

Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ockerfarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung erfolgt individuell.

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Erwachsene und Jugendliche über 50 kg KG

Leichte Formen der Hypertonie

Initial, falls erforderlich, morgens und mittags 1 Filmtablette.

Im Verlauf der Behandlung genügt meist 1 Filmtablette morgens.

Flüssigkeitsansammlungen in Geweben

Initial 2-mal täglich (morgens und mittags) 1-2 Filmtablette(n).

Im Verlauf einer Dauerbehandlung richtet sich die Dosierung nach dem Grad der Ausschwemmung. Häufig genügt bereits ½ Filmtablette täglich oder 1 Filmtablette jeden 2. Tag.

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:

<i>Kreatinin-Clearance (ml/min)</i>	<i>Triamteren-Dosis</i>	<i>Tabletten/d (max.)</i>
100-75	100 mg/d	2 x 1
75-50	50 mg/d	1 x 1
50-30	25 mg/d	1 x ½

Bei nachlassender Nierenleistung (Kreatinin-Clearance 50-30 ml/min) soll die Dosierung von ½ Tablette pro Tag nicht überschritten werden.

Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten

Art und Dauer der Anwendung

Filmtabletten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einnehmen.

Zum leichten Teilen Tablette mit der Bruchkerbe nach oben auf eine plane Unterlage legen, anschließend rechts und links neben der Bruchkerbe herunterdrücken.

Zur Blutdrucksenkung kann *Triamteren comp.-CT* mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kombiniert werden und begünstigt deren Wirkung.

Triamteren comp.-CT ist sowohl für die Kurzzeittherapie als auch für die mittel- und langfristige Anwendung geeignet.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Therapieeffekt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypovolämie
- erheblich eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin > 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- akute Glomerulonephritis
- Anurie
- Coma hepaticum
- Hyperkaliämie (> 5,5 mval/l)
- schwere Hypokaliämie
- Hyperkalzämie
- Hyponatriämie
- Gicht
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Triamteren comp.-CT darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Hypotonie
- Zerebralsklerose
- koronare Herzkrankheiten
- Diabetes mellitus
- eingeschränkter Leberfunktion
- Niereninsuffizienz bei leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30-60 ml/min)
- Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. Leberzirrhose, chronischer Alkoholabusus)

Die Therapie sollte abgebrochen werden bei:

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

Bei Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten, Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion müssen die entsprechenden Laborparameter engmaschiger kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist *Triamteren comp.-CT* weniger wirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten

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.

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 könnten 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).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom 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 akutes Winkelblockglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Arzneimittel-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung muss möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelblockglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Überwachungsmaßnahmen

- Zu Beginn einer Therapie sollten vermehrt Kaliumkontrollen erfolgen. Wenn sich ein Gleichgewicht im Kaliumhaushalt eingestellt hat, genügt es, den Serum-Kaliumspiegel seltener zu kontrollieren.
- Ferner sollten Glukose, Harnsäure, Blutfette und Kreatinin im Serum regelmäßig kontrolliert werden.
- Patienten unter Digitalis-, Kortikoid- oder Laxanzientherapie müssen regelmäßig überwacht werden.

Labortests

Vor Prüfung der Schilddrüsenfunktion und mindestens 3 Tage vor Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests muss *Triamteren comp.-CT* abgesetzt werden.

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Therapie 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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

Doping

Die Anwendung von *Triamteren comp.-CT* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Triamteren comp.-CT* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung kann durch andere Antihypertonika, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren sowie Alkohol verstärkt werden.

Durch zusätzliche Gabe von ACE-Hemmern kann es initial zu einem überschießenden Blutdruckabfall kommen. Eine Behandlung mit *Triamteren comp.-CT* sollte daher 2-3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden. Der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren.

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

Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten

Bei zusätzlicher Gabe von Kaliumsalzen oder anderen kaliumsparenden Arzneimitteln sowie ACE-Hemmern wird die Gefahr der Hyperkaliämie erhöht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Glukokortikoiden oder Laxanzien können vermehrt Kaliumverluste auftreten.

Die antihypertensive und diuretische Wirkung kann vermindert werden durch gleichzeitige Anwendung von Salicylaten oder anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Bei hoch dosierter Salicylatgabe kann die toxische Wirkung des Salicylates auf das ZNS verstärkt werden.

Colestyramin und Colestipol vermindern die Resorption von Hydrochlorothiazid.

Bei zusätzlicher Gabe von Arzneimitteln, die zu einer Hyponatriämie führen können, wird besonders bei älteren Patienten die Gefahr einer schweren Hyponatriämie erhöht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Bei gleichzeitiger hoch dosierter Lithiumtherapie wird die kardio- und neurotoxische Wirkung des Lithiums verstärkt.

Die Chinidinausscheidung kann vermindert werden.

Die Wirkungen von Insulin und oralen Antidiabetika, serumharnsäureenkenden Arzneimitteln, Noradrenalin und Adrenalin können abgeschwächt werden.

Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ können bei gleichzeitiger Gabe eine verstärkte und verlängerte Wirkung aufweisen.

Bei vorhandenem Kalium- und/oder Magnesiummangel können die Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzglykosiden verstärkt werden.

Gleichzeitige Gabe von *Triamteren comp.-CT* und Indometacin kann die glomeruläre Filtrationsrate einschränken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Triamteren comp.-CT darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 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

Triamteren comp.-CT darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Triamteren und Hydrochlorothiazid gehen in die Muttermilch über.

Bei vitaler Indikation ist abzustellen.

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

Reaktionsvermögen

Die Behandlung des Bluthochdruckes mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn oder Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>Häufig</i>	≥ 1/100, < 1/10
<i>Gelegentlich</i>	≥ 1/1.000, < 1/100
<i>Selten</i>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<i>Sehr selten</i>	< 1/10.000
<i>Nicht bekannt</i>	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

Gelegentlich: Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)

Sehr selten: Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa: Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff Hydrochlorothiazid.

Nicht bekannt: Die langfristige kontinuierliche Anwendung kann zu Elektrolytveränderungen führen, insbesondere zu Hypo- oder Hyperkaliämie ferner zu Hyponatriämie, Hypochlorämie und Hypomagnesiämie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Reversibler Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe (Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, vor allem zu Behandlungsbeginn); Gichtanfälle bei prädisponierten Patienten.

Gelegentlich: Metabolische Azidose, Hyperlipidämie

Nicht bekannt: Ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden, ein manifester kann sich verschlechtern.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Nervosität, Müdigkeit, Schwäche- und Schwindelgefühl.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Verstärkung einer bestehenden Kurzsichtigkeit (akute Myopie)

Nicht bekannt: Aderhauterguss, akutes Winkelblockglaukom

Herzkrankungen

Häufig: Herzklopfen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis

Nicht bekannt: Bei hohen Dosierungen steigt, insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen, das Risiko von Thrombosen und Embolien.

Erkrankungen der Atemwege

Sehr selten: Plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik, eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe, krampfartige abdominale Beschwerden

Gelegentlich: Hämorrhagische Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus, bei bereits bestehender Cholelithiasis: akute Cholecystitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hauterscheinungen (Erytheme, photoallergisches Exanthem, Urtikaria)

Sehr selten: Kutaner Lupus erythematodes

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe

Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Akute interstitielle Nephritis, Harnsteinbildung

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Orthostatische Regulationsstörungen

Gelegentlich: Arzneimittelfieber

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 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 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.

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 *Triamteren comp.-CT* kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Therapie von Intoxikationen

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit *Triamteren comp.-CT* 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 *Triamteren comp.-CT* zu vermindern.

Neben der Überwachung der vitalen Parameter müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Therapeutische Maßnahmen:

- bei Hypovolämie: Volumensubstitution
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie
- bei Hyperkaliämie:
- weitere Kaliumzufuhr unterbinden
- Glukose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat)
- Ionenaustauscher oral oder rektal (z. B. Resonium A, Sorbisterit)
- Hämo- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz
- Kalziumgluconat langsam i.v. (bei digitalisierten Patienten kontraindiziert)
- β 2-Agonisten i.v.

Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten

- 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: Diuretika und kaliumsparende Mittel in Kombination

ATC-Code: C03EA21

Triamteren

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Triamteren reduziert am distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoffionen, so dass eine verstärkte Natriuresis 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 Kaliumionen).

Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazid nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert.

Während der Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kalziumausscheidung über die Nieren reduziert, so dass eine Hyperkalzämie 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 und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

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

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

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 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-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 HCTZ: 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 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 wird in der Leber überwiegend in den schwächer wirksamen Hydroxy-Triamteren-Schwefelsäure-Ester übergeführt.

Die Ausscheidung von Triamteren erfolgt zu einem geringen Teil unverändert renal und biliär.

Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten

Zum überwiegenden Teil wird es in Form seines Metaboliten vorzugsweise renal ausgeschieden (tubuläre Sekretion); die Elimination über die Galle mit den Faeces ist gering.

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

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 Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 6-8 Stunden, die Plasmaeiweißbindung 64-90 % und das Verteilungsvolumen 0,5-1 l/kg KG.

Hydrochlorothiazid wird beim Gesunden überwiegend unverändert renal ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität und Kanzerogenität

Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen ergeben sich keine Hinweise auf ein klinisch relevantes mutagenes und kanzerogenes Potenzial von Triamteren und Hydrochlorothiazid.

Reproduktionstoxikologie

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

Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Hydrochlorothiazid.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Copolyvidon
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.) (MW: ca. 150.000)
Macrogol 6.000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu-Blisterpackungen

Packung mit 30 Filmtabletten

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten



6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

6619.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Mai 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juli 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig