

Pfleger Nephral® 50 mg/25 mg Filmtabletten

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nephral® 50 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 81,022 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Gelbliche, runde, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte Formen von Bluthochdruck.

Zur Langzeitbehandlung krankhafter Wasseransammlungen (Ödeme) bei Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen, insbesondere wenn Kaliumverluste vermieden werden sollen.

Herzinsuffizienz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Ödembehandlung:

Soweit nicht anders verordnet, sind anfänglich morgens und mittags jeweils 1–2 Filmtabletten einzunehmen. Die weitere Dosierung wird vom Arzt festgelegt und richtet sich nach dem Grad der Entwässerung; sie beträgt im Allgemeinen ½ Filmtablette täglich oder 1 Filmtablette jeden zweiten Tag.

Zur Behandlung des Bluthochdrucks:

Soweit nicht anders verordnet, ist morgens 1 Filmtablette einzunehmen; falls erforderlich, kann mittags eine weitere genommen werden. In Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln genügt meist die Einnahme einer Filmtablette.

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollte Nephral der Einschränkung entsprechend dosiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei schwer kardial dekompensierten (ausgeprägte Wassereinlagerung infolge Herzmuskelschwäche) Patienten kann die Resorption von Nephral deutlich eingeschränkt sein.

Hinweis

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kommt es zu einer verzögerten Ausscheidung von Hydrochlorothiazid und dem Hauptmetaboliten von Triamteren. Um eine Kumulation zu vermeiden, sollten folgende Dosierungen nicht überschritten werden:

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Triamteren-Dosis | Tabl./Tag (max.) |
|------------------------------|------------------|------------------|
| 100–75 | 100 mg/Tag | 2 × 1 |
| 75–50 | 50 mg/Tag | 1 × 1 |
| 50–30 | 25 mg/Tag | 1 × ½ |

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

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einzunehmen.

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

Nach Langzeitbehandlung sollte Nephral ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Nephral ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (Kreuzreaktion)
- schweren Nierenfunktionsstörungen (akutem Nierenversagen oder Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter oder fehlender Harnproduktion; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- akuter Nierenentzündung (Glomerulonephritis)
- Leberversagen mit Bewusstseinsstörungen (Coma und Praecoma hepaticum)
- Kaliummangelzuständen (Hypokaliämie), die auf eine Behandlung nicht ansprechen
- schweren Natriummangelzuständen (schwerer Hyponatriämie)
- erhöhtem Kaliumspiegel im Blut (Hyperkaliämie)
- erhöhtem Kalziumspiegel im Blut (Hyperkalziämie)
- Gicht
- Zuständen, die eine Übersäuerung des Blutes begünstigen (Prädisposition für eine respiratorische oder metabolische Azidose)
- Nierensteinen in der Vorgeschichte
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- stark erniedrigtem Blutdruck (Hypotonie)
- verminderter zirkulierender Blutmenge (Hypovolämie)
- schwerer „Arterienverkalkung“ der Hirngefäße (Zerebralsklerose)
- schwerer „Arterienverkalkung“ der Herzkranzgefäße (Koronarsklerose)
- Patienten mit bereits bestehender oder bisher nicht in Erscheinung getretener Zuckerkrankheit (manifestem oder latentem Diabetes mellitus)
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin zwischen 1,8 und 1,5 mg/100 ml)
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. Leberzirrhose oder chronischem Alkoholabusus).

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

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

Während einer Langzeittherapie mit Nephral sollten die Serumelektrolyte (Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium), die harnpflichtigen Substanzen (Serumkreatinin und Harnstoff), die Blutfette (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 Thrombozyten sowie das Blutbild und das Differenzialblutbild bestimmt werden.

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

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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

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 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.

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 Nephral 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.

Die Anwendung von Nephral kann durch das enthaltene Hydrochlorothiazid bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Nephral kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, gefäßerweiternde Mittel (Vasodilatoren) oder durch Alkoholgenuß verstärkt werden.

Unter Behandlung mit Nephral sind bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn ein stark überschießender Blutdruckabfall sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglich. Eine Behandlung mit Nephral sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden. Der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren.

Salizylate und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin) können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Nephral vermindern. Bei hochdosierter Salizylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salizylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter Nephral-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, 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 Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie Noradrenalin und Adrenalin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Nephral abgeschwächt werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines erhöhten Blutzuckers (Hyperglykämie) bei gleichzeitiger Gabe von Nephral und Betarezeptorenblockern.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden ist zu beachten, dass bei einem sich unter Nephral-Therapie entwickelnden Kaliummangelzustand (Hypokaliämie) und/oder Magnesiummangelzustand (Hypomagnesiämie) die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber Herzglykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der Herzglykoside entsprechend verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Nephral und Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

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

Die gleichzeitige Gabe von Nephral und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der herz- und nervenschädigenden (kardio- und neurotoxischen) Wirkung des Lithiums.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Nephral und Chinidin kann die Chinidinausscheidung vermindert sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Absorption des Hydrochlorothiazid-Anteils von Nephral.

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

Bei gleichzeitiger Therapie mit Nephral und Amantadin kann die renale Ausscheidung von Amantadin herabgesetzt werden. Nebenwirkungen von Amantadin können sich dadurch verstärken.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Nephral und Ciclosporin besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperurikämie und Gicht-Ähnlichen Symptomen. Bei der gleichzeitigen Gabe kann es auch zu einer Hyperkaliämie kommen, besonders bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz.

Bei Kombination von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit einer verstärkten Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Wechselwirkung mit Laborparametern:

- Nephral soll bei diabetischer Nephropathie mindestens 3 Tage vor einem Glucose-Toleranztest wegen des Risikos einer Hyperkaliämie abgesetzt werden. Mindestens drei Tage vor der Durchführung eines Glucosetoleranztestes ist die Therapie mit Nephral zu unterbrechen, da es sonst zu falschen Testwerten kommen kann.
- Nebenschilddrüsen-Funktionstest: Nephral soll vorher abgesetzt werden.
- Triamteren und Chinidin haben ähnliche Fluoreszenzspektren, was bei der Bestimmung von Chinidin mittels fluorometrischer Assays zu falschen Werten führen kann.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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 Trimenons der Schwangerschaft. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund der pharmakologischen Wirkungen von Hydrochlorothiazid kann es bei der Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft 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.

Die Anwendung von Triamteren während der Schwangerschaft ist außer bei speziellen Indikationen (Herzkrankheiten, Nierenkrankheiten) nicht zu einer Reduzierung des Blutdruckes oder zur Ödembehandlung geeignet, da dadurch der für den Zustand normalen Volumenexpansion entgegengewirkt wird.

Auch in der Stillzeit darf Nephral nicht angewendet werden, da Hydrochlorothiazid die Milchproduktion hemmen kann.

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt 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 Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Pfleger Nephral® 50 mg/25 mg Filmtabletten

Sehr häufig (≥ 1/10)
 Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
 Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
 Selten (≥ 1/10.000 bis < 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)

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).

Herzkrankungen

Bei hoher Dosierung kann es häufig zu vermindertem Blutdruck (Hypotonie), Kreislaufstörungen mit vermindertem Blutdruck beim Wechsel vom Liegen zum Stehen (orthostatischen Regulationsstörungen) und Herzklopfen kommen. Insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten kann es gelegentlich zu Thrombosen und Embolien kommen. Eine starke Verminderung der Herzfrequenz (Bradykardie) oder andere Herzrhythmusstörungen können auftreten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich wurden eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), sehr selten eine megaloblastäre Anämie, eine hochgradige Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen mit Infektneigung und schweren Allgemeinsymptomen (Agranulozytose), eine Anämie durch Blutbildungsstörung im Knochenmark (aplastische Anämie) oder infolge Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methylidopa ein vermehrter Zerfall roter Blutkörperchen (immunhämolytische Anämie) beobachtet. Bei exzessiver Harnausscheidung kann es infolge „Entwässerung“ (Dehydratation) und verminderter zirkulierender Blutmenge (Hypovolämie) zur Bluteindickung (Hämokonzentration) kommen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig können Schwindelgefühl und Kopfschmerzen auftreten, gelegentlich Konvulsionen, Lethargie und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma. Es kann zu Missempfindungen (Parästhesien), schlaffen Lähmungen (Paralysen) an den Gliedmaßen und Muskelschwäche kommen.

Augenerkrankungen

Gelegentlich kann es zu geringgradigen Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen, Farbsehstörungen [Gelbsehen]) kommen. Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern. Aderhauterguss (Häufigkeit nicht bekannt).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Akute interstitielle Pneumonie.

Sehr selten: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten wurde ein plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik beschrieben. Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig wurden Mundtrockenheit und Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum) beobachtet. Es kann zu Obstipation und Meteorismus kommen. Unter der Behandlung mit Nephral kann gelegentlich eine akute Bauchspeicheldrüsenerkrankung (Pankreatitis) auftreten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich wurden eine akute Nierenerkrankung (interstitielle Nephritis) und Nierensteine beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Kutaner Lupus erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig kann es zu Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfen) kommen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig kommt es bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung von Triamteren/Hydrochlorothiazid zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zu erhöhten Kalium- (Hyperkaliämie) und verminderten Natrium-Serumspiegeln (Hyponatriämie), ferner zu verminderten Chlorid- und Magnesium-Serumspiegeln (Hypo-chlorämie, Hypomagnesiämie) sowie gelegentlich zu verminderten Kalium-Serumspiegeln (Hypokaliämie).

Hypomagnesiurien äußern sich nur selten als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.

Bei hoher Dosierung können übermäßige, auf die verstärkte Harnausscheidung zurückzuführende Flüssigkeits- und Natriumverluste auftreten, die sich häufig als Mundtrockenheit und Durst, Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Nervosität, verminderter Blutdruck (Hypotonie) und Kreislaufstörungen mit vermindertem Blutdruck beim Wechsel vom Liegen zum Stehen (orthostatische Regulationsstörungen) und Herzklopfen äußern. Bei exzessiver Harnausscheidung kann es infolge „Entwässerung“ (Dehydratation) und verminderter zirkulierender Blutmenge (Hypovolämie) zur Bluteindickung (Hämokonzentration) und gelegentlich zu Konvulsionen, Lethargie, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma 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 erhöhter Kalium-Serumspiegel (Hyperkaliämie) können Müdigkeit, Schwächegefühl, Verwirrheitszustände, Missempfindungen (Parästhesien) und schlaffe Lähmungen (Paralysen) an den Gliedmaßen sowie eine starke Verminderung

der Herzfrequenz (Bradykardie) oder andere Herzrhythmusstörungen auftreten.

Infolge verminderter Kalium-Serumspiegel (Hypokaliämie) kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Apathie, Obstipation und Meteorismus kommen.

Sehr häufig kommt es zu erhöhten Harnsäurespiegeln im Blut (Hyperurikämie). Dies kann bei entsprechend veranlagten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Triamteren/Hydrochlorothiazid führt häufig zu einer Erhöhung des Blutzuckers (Hyperglykämie) und zu vermehrter Ausscheidung von Glucose im Urin (Glucosurie). Dies kann bei Patienten mit bereits bestehender Zuckerkrankheit (manifestem Diabetes mellitus) zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage führen. Eine bisher nicht in Erscheinung getretene Zuckerkrankheit (latenter Diabetes mellitus) kann sich bemerkbar machen.

Häufig kann ein reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum beobachtet werden und gelegentlich ein vorübergehender Anstieg der Blutfette (Cholesterin, Triglyzeride) auftreten.

Durch den Anteil an Triamteren kann es zu einer stoffwechselbedingten Übersäuerung des Blutes (metabolische Azidose) kommen.

Auch Appetitlosigkeit wurde beobachtet.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich wurde eine Gefäßentzündung (Vaskulitis) beobachtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig können Durst, Müdigkeit und Schwächegefühl auftreten. Gelegentlich wurde Arzneimittelfieber beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Unter der Behandlung mit Nephral können gelegentlich allergische Hautreaktionen (z. B. Erythem, photoallergisches Exanthem, Urtikaria, Juckreiz) auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Unter der Behandlung mit Nephral können gelegentlich Gelbsucht (cholestatischer Ikterus), Anstieg der Leberenzyme und – insbesondere bei vorbestehendem Gallensteinleiden (Cholelithiasis) – eine akute Gallenblasenentzündung (Cholezystitis) auftreten.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich kann es zu Potenzstörungen kommen.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig können Nervosität, Verwirrheitszustände und Teilnahmslosigkeit (Apathie) auftreten.

Hinweis

Die Therapie sollte abgebrochen werden, sobald eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- therapieresistente Stoffwechsellage
- ausgeprägte orthostatische Regulationsstörungen
- ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden

Nephral® 50 mg/25 mg Filmtabletten Pfleger

- ausgeprägte zentralnervöse Störungen
- Pankreatitis
- akute Cholezystitis
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Volumenverlustes und der Elektrolytstörungen (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie) abhängig.

Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen führen. Infolge Hypovolämie und Dehydratation können Hämokonzentration, Konvulsionen, Kreislaufkollaps, Verwirrheitszustände, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma oder Nierenversagen auftreten.

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

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

Durch den Triamteren-Anteil von Nephral kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Nephral 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 Nephral zu vermindern. In schwereren Fällen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholt Kontrollen des

Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden. Gegebenenfalls sind auch Kontrollen des Blutzuckers sowie der harnpflichtigen Substanzen angezeigt.

Therapeutische Maßnahmen:

- bei Hypovolämie: Volumensubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution bzw. bei gleichzeitiger metabolischer Azidose Substitution mit Kaliumhydrogencarbonat
- bei Hyperkaliämie:
 - weitere Kaliumzufuhr unterbinden
 - Glucose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat)
 - Ionenaustauscher oral oder rektal (z. B. Resonium A, Sorbisterit)
 - Häm- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

- bei Azidose: Isotone Hydrogencarbonat-Infusion.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kaliumsparendes Diuretikum und Antihypertensivum

ATC-Code: C 03 EA01

a) 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 Harnfluss 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 hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Hydrogencarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Urin alkalisiert wird.

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

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert.

Während der Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kaliumausscheidung über die Niere reduziert, so dass eine Hyperkaliämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt. Der Mechanismus ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird u. a., dass die gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natriumionenkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt ist. Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

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

Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10–12 Stunden, die antihypertensive Wirkdauer bis zu 24 Stunden.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen 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 ($\geq 50 000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-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).

b) 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-Ionen wird verringert. Es kommt zur Ausscheidung eines alkalischen Harns und zu einer geringgradigen metabolischen Azidose.

Durch vermehrte Wasser- und Natriumionenelimination wirkt Triamteren schwach antiödematös. Die blutdrucksenkende Wirkung von Triamteren beruht vermutlich initial auf einer Verminderung des Extrazellulärvolumens und später auf einer Senkung der Natriumionenkonzentration in den Gefäßwänden. Die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur für sympathische Erregung ist vermindert.

Die Kalium-Ionen retinierende Wirkung hält 24 Stunden an.

Pfleger Nephral® 50 mg/25 mg Filmtabletten

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe im Magen-Darm-Trakt schnell und bis zu 80 % resorbiert und durch glomeruläre Filtration sowie insbesondere durch aktive Sekretion im proximalen Tubulus praktisch unverändert ausgeschieden. Die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 70 %, die Eiweißbindung bei ca. 65 % und das Verteilungsvolumen bei ca. $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid tritt innerhalb 1–2 Stunden ein. Maximale Plasmakonzentrationen werden gewöhnlich nach 2–5 Stunden gemessen.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 6–8 Stunden. Bei Niereninsuffizienz wird Hydrochlorothiazid langsamer ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit kann sich verdoppeln.

b) Triamteren

Triamteren wird nach oraler Applikation schnell bis zu 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Triamteren unterliegt einem ausgeprägten „first-pass-Metabolismus“. Die systemische Verfügbarkeit beträgt 50 %.

Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 1,5–3 Stunden gemessen.

Die Plasmaproteinbindung von Triamteren beträgt ca. 60 %, die des Hauptmetaboliten ca. 90 %.

Das relative Verteilungsvolumen beträgt $2,5 \pm 0,8$ l/kg.

Triamteren wird bis zu 80 % in den schwächer wirksamen, aktiven Metaboliten Hydroxytriamteren-Schwefelsäure-Ester (Hauptmetabolit) verstoffwechselt.

Die Ausscheidung erfolgt – überwiegend in Form des Hauptmetaboliten – zum größten Teil renal. Ein geringer Teil wird unverändert renal und biliär ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit des Hauptmetaboliten liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 2–3 Stunden. Sie kann bei eingeschränkter Nierenfunktion auf 10 Stunden ansteigen.

Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist die Metabolisierungsrate von Triamteren vermindert, so dass es zur Akkumulation von Triamteren kommen kann.

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb 2–4 Stunden ein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Hydrochlorothiazid

a) Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Hydrochlorothiazid.

d) Reproduktionstoxizität

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

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im ersten Trimenon exponiert. Es besteht der Verdacht, dass bei Verwendung in der 2. Hälfte der Schwangerschaft bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden kann. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Feten sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

Triamteren

a) Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Triamteren im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier (Hund, Ratte) kam es bei hohen Dosierungen zu einer Erhöhung der Transaminasen. Beim Hund traten im letalen Dosisbereich degenerative Veränderungen im proximalen Konvulat der Niere auf.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Triamteren sind nicht durchgeführt worden.

d) Reproduktionstoxizität

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

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für 270 Mutter-Kind-Paare vor, wobei Erfahrungen für das erste Trimenon sehr gering sind (5 Fälle). Es wurden keine Schädigungen bei den Kindern festgestellt, die vorliegenden Daten sind jedoch nicht ausreichend, um mögliche Effekte mit genügender Sicherheit auszuschließen. Triamteren geht in die Muttermilch über. Untersuchungen über die Auswirkungen auf den Säugling liegen nicht vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur), Maisstärke, Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2:1), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)hydroxid-oxid \times H₂O.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 30, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29
E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. Zulassungsnummer

21851.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

12.12.1991

10. Stand der Information

Dezember 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt