

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dytide® H 50 mg/25 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 155,1 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie
- Chronische Herzinsuffizienz
- Kardiale, hepatische oder renale Ödeme

Dytide H wird angewendet bei Erwachsenen.

Die fixe Kombination aus Hydrochlorothiazid und Triamteren ist nicht als Initialtherapie geeignet, außer bei Patienten, bei denen eine Hypokaliämie unbedingt vermieden werden soll (wie z. B. Patienten mit Diuretika-induzierter Hypokaliämie, Herzrhythmusstörungen in der Anamnese, Digitalistherapie, schweren Leberfunktionsstörungen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bluthochdruck

Bei Behandlungsbeginn morgens und bei Bedarf auch mittags je 1 Tablette einnehmen. Zur Dauerbehandlung genügt meist 1 oder ½ Tablette pro Tag (morgens).

Zusätzliche Therapie mit ACE-Hemmern: Dytide H soll 3 Tage vor der Therapie mit ACE-Hemmern abgesetzt oder die Dosis deutlich reduziert werden, um einen überschießenden Blutdruckabfall zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Ödeme

Zu Behandlungsbeginn bis zum Einsetzen der Diurese morgens und mittags jeweils 1–2 Tabletten einnehmen. Die Dosierung bei Dauerbehandlung richtet sich nach dem Grad der Ausschwellung.

Als Erhaltungsdosis genügt ½ Tablette täglich bzw. 1 Tablette jeden 2. Tag (morgens). Diese Dosis kann bis zu 2 Tabletten täglich (jeweils 1 Tablette morgens und mittags) erhöht werden.

Herzinsuffizienz

Die Dosierung sollte in Abhängigkeit vom Untersuchungsbefund variiert werden. Dabei spielt eine regelmäßige Gewichtskontrolle und die Festlegung eines Sollgewichtes eine dominierende Rolle. Um einen ausgeglichenen Hydratationsgrad herbeizuführen, sollte die Anwendung von 1 Tablette bzw. 2 Tabletten pro Tag ausreichen.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Dosis reduzieren und/oder Dosierungsintervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min sollte die Dosierung von ½ Tablette pro Tag nicht überschritten werden.

Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min darf Dytide H nicht mehr angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Ältere Patienten können empfindlicher reagieren, daher Dosis reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dytide H bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen, daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen.

Bei einer Tagesdosis von einer halben bzw. einer Tablette sollte diese morgens eingenommen werden. Bei Verordnung von 2 x täglich 1–2 Tabletten sollten diese morgens und mittags eingenommen werden.

Eine zeitliche Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe und andere Thiazide sowie gegen Sulfonamid-Derivate (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min; Serum-Kreatinin ca. 1,8 mg/dl und darüber)
- Oligurie, Anurie
- Glomerulonephritis
- Nierensteine (auch anamnestisch)
- Störungen des Elektrolytstoffwechsels wie Hyper- oder Hypokaliämie, Hyperkalzämie oder schwere Hyponatriämie
- gleichzeitige Gabe von anderen kaliumsparenden Diuretika oder gleichzeitige Kalium-Zufuhr
- Hypovolämie
- schwere Leberfunktionsstörungen (Präcoma und coma hepaticum)
- Schwangerschaft
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei:

- Hypotonie
- koronarer bzw. cerebraler Sklerose
- eingeschränkter Nierenfunktion: Oberhalb eines Serum-Kreatinin-Wertes von 1,5 mg/dl bzw. 130 µmol/l sollte verstärkt auf das Auftreten einer Hyperkaliämie geachtet werden (evtl. EKG-Kontrolle). Gegebenenfalls ist die Dosis zu reduzieren oder das Präparat abzusetzen.

– eingeschränkter Leberfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung können geringe Änderungen im Elektrolyt- bzw. Flüssigkeitsgleichgewicht zu Leberkoma führen.

– Hyperurikämie bzw. Gicht: Eine latente oder manifeste Hyperurikämie kann sich bei Dauerbehandlung verschlechtern.

– Diabetes mellitus: Ein latenter oder manifester Diabetes kann sich bei Dauerbehandlung verschlechtern.

– älteren Patienten und Patienten mit geringem Harnvolumen: Erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie.

– Lupus erythematoses (auch anamnestisch)

– Pankreatitis

– Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. bei Leberzirrhose oder chronischem Alkoholabusus):

Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (Leberzirrhose, chronischer Alkoholabusus) soll auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Dytide H unter diesen Bedingungen das Entstehen einer megaloblastären Anämie begünstigen kann. Daher sollte das komplette Blutbild vor und während der Therapie kontrolliert werden. Gegebenenfalls kann die Therapie unter Gabe von Folsäure (z. B. in Form von Ca-Folinat) fortgeführt werden.

– zusätzlicher Therapie mit ACE-Hemmern (siehe auch Abschnitt 4.2 und 4.5):

Die Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer soll nur bei bestehender Hypokaliämie durchgeführt und schon bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion gemieden werden. Zu Beginn einer zusätzlichen Therapie mit ACE-Hemmern besteht das Risiko einer überschießenden Blutdrucksenkung. Daher ist der Blutdruck nach der Applikation verschieden lang (je nach Art des ACE-Hemmers) zu überwachen.

– Porphyrie:

Patienten mit einer bekannten Porphyrie sollten Dytide H nicht einnehmen, da Hydrochlorothiazid mit akuten Porphyrie-Attacken assoziiert wurde.

Bei zu starkem Blutdruckabfall genügt es meistens, dass sich der Patient hinlegt und eventuell die Beine hochlagert. Gegebenenfalls kann eine physiologische Kochsalzlösung infundiert werden.

Vor und während der Behandlung sollen regelmäßig die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Calcium-Ionen), Flüssigkeitshaushalt, Nierenfunktion (Kreatinin, Harnsäure und Harnstoff), Körpergewicht und gegebenenfalls die Leberfunktion kontrolliert werden, vor allem bei längerer Anwendung, älteren Patienten, Diabetikern, Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, bei Kombination mit nicht-steroidalen Antirheumatika sowie bei zusätzlicher Kortikoidtherapie.

Während einer Langzeittherapie mit Dytide H sollten die Serumlipide (Cholesterin und

Triglyzeride) sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Therapie mit Hydrochlorothiazid-haltigen Präparaten sollte auf ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.

Symptome von Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen können sein: Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Hypotonus der Skelettmuskulatur, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie, gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen aber auch EKG-Veränderungen.

Wenn es während der Therapie zu Hyperkaliämie, progressiver Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion bzw. Anurie kommt, ist Dytide H abzusetzen.

Bei Hypokaliämie werden kaliumhaltige Nahrungsmittel empfohlen.

Bei der Anwendung von Dytide H wird durch die beiden Wirkstoffe (Hydrochlorothiazid und Triamteren) eine Verstärkung aller therapeutischen Wirkungen herbeigeführt, wobei jedoch die Hydrochlorothiazid-induzierte Kaliurese durch Triamteren gehemmt wird, so dass ein relativ kaliumneutrales Diuretikum entsteht. Dytide H beeinflusst den Säure-Basen-Haushalt nicht nachteilig und wirkt auch bei erhöhtem Aldosteronspiegel. Eine gleichzeitige Kalium- oder Magnesiumsubstitution ist in der Regel nicht erforderlich.

Bei Operationen soll der Anästhesist über die Therapie mit Dytide H informiert sein.

Bei einer Kombinationstherapie mit Lithium soll die Dosis von Lithium um ca. 50% reduziert und Plasmaspiegelkontrollen zur Dosisanpassung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine intensive Sonnenbestrahlung sollte während der Therapie mit Dytide H vermieden werden.

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

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom:

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Symptome beinhalten eine akut einsetzende Verringerung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist die Arzneimittelleinnahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin zählt

zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelverschlussglaukom zu entwickeln.

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).

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 Dytide H 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.

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Hydrochlorothiazid unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Dytide H

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Dytide H kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Dytide H als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwer-

wiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Kombination mit:

- anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie Diuretika, Betarezeptorenblockern, Nitraten, Vasodilatoren und Alkohol kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.
- ACE-Hemmern sind ein stark überschießender Blutdruckabfall sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglich; der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren. ACE-Hemmer können, besonders bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz, zusätzlich zu einer Hyperkaliämie führen.
- Salicylsäurederivaten und nicht-steroidalen Antirheumatika (z.B. Indometacin) können die antihypertensive bzw. diuretische Wirkung herabgesetzt und das Risiko einer Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz bzw. akuten Nierenversagens erhöht sein. In Kombination mit hochdosiertem Salicylat kann Dytide H die toxische ZNS-Wirkung des Salicylats verstärken.
- Arzneimitteln, die die Serumharnsäure reduzieren, kann die harnsäuresenkende Wirkung herabgesetzt sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und gleichzeitiger Allopurinol-Therapie sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen möglich.
- Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren blutzuckersenkende Wirkung vermindert werden.
- Cumarin-Antikoagulantien kann deren gerinnungshemmende Wirkung herabgesetzt sein.
- Barbituraten, Phenothiazinen und trizyklischen Antidepressiva kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt sein.
- Lithium (diese Kombination nach Möglichkeit vermeiden) wird dessen renale Clearance herabgesetzt und deshalb dessen kardio- und neurotoxische Wirkung verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).
- Glukokortikoiden, ACTH, Laxantien, kaliumretischen Diuretika (z.B. Furosemid), Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylaten können die Hydrochlorothiazid-bedingten Kaliumverluste verstärkt werden.
- Herzglykosiden ist zu beachten, dass bei einer (wegen Hydrochlorothiazid) möglichen Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist, und somit deren Wirkungen und Nebenwirkungen verstärkt werden.
- Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolyse durch die Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.
- Sympathomimetika (z.B. Adrenalin, Noradrenalin) kann deren Wirkung abgeschwächt werden, respektive können

Sympathomimetika die antihypertensive Wirkung von Dytide H reduzieren.

- Beta-Rezeptorenblockern besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie.
- Kaliumsalzen oder anderen kaliumsparenden Arzneimitteln wird die Gefahr einer Hyperkaliämie erhöht.
- Arzneimitteln, die zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Trimethoprim, Amtriptilin, Cyclophosphamid, Chlorpropamid, Carbamazepin), wird, besonders bei älteren Patienten, die Gefahr einer schweren Hyponatriämie erhöht.
- Östrogenen und/oder Progesteronen (z.B. in kombinierten Kontrazeptiva) kann die diuretische Wirkung reduziert sein. Eine mögliche Hyperkaliämie könnte (wegen des kaliumsparenden Triamterens) auftreten.
- Amantadin kann die renale Ausscheidung von Amantadin herabgesetzt werden. Nebenwirkungen von Amantadin können sich dadurch verstärken.
- Ciclosporin kann es zu einer Hyperkaliämie kommen, besonders bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz.
- Zytostatika (Cyclophosphamid, Fluorouracil und Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität zu rechnen.
- Colestipol und Colestyramin (Anionen-austauscher) wird die Resorption von Hydrochlorothiazid vermindert. Dytide H daher entweder ca. 2 Stunden vor diesen einnehmen, oder ca. 4 Stunden nach dem Anionenaustauscher.
- Muskelrelaxantien vom Curare-Typ können diese eine verstärkte und verlängerte Wirkung aufweisen.
- Chinidin kommt es zu einer Verminderung der Chinidinausscheidung.

Wechselwirkung mit Laborparametern:

- Dytide H soll bei diabetischer Nephropathie mindestens 3 Tage vor einem Glukose-Toleranztest wegen des Risikos einer Hyperkaliämie abgesetzt werden.
- Nebenschilddrüsen-Funktionstest: Dytide H soll vorher abgesetzt werden.
- Bentiromid-Test (Pankreas-Funktionstest): Dytide H soll mindestens 3 Tage vorher

abgesetzt werden. Der PBI-Wert kann reduziert sein.

- Triamteren und Chinidin haben ähnliche Fluoreszenzspektren, was bei der Bestimmung von Chinidin mittels fluorometrischer Assays zu falschen Werten führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimenons. 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

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

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

Dytide H hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Be-

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

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome:

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

Eine Hyperkaliämie kann klinisch durch Allgemeinsymptome (Müdigkeit, allgemeines

System-organklassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie	Megaloblastäre und aplastische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelfieber, allergische Reaktionen		Anaphylaktoide Reaktionen	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Dosis- und altersabhängige Wasser- und Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie. Hyperglykämie und Glukosurie, Erhöhung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel im Serum sowie eine in der Regel asymptomatische Hyperurikämie, die jedoch bei prädisponierten Patienten Gichtanfälle auslösen kann		Hyperkaliämie (besonders bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion), metabolische Azidose, metabolische Alkalose	Hypomagnesiämie		
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrheitszustände infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese			
Erkrankungen des Nervensystems	Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Apathie infolge von Wasser- und Elektrolytstörungen				Parästhesie	
Augenerkrankungen		Geringgradige Sehstörungen	Einschränkung der Bildung der Tränenflüssigkeit		Xanthopsie, akutes Engwinkelglaukom, transiente Myopie	Aderhauterguss
Herzkrankungen		Herzklopfen	Synkope, orthostatische Regulationsstörungen, Hypotonie, EKG-Veränderungen, Kreislaufkollaps infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese	Herzrhythmusstörungen		
Gefäßerkrankungen			Allergische Reaktionen wie Vasculitis. Thrombosen und Embolien (infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Akute interstitielle Pneumonitis	Plötzlich auftretendes (vermutlich allergisches) Lungenödem mit Schocksymptomatik, Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Pankreatitis, Hyperamylasämie, Obstipation	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, gastrointestinale Beschwerden		Sialadenitis, Subileus bis hin zum paralytischen Ileus (infolge einer Hypokaliämie)	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

System- organklassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber- und Gallenerkrankungen		Akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis	Ikterus			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Allergische Hauter- scheinungen wie Pruritus, Hautrö- tung, Hautaus- schlag, Urtikaria und chronische Photosensibilität, kutaner Lupus ery- thematoses		Stevens-Johnson- Syndrom, Lyell- Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen		Muskelverspannun- gen, Hypotonus der Skelettmuskulatur infolge einer Hypo- kaliämie	Konvulsionen infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese, Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Nieren und Harn- wege		Hypermagnesiurie, Erhöhung von Harn- stoff (BUN) und/ oder Kreatinin im Serum, Harnstein- bildung	Akutes Nierenver- sagen infolge Dehy- dratation und Hy- povolämie bei ex- zessiver Diurese		interstitielle Nephri- tis, nephrogener Diabetes insipidus	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Potenzstörungen			

Schwäche- und Unlustgefühl), kardiovas- kuläre (Herzrhythmusstörungen, Blutdruck- abfall) und neurologische Symptome (Par- ästhesien, schlaffe Paralysen, Apathie, Ver- wirrheitszustände) in Erscheinung treten.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Mü- digkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Pa- resen, Apathie, Meteorismus und Obstipa- tion oder zu Herzrhythmusstörungen kom- men. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusst- seinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen.

Durch den Triamteren-Anteil von Dytide H kann sich eine metabolische Azidose aus- bilden.

b) Therapie:

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

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Gift- elimination (induziertes Erbrechen, Magen- spülung) oder resorptionsmindernde Maß- nahmen (medizinische Kohle) versucht wer- den, die systemische Aufnahme von Dy- tide H zu vermindern.

Neben der Überwachung der vitalen Para- meter 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
 - Ionenaustauscher oral oder rektal
 - Häm- oder Peritonealdialyse bei Pa- tienten mit Niereninsuffizienz
 - Calciumgluconat langsam i. v. (bei digi- talisierten Patienten kontraindiziert)
 - β_2 -Agonisten i. v.
 - Schleifendiuretika bei erhaltener Nie- renfunktion
- bei Azidose: Hydrogencarbonat-Infusion
- Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Low-cei- ling-Diuretika und Kalium sparende Mittel

ATC-Code: C03EA01

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend am frühdistalen Tubulus die Natrium- und Chloridresorption (via Na-Cl-Cotransporter) und führt dadurch zu einer vermehrten Ausscheidung von Natrium, Chlorid und sekundär von Wasser. Die erhöhte Kalium- Ausscheidung beruht auf einem vermehr- ten Natrium-Kalium-Austausch im spätdis- talen Tubulus und Sammelrohr. Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bicarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydrase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisier- wird. Hydrochlorothiazid wirkt bei Hypertonikern zusätzlich antihypertensiv, wobei der Me-

chanismus dieses Effekts bislang nicht ausreichend geklärt ist.

Triamteren hemmt im spät- distalen Tubulus und Sammelrohr die Resorption von Natrium, bewirkt dadurch sekundär eine vermehrte Ausscheidung von Wasser und hemmt durch die positive Ladung im Lumen die Sekretion von Kalium.

Die Kombination der beiden Diuretika wirkt daher additiv bezüglich der Natriurese und Diurese und Triamteren schwächt einen durch Hydrochlorothiazid bedingten Kalium- Verlust ab.

Wirkungseintritt: Hydrochlorothiazid: inner- halb von ca. 2 Stunden; Triamteren: inner- halb von ca. 2–4 Stunden.

Wirkungsdauer: Hydrochlorothiazid: ca. 6–12 Stunden, Triamteren: ca. 7–9 Stun- den.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs:

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammen- hang zwischen HCTZ und NMSC beob- achtet. Eine Studie umfasste eine Grund- gesamtheit 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 ku- mulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzinter- vall: 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-Wirkungs- beziehung ermittelt. Eine weitere Studie er- gab einen möglichen Zusammenhang zwi- schen 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

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu ca. 70 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 65 %. Es wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (> 95 %). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–8 Stunden. Die Elimination ist bei eingeschränkter Nierenfunktion verzögert (Kumulation möglich).

Triamteren wird nach oraler Gabe rasch enteral resorbiert. Über eine Bioverfügbarkeit von ca. 50 % wird berichtet, die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 60 %. Triamteren wird großteils in der Leber metabolisiert, offenbar mittels Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A2. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. Die Ausscheidung der Metabolite und etwas unveränderten Triamterens erfolgt vorwiegend renal. Die Metabolisierung ist bei eingeschränkter Leberfunktion vermindert, die Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion verzögert (Kumulation möglich).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Triamteren

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Triamteren wurde bei Ratten und Mäusen untersucht. Nach oraler Gabe betrug die LD50 bei der Maus 285 mg/kg KG. Bei i. v.-Verabreichung an Mäusen wurden LD50-Werte von 41 mg/kg KG (nach 24 h) bzw. 34 mg/kg KG (nach 14 Tagen) gefunden. Für Ratten wurde nach i. v. Gabe ein LD50-Wert von 40 mg/kg KG ermittelt.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

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

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

Reproduktionstoxizität

Mit Triamteren an Ratten und Kaninchen durchgeführte Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf embryotoxische Wirkungen oder teratogene Schäden.

Hydrochlorothiazid

Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Die LD50-Werte lagen nach oraler Applikation bei

Mäusen oberhalb von 15,9 g/kg KG, bei Ratten oberhalb von 2,75 g/kg KG und bei Hunden oberhalb von 2 g/kg KG.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität von Hydrochlorothiazid an Ratten und Hunden zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

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

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Hydrochlorothiazid.

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Maisstärke
Calciumcarbonat
Carmellose-Calcium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Povidon K25
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung in Faltschachtel

Packung mit 30 Tabletten, 50 Tabletten, 90 Tabletten.

Klinikpackungen mit 30 und 600 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

6901.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16. Januar 1986/17. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

12.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt