

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diaphal®
40 mg/5 mg Tabletten

Wirkstoffe: Furosemid/Amiloridhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Diaphal® enthält:
40,00 mg Furosemid
5,68 mg Amiloridhydrochlorid 2 H₂O entsprechend 5,0 mg Amiloridhydrochlorid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diuretikum/Antihypertonikum.

Diaphal® wird angewendet bei Erwachsenen.

Das Kombinationsarzneimittel Diaphal® soll nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung nur bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Verminderung von Kaliumverlusten angezeigt ist:

- Ödeme als Folge von Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen und Lebererkrankungen
- Aszites als Folge von Lebererkrankungen
- Bluthochdruck

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden.

Es gelten folgende Richtdosen:

Erwachsene:

1-mal täglich morgens 1 Tablette Diaphal® (entsprechend 40 mg Furosemid und 5 mg Amiloridhydrochlorid pro Tag).

Bei unzureichendem Therapieerfolg kann die Dosierung auf 2 Tabletten Diaphal® täglich (entsprechend 80 mg Furosemid und 10 mg Amiloridhydrochlorid pro Tag) gesteigert werden.

Nierenfunktionsstörungen und ältere Patienten:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin zwischen 1,8 und 1,5 mg/dl) sowie bei älteren Patienten (über 65 Jahre) sollte (wegen des Amilorid-Anteils) keine Dosissteigerung erfolgen.

Kinder und Jugendliche:

Diaphal® ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (s. Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung:

Diaphal® Tabletten werden mit etwas Flüssigkeit unzerkaut – nach dem Frühstück – eingenommen.

Dauer der Anwendung:

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und sollte auf einen möglichst kurzen Zeitraum begrenzt werden. Nach Langzeitbehandlung sollte Diaphal® ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Diaphal® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Furosemid und Amiloridhydrochlorid, gegen Sulfonamide (Kreuzreaktion), Gelb-orange S oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- schwerer Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hypovolämie mit oder ohne begleitende Hypotonie oder Dehydratation
- Hyperkaliämie (über 5,5 mmol/l)
- Nierenversagen mit Anurie
- Nierenfunktionsstörungen: akutes Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, diabetische Nephropathie, bei Serum-Kreatinin-Werten über 1,8 mg/dl und/oder Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min (bei Serum-Kreatinin-Werten zwischen 1,8 und 1,5 mg/dl und/oder einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min sollte Diaphal® nur unter sorgfältiger Überwachung des Kaliumhaushaltes angewendet werden)
- Koma und Präkoma hepaticum
- Hypotonie
- Kindern
- Schwangeren und Stillenden (s. Abschnitt 4.6.)

Diaphal® ist nicht mit anderen kaliumsparenden Arzneimitteln (Triamteren, Spironolacton) zu kombinieren (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme von Cisplatin sowie von Laxantien ist zu vermeiden (s. Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist erforderlich)
- Patienten mit Gicht (regelmäßige Kontrolle der Harnsäure im Serum)
- Patienten mit einer Harnabflussbehinderung (z. B. Prostatahypertrophie, Hydro-nephrose, Ureterstenose)
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- Koronarer Herzkrankheit
- Nephrotischem Syndrom
- Hypoproteinämie
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin-Werten zwischen 1,8 und 1,5 mg/dl und/oder einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min)

Während der Therapie mit Diaphal® sollten, besonders bei länger dauernder Therapie,

in geeigneten Zeitabständen die Serum-Elektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium und Kalzium), Bikarbonat, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (s. Abschnitt 4.2) und bei Diabetikern.

Eine besonders enge Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit einem hohen Risiko Elektrolytstörungen zu entwickeln oder im Falle eines stärkeren Flüssigkeitsverlustes (z. B. durch Erbrechen, Durchfall oder intensives Schwitzen). Hypovolämie oder Dehydratation sowie wesentliche Elektrolytstörungen oder Störungen im Säure-Basen-Haushalt müssen korrigiert werden. Dies kann die zeitweilige Einstellung der Behandlung mit Diaphal® erfordern.

Bei der gleichzeitigen Behandlung von Diaphal® mit anderen kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren), kaliumhaltigen Präparaten oder ACE-Hemmern besteht eine erhöhte Gefahr für das Auftreten einer Hyperkaliämie. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Diaphal® wird daher nicht empfohlen (s. Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Serum-Kreatinin-Werten zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance zwischen 60 ml/min und 30 ml/min sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen können, sollte die Behandlung mit Diaphal® nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels erfolgen.

Bei Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers erfolgen. Der Insulinbedarf von Patienten mit Diabetes mellitus kann unter der Therapie mit Diaphal® erhöht sein und sollte gegebenenfalls angepasst werden. Vor Durchführung eines Glukose-Toleranztests ist Diaphal® abzusetzen.

Bei Patienten mit Miktionsbeschwerden (z. B. Prostatahypertrophie) kann unter der Therapie mit Diaphal® die Neigung zu erhöhter Restharnbildung bestehen. Bei diesen Patienten darf Diaphal® daher nur angewendet werden, wenn für freien Harnabfluss gesorgt ist, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Blase führen kann.

Unter der Therapie mit Amiloridhydrochlorid sind in Einzelfällen reversible Veränderungen der Leberfunktionstests beobachtet worden (s. Abschnitt 4.8). Eine Kontrolle der Transaminasen wird daher empfohlen.

Eine Verdrängung des Bilirubins aus der Albuminbindung und damit ein erhöhtes Kernikterusrisiko bei Hyperbilirubinämie wird für Diaphal® diskutiert.

Beim nephrotischen Syndrom muss Diaphal® wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen vorsichtig dosiert werden.

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust sollte unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Die Therapie des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Während der Behandlung mit Diaphal® sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

Gleichzeitige Anwendung mit Risperidon
In placebo-kontrollierten Studien mit Risperidon bei älteren Patienten mit Demenz wurde eine höhere Mortalitätsinzidenz bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Furosemid und Risperidon behandelt wurden (7,3 %, Durchschnittsalter 89 Jahre, Altersspanne 75–97 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die Risperidon allein (3,1 %, Durchschnittsalter 84 Jahre, Altersspanne 70–96 Jahre) oder Furosemid allein (4,1 %, Durchschnittsalter 80 Jahre, Altersspanne 67–90 Jahre) erhalten hatten. Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon mit anderen Diuretika (hauptsächlich niedrig dosierte Thiaziddiuretika) war nicht mit einem ähnlichen Befund assoziiert.

Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Beobachtung konnte nicht identifiziert werden und es wurde kein einheitliches Muster für die Todesursache festgestellt. Dennoch ist Vorsicht angezeigt, und Risiken und Nutzen dieser Kombination oder der gleichzeitigen Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika sind vor der Therapieentscheidung abzuwägen. Die Mortalitätsinzidenz war bei Patienten, die andere Diuretika als Begleittherapie zu Risperidon erhalten hatten, nicht erhöht. Behandlungs-unabhängig war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und soll daher bei älteren Patienten mit Demenz vermieden werden (s. Abschnitt 4.3).

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Diaphal® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Diaphal® als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diaphal® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie pressorischen Aminen (z.B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Gabe von Diaphal® vermindert sein.

Die Wirkung von Diaphal® kann durch andere Diuretika, andere blutdrucksenkende Arzneimittel (z.B. Beta-Rezeptorenblocker), Nitrate, Vasodilatoren, orale Antikoagulantien, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Narkotika sowie durch Alkohol verstärkt werden.

Wenn andere Antihypertensiva, Diuretika oder Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial gleichzeitig mit Furosemid ange-

wendet werden, ist ein stärkerer Blutdruckabfall zu erwarten. Massive Blutdruckabfälle bis zum Schock und eine Verschlechterung der Nierenfunktion (in Einzelfällen akutes Nierenversagen) wurden insbesondere beobachtet, wenn ein ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung gegeben wurde. Wenn möglich sollte die Furosemid-Therapie daher vorübergehend eingestellt oder wenigstens die Dosis für drei Tage reduziert werden, bevor die Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten begonnen oder seine Dosis erhöht wird.

Bei der gleichzeitigen Behandlung von Diaphal® mit anderen kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren), kaliumhaltigen Präparaten oder ACE-Hemmern besteht eine erhöhte Gefahr für das Auftreten einer Hyperkaliämie. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Diaphal® wird daher nicht empfohlen (s. Abschnitt 4.3).

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), Salicylate sowie Phenytoin können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Diaphal® vermindern.

Bei Patienten, die unter der Therapie mit Diaphal® eine Hypovolämie oder eine Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei der gleichzeitigen Therapie mit hochdosierten Salicylaten kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem durch Diaphal® verstärkt werden.

Furosemid kann die renale Elimination von Probenecid, Methotrexat und anderen Arzneimitteln, die wie Furosemid in der Niere beträchtlich tubulär sezerniert werden, verringern. Bei hochdosierter Behandlung (insbesondere sowohl mit Furosemid als auch dem anderen Arzneimittel) kann dies zu erhöhten Serumspiegeln und einem größeren Nebenwirkungsrisiko durch Furosemid oder die Begleitmedikation führen.

Die Ototoxizität von Aminoglykosiden (z.B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) und anderen ototoxischen Arzneimitteln (z.B. Chloramphenicol) kann bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid verstärkt werden. Dabei auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die gleichzeitige Anwendung der vorgenannten Arzneimittel sollte daher vermieden werden.

Da bei gleichzeitiger Anwendung von Cisplatin und Furosemid mit der Möglichkeit eines Hörschadens zu rechnen ist, sollten beide Arzneimittel nicht gleichzeitig verabreicht werden (s. Abschnitt 4.3). Wird bei einer Cisplatinbehandlung eine forcierte Diurese mit Furosemid angestrebt, so darf Furosemid nur in niedriger Dosis (z.B. 40 mg bei normaler Nierenfunktion) und bei positiver Flüssigkeitsbilanz eingesetzt werden. Andernfalls kann es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität von Cisplatin kommen.

Diaphal® kann ferner die nierenschädigende (nephrotoxische) Wirkung bestimmter Anti-

biotika (z.B. Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) verstärken.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und hohen Dosen bestimmter Cephalosporine behandelt werden, kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Bei Patienten mit antibiotikainduzierter Nierenschädigung sollte Diaphal® deshalb mit Vorsicht eingesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Behandlung mit Diaphal® entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist. Dadurch können Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen (Kammerarrhythmien inklusive Torsades de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalls verursachen können (z.B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III) und dem Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Die gleichzeitige Anwendung von Diaphal® und Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylaten oder Laxantien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen. Lakritze wirkt in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.

Die gleichzeitige Gabe von Diaphal® und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardi- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithiumsalzen behandelt werden, den Lithiumspiegel sorgfältig zu überwachen.

Die Wirkung von Theophyllin oder curareartigen Muskelrelaxanzien kann durch Furosemid verstärkt werden. Für den Fall, dass Diaphal® vor der Anwendung peripherer curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Diaphal® informiert werden.

Phenytoin kann die diuretische Wirkung von Diaphal® (aufgrund einer verminderten enteralen Resorption von Furosemid) vermindern; Clofibrat kann die diuretische Wirkung von Diaphal® (aufgrund der Verdrängung von Furosemid aus der Plasmaproteinbindung) verstärken.

Bei Patienten, die mit Risperidon behandelt werden, ist Vorsicht angezeigt, und Risiken und Nutzen der Kombination oder gleichzeitigen Behandlung mit Furosemid oder mit anderen stark wirksamen Diuretika sind vor der Therapieentscheidung abzuwägen (s. Abschnitt 4.4 bezüglich der erhöhten Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die gleichzeitig Risperidon erhalten).

Da Sucralfat die Aufnahme von Furosemid aus dem Darm vermindert und somit dessen Wirkung abschwächt, sollten die beiden Arzneimittel in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko von Arthritis urica verbunden, als Folge einer durch Furosemid verursachten Hyperurikämie und einer Beeinträchtigung der renalen Harnsäureausscheidung durch Ciclosporin.

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenschädigung durch Röntgenkontrastmittel, die mit Furosemid behandelt wurden, trat häufiger eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer Röntgenkontrastuntersuchung auf als bei Risikopatienten, die nur eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) vor der Kontrastuntersuchung erhielten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Eine Anwendung von Diaphal® während der Schwangerschaft ist daher kontraindiziert.

Diuretika sind für die routinemäßige Therapie von Hypertonie und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, da sie die Perfusion der Plazenta beeinträchtigen und damit das intrauterine Wachstum. Falls Diaphal® dennoch bei Herz- oder Niereninsuffizienz der Mutter gegeben werden muss, sind Elektrolyte und Hämatokrit sowie das Wachstum des Feten genau zu überwachen.

Stillzeit

Furosemid hemmt die Laktation. Untersuchungen zur Milchgängigkeit von Amilorid liegen nicht vor. Eine Anwendung der Kombination Diaphal® ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Eosinophilie, Leukopenie

Sehr selten: Hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose

Hinweise auf eine Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Juckreiz, allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen bei „Haut und Unterhautzellgewebe“)

Selten: schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock)

Erste Anzeichen für einen Schock sind u. a. Hautreaktionen wie Flush oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, allergische Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig werden während der Therapie mit Diaphal® als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, insbesondere des Kaliumhaushaltes (Hypokaliämie oder Hyperkaliämie) beobachtet. Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium und Calcium) angezeigt.

Insbesondere der Serumkaliumspiegel muss regelmäßig kontrolliert werden, um das Auftreten zu niedriger oder zu stark erhöhter Kaliumspiegel im Blut zu verhindern.

Die mögliche Entwicklung von Elektrolytstörungen wird durch zugrundeliegende Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz), Begleitmedikation (s. Abschnitt 4.5) und Ernährung beeinflusst.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten extrarenalen Kaliumverlusten (z. B. bei Erbrechen oder chronischer Diarrhö) kann als Folge erhöhter renaler Kaliumverluste eine Hypokaliämie auftreten, die sich in neuromuskulärer (Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen), intestinaler (Erbrechen, Obstipation, Meteorismus), renaler (Polyurie, Polydipsie) und kardialer (Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen) Symptomatik äußern kann. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Infolge erhöhter renaler Natriumverluste – insbesondere bei zu stark eingeschränkter Zufuhr von Natriumchlorid – kann sich eine Hyponatriämie in Blutdruckabfall bei Lagewechsel (orthostatischer Blutdruckabfall), Muskelverspannungen und Muskelkrämpfen, insbesondere Wadenkrämpfen, Apathie, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schwindel, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrheitszuständen äußern.

Die häufigste Nebenwirkung bei der Gabe von Amilorid ist die Hyperkaliämie.

Unter der Gabe von Diaphal® tritt – insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – häufig eine schwere Hyperkaliämie auf. Bei Müdigkeit, Schwächegefühl, Muskelschwäche (z. B. in den Beinen), Parästhesien und Muskellähmungserscheinungen (schlaife Paralyse) sowie bei Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen muss besonders an die Möglichkeit einer Hyperkaliämie gedacht werden. Nach Einnahme von hohen Dosen wurden Lethargie und Verwirrheitszustände beobachtet. Die zusätzliche Gabe von Kalium, anderen

kaliumsparenden Diuretika oder eine kaliumreiche Diät sind daher zu vermeiden.

Erhöhte renale Kalziumverluste können zu einer Hypokalzämie führen. Diese kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.

Bei erhöhten renalen Magnesiumverlusten wurde als Folge einer Hypomagnesiämie in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Ferner kann es unter der Therapie mit Diaphal® zu Störungen im Säure-Basen-Haushalt kommen. Es kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose (z. B. bei dekompensierter Leberzirrhose) kann sich verschlechtern. Es kann jedoch auch zur Ausbildung einer metabolischen Azidose kommen.

Häufig kommt es unter der Behandlung mit Diaphal® zu einer Hyperurikämie. Diese kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Unter Diaphal® kann ein Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden im Blut auftreten.

Gelegentlich kann es zu einem reversiblen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Blut kommen.

Die Glucosetoleranz kann unter der Behandlung mit Diaphal® abnehmen und hyperglykämische Zustände können gelegentlich vorkommen. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann dies zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Daher sollten während der Therapie mit Diaphal® neben den Serumelektrolyten auch die Konzentrationen der harnpflichtigen Substanzen (Serum-Kreatinin, Harnstoff), die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride) sowie der Blutzucker und die Harnsäure regelmäßig kontrolliert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Nervosität, Müdigkeit, Verwirrheitszustände.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Schwindel, Schwächegefühl, Kopfschmerz, Parästhesien.

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz kann eine hepatische Enzephalopathie auftreten.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Bedingt durch die Ototoxizität von Diaphal® kommt es zu meist reversiblen Hörstörungen und/oder Ohrgeräuschen (Tinnitus aurium).

Herzerkrankungen

Bei übermäßiger Diurese können Kreislaufbeschwerden, insbesondere bei älteren Patienten, auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen äußern.

Gefäßerkrankungen

Bei exzessiver Diurese kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zu Blutgerinnungsstörungen durch Hämokonzentration sowie in seltenen Fällen zu Konvulsionen,

Verwirrheitszuständen, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann es – insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten – zu Thrombosen und Embolien kommen. Dehydratation und Hypovolämie können besonders bei älteren Patienten auftreten.

Selten: Vaskulitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Gelegentlich: Obstipation

Selten: Magen-Darm-Beschwerden, z. B. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

Diese Beschwerden treten häufig auf, wenn Diaphal® vor dem Essen eingenommen wird.

Unter Amiloridhydrochlorid wurde die Aktivierung eines wahrscheinlich vorbestehenden peptischen Ulkus berichtet.

Erkrankungen der Leber/Gallenblase/Bauchspeicheldrüse:

Sehr selten: intrahepatische Cholestase, Erhöhung der Lebertransaminasen, akute Pankreatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Juckreiz, allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (z. B. bullöse Exantheme, Urtikaria, Purpura, Erythema exudativum multiforme, bullöses Pemphigoid, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität)

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische, epidermale Nekrolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Unter Diaphal® kann es vorübergehend zu einem Anstieg des Kreatinins und Harnstoffs im Serum kommen.

Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) können durch Diaphal® auftreten bzw. verschlechtert werden. Es kann zur Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen kommen.

Gelegentlich: interstitielle Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: fieberhafte Zustände

Untersuchungen

Sehr selten:

Unter der Behandlung mit Amiloridhydrochlorid sind reversible Veränderungen der Leberfunktionstests beobachtet worden.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit den einzelnen Wirksubstanzen und die sich daraus ergebenden Maßnahmen sind folgende:

Furosemid

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes abhängig. Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen. Bei stärkeren Flüssigkeitsverlusten kann es zu ausgeprägter Hypovolämie, Dehydratation, Kreislaufkollaps und Hämokonzentration mit Thromboseneigung kommen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten. Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, u. a.) auf.

Amiloridhydrochlorid

Erste Anzeichen für eine Überdosierung können Schwäche, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Parästhesien, Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit und EKG-Veränderungen (spitze, hohe T-Wellen als Zeichen einer Hyperkaliämie) sein. Es kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Therapie von Intoxikationen

Bei Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen oder anderen Zeichen einer Hypovolämie infolge akuter oder chronischer Überdosierung muss Diaphal® sofort abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender oraler Aufnahme empfehlen sich Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) und resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle).

In ernstesten Fällen muss eine Vollelektrolytlösung zur Volumenauffüllung infundiert werden, bei Hypokaliämie ist eine Kaliumsubstitution erforderlich.

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Patienten mit Prostata-Hypertrophie) ist, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Harnblase führen kann, für freien Harnabfluss unbedingt Sorge zu tragen.

Es müssen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, insbesondere des Kaliumhaushalts, sowie des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Furosemid

Bei den ersten Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks (z. B. kutane Reaktionen wie Urtikaria oder Flush, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose) venösen Zugang schaffen. Neben anderen gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Kopf-Oberkörper-Tiefelage, Atemwege freihalten, Applikation von Sauerstoff!

Falls nötig sind weitere, ggf. auch intensivmedizinische Maßnahmen (u. a. Gabe von

Epinephrin, Volumenersatzmittel, Glukokortikoid) einzuleiten.

Amilorid

Die Diaphal®-Therapie sollte abgebrochen werden bei einer Serum-Kreatinin-Konzentration über 1,8 mg/dl und/oder einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, bei schweren gastrointestinalen Beschwerden, zentralnervösen Störungen, therapieresistenten Stoffwechselentgleisungen, allergischen Hautreaktionen und starker Sehverschlechterung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Furosemid und Amilorid
ATC-Code: C03EB31

Diaphal® ist ein Kombinationsarzneimittel mit dem kurz und schnell wirkenden, stark wasser- und elektrolytausschwemmenden Furosemid und dem schwach diuretisch wirkenden, kaliumsparenden Amilorid. Furosemid ist ein Sulfonamid-Abkömmling. Amilorid ist ein Acylguanidin-Derivat.

Furosemid

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Es hemmt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife über eine Blockierung der Na⁺/2Cl⁻/K⁺-Ionen-Carrier die Rückresorption dieser Ionen. Die fraktionelle Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierten Natriums betragen. Als Folge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distal-tubulären K⁺-Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca²⁺- und Mg²⁺-Ionen. Neben den Verlusten an vorgenannten Elektrolyten kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung metabolische Alkalose kommen.

Furosemid unterbricht den tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus an der Macula densa, so dass es zu keiner Abschwächung der saluretischen Wirksamkeit kommt.

Furosemid führt zu einer dosisabhängigen Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Furosemid führt bei Herzinsuffizienz akut zu einer Senkung der Vorlast des Herzens durch Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße. Dieser frühe vaskuläre Effekt scheint durch Prostaglandine vermittelt zu sein und setzt eine ausreichende Nierenfunktion mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und eine intakte Prostaglandinsynthese voraus.

Furosemid wirkt blutdrucksenkend infolge einer gesteigerten Natriumchloridausscheidung und einer verminderten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vasoconstriktorische Reize sowie infolge einer Blutvolumenabnahme.

Amiloridhydrochlorid

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Amiloridhydrochlorid reduziert im distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium- gegen Kalium-

und Wasserstoffionen, so dass eine verstärkte Natriurese erfolgt; gleichzeitig nimmt die renale Ausscheidung von Kalium ab.

Es kommt zur Ausscheidung eines alkalischen Harnes und zu einer geringgradig metabolischen Azidose.

Durch vermehrte Wasser- und Natriumelimination wirkt Amiloridhydrochlorid schwach ödemausschwemmend.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amiloridhydrochlorid beruht initial auf einer Verminderung des Extrazellulärvolumens und später auf einer Senkung der Natriumkonzentration in den Gefäßwänden und einer Verminderung der Reagibilität gegenüber Noradrenalin. Die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur für sympathische Erregung ist vermindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Furosemid

Nach oraler Applikation wird Furosemid zu 60–70 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder nephrotischem Syndrom kann die Resorption auf weniger als 30 % reduziert sein.

Ein Wirkungseintritt kann nach ca. 30 Minuten erwartet werden. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1 Std. gemessen.

Die Plasmaproteinbindung von Furosemid beträgt ca. 95 %; sie kann bei Niereninsuffizienz um bis zu 10 % reduziert sein. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 l/kg KG (bei Neugeborenen 0,8 l/kg KG).

Furosemid wird in der Leber nur geringgradig (ca. 10 %) metabolisiert und überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Elimination erfolgt zu zwei Dritteln renal, zu einem Drittel über Galle und Faeces.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 1 Std.; sie kann sich bei terminaler Niereninsuffizienz auf bis zu 24 Stunden verlängern.

Amiloridhydrochlorid

Amiloridhydrochlorid wird nach oraler Applikation relativ langsam und zu etwa 50 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt ebenfalls ca. 50 %.

Maximale Plasmaspiegel werden nach 3–4 Stunden gemessen.

Das Wirkungsmaximum von Amiloridhydrochlorid ist nach ca. 6 Stunden erreicht, die Wirkung nach ca. 24 Stunden nach der Einnahme abgeklungen.

Die Plasmaproteinbindung von Amiloridhydrochlorid ist gering; das Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg KG.

Amiloridhydrochlorid wird in der Leber nicht metabolisiert, die Ausscheidung der unveränderten Substanz erfolgt über die Nieren.

Nach oraler Applikation wird Amiloridhydrochlorid zu etwa gleichen Teilen mit dem Urin und den Faeces ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Amiloridhydrochlorid liegt bei normaler Nierenfunktion zwischen 6 und 9 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimina-

tionshalbwertszeit von Amiloridhydrochlorid deutlich verlängert (bis zu 70 Stunden bei einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min). Ca. 2 Stunden nach Gabe setzt die diuretische Wirkung ein.

Bioverfügbarkeit:

Eine im Jahr 1982 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung mit Diaphal® an 12 Probanden ergab im Vergleich zu den Referenzpräparaten Furosemid und Amilorid einzeln sowie der freien Kombination von beiden folgende Ergebnisse:

Siehe Tabelle 1 und Abbildung 1 unten und Tabelle 2 und Abbildung 2 auf Seite 6

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Bioverfügbarkeit von Furosemid zwischen den 3 Formulierungen. Die Resorption von Amilorid aus der freien Kombination von Amilorid und Furosemid Tabletten war signifikant besser als aus Amilorid Tabletten allein und marginal besser als aus Diaphal®. Dieses Ergebnis ist schwierig zu interpretieren, aber es hat wohl keine klinische Bedeutung. Es gab große Unterschiede bei den Einzelergebnissen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur subchronischen Toxizität der Kombination Diaphal® ergaben sich keine Hinweise auf substanzspezifische toxische Effekte.

Für die Kombination Diaphal® liegen keine Untersuchungen auf ein mutagenes und tumorerzeugendes Potential vor.

Für die Kombination von Diaphal® liegen keine Untersuchungen zur Reproduktionstoxikologie vor.

Furosemid:

Die akute orale Toxizität war bei allen getesteten Spezies gering. Chronische Toxizitätsstudien an Ratte und Hund führten zu Veränderungen an den Nieren (u. a. Fibrosierung und Kalzifizierung der Nieren).

In-vitro und In-vivo-Tests zur genetischen Toxikologie ergaben für Furosemid keine klinisch relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potential.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden u. a. an Ratten und Hunden durchgeführt. Bei beiden Tierarten traten nach 6- bzw. 12 monatigen Anwendung in den hohen Dosierungsgruppen (10–20fache der humantherap. Dosis) Veränderungen an der Niere (u. a. foliale Fibrosierung, Kalzifizierung der Niere) auf.

In Studien zur Reproduktionstoxikologie traten an Rattenfeteten nach Gabe hoher Dosen eine verminderte Anzahl differenzierter Glomeruli, Skelettanomalien an Scapula, Humerus und Rippen (bedingt durch Hypokaliämie), sowie Hydronephrosen bei Maus- und Kaninchenfeteten auf.

Amilorid:

Untersuchungen zur chronischen Toxizität am Tier ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte.

Die vorliegende Mutagenitätsprüfung ist negativ, reicht aber aufgrund ihres geringen Umfangs für eine abschließende Bewertung nicht aus.

Tabelle 1

Furosemid in	Diaphal®	Furosemid	freier Kombination
Maximale Plasmakonzentration (C_{max}):	1,14 (s 0,67)	1,10 (s 0,40)	1,10 (s 0,50)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):	3 0,5–4	3 0,5–6	3 1–4
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	3,17 (s 1,25)	3,90 (s 1,57)	3,67 (s 1,38)

s = Standardabweichung

Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu den Referenzpräparaten in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

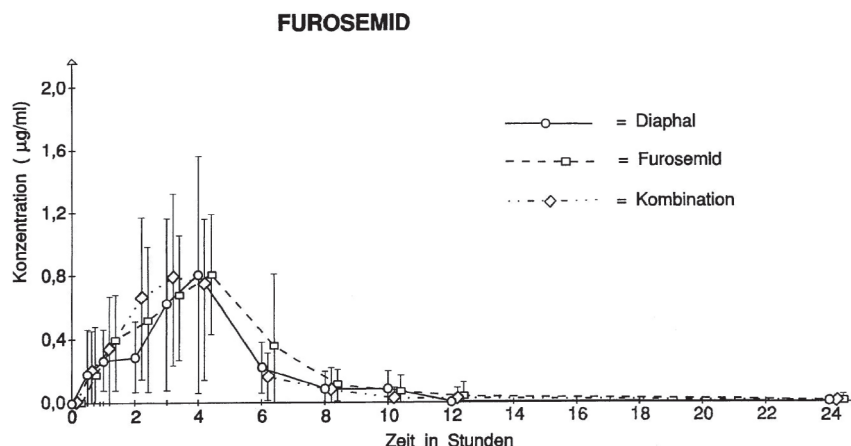
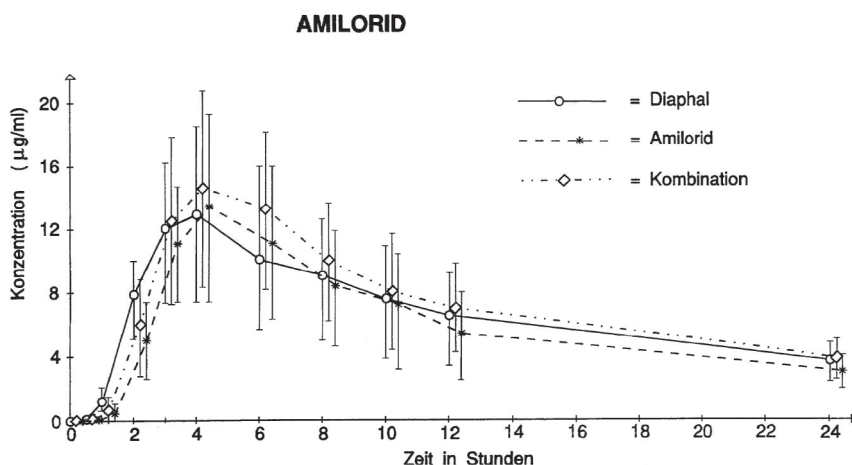


Tabelle 2

Amilorid in	Diaphal®	Amilorid	freier Kombination
Maximale Plasmakonzentration (C_{max}):	13,42 (s 5,74)	13,87 (s 5,82)	16,04 (s 5,56)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):	4 3–6	4 3–6	4 3–6
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	154 (s 65,2)	149 (s 62,8)	178 (s 60,6)

s = Standardabweichung

Abb. 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu den Referenzpräparaten in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein tumor erzeugendes Potential.

Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies ergaben keine Hinweise auf embryonale Missbildungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Gelborange S, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Licht geschützt aufbewahren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Tabletten **N 1**

Packung mit 50 Tabletten **N 2**

Packung mit 100 Tabletten **N 3**

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

PIERRE FABRE PHARMA GMBH
Jechtinger Str. 13
D-79111 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

5339.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.11.1984/06.08.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt