liegt 100- bis 1000-mal höher als die therapeutische wirksame Dosis.

Akute Überdosierung führt beim Menschen zu initialem Blutdruckabfall.

Subakute Toxizität

Triamteren und Hydrochlorothiazid im Verhältnis 1 : 1 wurden 13 Wochen lang in Dosen von 10, 20 und 40 mg/kg KG 5 Tage pro Woche an Ratten verabreicht. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrolltieren gefunden; das gleiche Ergebnis zeigten ähnliche Untersuchungen an Hunden.

Chronische Toxizität

Triamteren

Die Toleranzdosis bei der Maus liegt über 30 mg/kg KG pro Tag. Bei der Ratte liegt die toxische Grenzdosis bei 40 mg/kg KG, beim Hund bei 18 mg/kg KG.

Hydrochlorothiazid

Bei Wistar-Ratten führten Hydrochlorothiazidgaben über 8 Tage zu einer Hyperaktivität der Zona glomerulosa der Nebennieren. Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden blieben unverändert.

Chronische orale Applikation von 0,1% Hydrochlorothiazid mit dem Futter an F344-Ratten löste mit und ohne Natrium-Nitrit-Beimischung bei der Mehrzahl der Tiere die Entwicklung einer chronisch progressiven Nephropathie aus. Des Weiteren wurden eine Hyperplasie der Glandulae parathyreoideae und Läsionen der Blutgefäße beobachtet. Es kam zu keinen Todesfällen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Triamteren

Untersuchungen an Knochenmark von Mäusen zeigten 6, 16 und 24 Stunden nach p.o. Gabe von 25, 125 und 250 mg Triamteren/kg KG keinen klastogenetischen Effekt.

Orale Gaben von 5–300 mg/kg KG pro Tag über 5 Tage an Mäusen zeigten keine Veränderungen der Hämatopoese im Sinne eines Folatantagonismus.

5–100 mg/kg KG pro Tag über 5 Tage erzeugten an weiblichen Mäusekeimzellen keine letalen Mutationen.

Hydrochlorothiazid

Im Ames-Test mit S9-Fraktion zeigten sich keine mutagenen Eigenschaften von Hydrochlorothiazid. Unter Anwesenheit von Nitrit-Ionen bildeten sich N-Nitroso-Derivate, die im Test mit einem *Salmonella typhimurium*-Stamm (TA 98) mutagen wirkten.

Langzeitstudien an Nagetieren ergaben keine Hinweise auf kanzerogene Eigenschaften von Triamteren und Hydrochlorothiazid.

Reproduktionstoxizität

Triamteren

Bei Mäusen und Ratten traten vermehrt Gaumenspalten auf. Auf teratogene Wirkun-

gen beim Menschen liegen keine Hinweise vor.

Hydrochlorothiazid

Bei männlichen Ratten kam es zur Samenblasenatrophie und zu einer Zunahme der Hodengewichte nach einer zweiwöchigen Gabe von täglich 500 mg/kg KG. Diese Störungen wurden beim Menschen nicht beobachtet. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Thiazide eingenommen hatten, wurden in seltenen Fällen Neutropenie, Thrombozytopenie und Agranulozytose beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, lösliche Maisstärke, Methylcellulose, Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2 : 1), Hochdisperses Siliciumdioxid, Simecon, Sorbinsäure (Ph. Eur.), vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 20, 30, 50, 90 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

4239.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. April 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. Februar 2006

10. Stand der Information

November 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig