

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 5,68 mg Amiloridhydrochlorid 2 H₂O (entspr. 5 mg Amiloridhydrochlorid) und 50 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Hellorange, gesprenkelte, bikonvexe runde Tabletten mit Bruchrille auf der einen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Hypertonie
- kardial bedingte Ödeme

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Dosierung ist individuell einzustellen. Allgemeine Dosierungsempfehlung für Erwachsene und Jugendliche über 50 kg KG: Hypertonie: ½ Tablette täglich, maximal 1 Tablette/Tag.

Kardial bedingte Ödeme: ½ – 1 Tablette täglich, maximal 2 Tabletten/Tag.

Art der Anwendung

Tabletten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einnehmen. Zur Blutdrucksenkung sollte **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** vorzugsweise morgens bzw. in Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden.

Zur Blutdrucksenkung kann **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kombiniert werden und begünstigt deren Wirkung. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Therapieeffekt.

4.3 Gegenanzeigen

Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten ist nicht anzuwenden bei

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter Harnproduktion; Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml).
- Anurie
- Praecoma und Coma hepaticum
- Hyperkaliämie
- therapieresistenter Hypokaliämie
- Hyperkalzämie

- Hyponatriämie
- Hypovolämie
- Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund fehlender Therapieerfahrung sind Kinder von einer Behandlung mit **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** auszuschließen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten sollte nicht angewendet werden bei Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz bei einem Serum-Kreatinin zwischen oberem Normalwert und 1,8 mg/100 ml bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance [30–60 ml/min]). Eine Kombination von **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** mit Kaliumsalzen, Triamteren, Amilorid oder Spironolacton soll nicht erfolgen.

Bei langfristiger Anwendung von **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** sollen initial häufige Kaliumkontrollen durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf sind die harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen, das Kreatinin und die Glukose zu kontrollieren. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min, Serum-Kreatinin-Konzentration 1,8–1,5 mg/100 ml) muss die Serum-Kaliumkonzentration wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie besonders sorgfältig überwacht werden. Besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Herzglykosid-, Glukokortikoid- oder Laxanzientherapie sowie bei geriatrischen Patienten müssen Kalium, Kreatinin bzw. Glukose im Plasma häufiger kontrolliert werden. Einer engmaschigen Überwachung der Elektrolyte und des Kreatinins bedürfen auch Patienten mit primär verändertem Elektrolyt- und Wasserhaushalt.

Vor Prüfung der Schilddrüsenfunktion und mindestens 3 Tage vor Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests muss **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** abgesetzt werden.

Schwangerschaft

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

Doping

Die Anwendung von **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung kann durch andere Diuretika, durch Antihypertensiva, β -Rezeptorenblocker, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva sowie Alkohol verstärkt werden. Durch zusätzliche Gabe von ACE-Hemmern kann es zu einem stark überschießenden Blutdruckabfall sowie zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen, der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren. Außerdem ist die Gefahr einer Hyperkaliämie erhöht. Die Gefahr der Hyperkaliämie besteht ebenfalls bei gleichzeitiger Gabe von Kaliumsalzen oder anderen kaliumsparenden Arzneimitteln. Die antihypertensive und diuretische Wirkung kann vermindert werden durch gleichzeitige Anwendung von Salicylaten oder anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika (z. B. Indometacin).

Bei hoch dosierter Salicylat-Gabe kann die toxische Wirkung des Salicylates auf das ZNS verstärkt werden.

Die Wirkungen von oralen Antidiabetika, serumharnsäuresenkenden Arzneimitteln, Noradrenalin und Adrenalin können abgeschwächt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Arzneimitteln, die zu Kalium- und Magnesiumverlusten führen, z. B. kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien (chron. Abusus), Amphotericin B, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylate, können Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzglykosiden verstärkt werden. Durch den Wirkstoff Amilorid kann die Wirkung von Herzglykosiden jedoch auch herabgesetzt werden, ebenso die Wirkung oraler Antidiabetika. Bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen. Bei gleichzeitiger Lithium-Therapie wird die kardio- und neurotoxische Wirkung von Lithium verstärkt.

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

Colestyramin und Colestipol vermindern die Resorption von Hydrochlorothiazid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft****Amilorid**

Für Amiloridhydrochlorid liegen keine Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft vor. Eine Anwendung während der Schwangerschaft ist daher kontraindiziert.

Hydrochlorothiazid

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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Stillzeit

Amilorid

Untersuchungen zur Milchgängigkeit von Amilorid liegen nicht vor. Eine Anwendung während der Stillzeit ist daher kontraindiziert.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen.

Stillende Mütter sollen *Amilorid comp.-ratiopharm®* nicht anwenden oder abstillen.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Amilorid- und Hydrochlorothiazid-haltigen Arzneimitteln beobachtet wurden, jedoch nicht bei jedem Patienten auftreten müssen, werden im Folgenden genannt.

Bei Einnahme vor dem Essen treten relativ häufig Störungen im Magen-Darm-Bereich wie Übelkeit und Erbrechen, Anorexie und Diarrhoe, gelegentlich Obstipation auf.

Unter der Therapie mit *Amilorid comp.-ratiopharm®* können dosis- und altersabhängig Wasser- und Elektrolytstörungen auftreten, insbesondere Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie

sowie Hyperkalzämie. Dabei treten Allgemeinsymptome wie Mundtrockenheit und Durst, Muskelverspannungen oder Muskelkrämpfe, Nervosität, Kopfschmerzen und Herzklopfen, Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen auf.

Trotz der zu erwartenden Kaliumneutralität der fixen Kombination können durch den Hydrochlorothiazid-Anteil Hypokaliämien auftreten, die Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Apathie, Hypotonie der Skelettmuskulatur, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation sowie Subileus bis hin zum paralytischen Ileus sowie EKG-Veränderungen verursachen.

Herzrhythmusstörungen und eine gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können unter Hydrochlorothiazid häufig eintreten.

Bei exzessiver Diurese kann es infolge von Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration und in seltenen Fällen zu Konvulsionen, Benommenheit, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu akutem Nierenversagen sowie als Folge der Hämokonzentration zu Thrombosen und Embolien kommen.

Hypermagnesiurien sind häufig und äußern sich nur gelegentlich als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.

Durch den Gehalt an Amilorid kann es zur Ausbildung einer metabolischen Azidose kommen.

Häufig treten unter Hydrochlorothiazid Hyperglykämie und Glukosurie bei Stoffwechselgesunden, bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes bzw. bei Patienten mit Kalium-Mangel auf.

Häufig kommt es unter Hydrochlorothiazid zu einer Erhöhung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel im Serum.

Häufig kommt es zu einer in der Regel asymptomatischen Hyperurikämie. Diese kann jedoch bei prädisponierten Patienten Gichtanfälle auslösen. Gelegentlich kommt es zu einer Erhöhung der harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen (Azotämie). Hyperamylasämien und Pankreatitiden sind gelegentlich aufgetreten, bei vorbestehender Cholelithiasis kann eine akute Cholecystitis auftreten.

In Einzelfällen sind Veränderungen im Blutbild folgender Art beschrieben worden: aplastische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose und häufiger Thrombozytopenien. Einzelfälle von hämolytischen Anämien infolge einer Antikörperbildung gegen Hydrochlorothiazid sind beschrieben worden.

Allergische Hauterscheinungen wie Pruritus, Erytheme, Exantheme, Urtikaria, kutaner Lupus erythematodes und chronische Photosensibilität sowie Arzneimittelfieber und Ikterus sind in seltenen Fällen bekannt geworden. Unter der Behandlung mit *Amilorid comp.-ratiopharm®* kann in seltenen Fällen eine Vaskulitis auftreten.

Außerdem sind anaphylaktoide Reaktionen, Aggravierung eines akuten Nierenversagens sowie abakterielle interstitielle Nephri-

tiden mit konsekutivem akuten Nierenversagen in Einzelfällen bekannt geworden.

In Einzelfällen wurde unter Hydrochlorothiazid ein allergisches Lungenödem beobachtet (systemische anaphylaktische Reaktion durch zirkulierende Immunkomplexe). Durch Amilorid kann es häufig zu Husten kommen.

Eine Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit ist in seltenen Fällen aufgetreten, vereinzelt kann es zu geringgradigen Sehstörungen kommen.

In Kombination mit β -Rezeptorenblockern, wahrscheinlich aber auch bei Monotherapie mit Hydrochlorothiazid können Potenzstörungen auftreten.

Besondere Hinweise:

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

Die Therapie mit *Amilorid comp.-ratiopharm®* sollte **abgebrochen werden** bei einer Serum-Kreatinin-Konzentration über 180 $\mu\text{mol/l}$ = 1,8 mg/100 ml und/oder einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, schweren gastrointestinalen Beschwerden, zentralnervösen Störungen, therapieresistenten Stoffwechselentgleisungen, allergischen Hautreaktionen und starker Sehverschlechterung. Hinweise zum Reaktionsvermögen siehe Abschnitt 4.7.

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 der Intoxikation

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung mit *Amilorid comp.-ratiopharm®* ist vom Ausmaß des Flüssigkeitsverlusts und der Elektrolytveränderungen abhängig (siehe Abschnitt 4.8).

Amilorid

Erste Anzeichen einer Überdosierung können Schwäche, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Parästhesien, Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit und EKG-Veränderungen sein (spitze, hohe T-Wellen).

Hydrochlorothiazid

Dem Wirkmechanismus entsprechend können unter Überdosierung von Hydrochlorothiazid eine anhaltende Diurese, bedrohliche Störungen des Elektrolythaushalts (insbesondere Hypokaliämie mit Herzrhythmusstörungen) und ein Blutdruckabfall eintreten.

b) Therapie von Intoxikationen

Therapie bei oraler Intoxikation:

- Gifentfernung (Erbrechen auslösen, Magenspülung)
- resorptionsmindernde Maßnahmen (Kohle-Pulvis-Gabe)
- Überwachung der vitalen Funktionen

In Abhängigkeit von den Laborparametern Elektrolytausgleich, Volumensubstitution und EKG-Kontrolle. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Ob das Präparat dialysabel ist, ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika und Kalium sparende Mittel in Kombination ATC-Code: C03EA41

Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten ist ein Diuretikum und Antihypertensivum, das die ausgeprägte natriumeliminierende Wirkung von Hydrochlorothiazid mit der kaliumretinierenden Eigenschaft von Amiloridhydrochlorid in sich vereint. Die milde diuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Amiloridhydrochlorid verstärkt den natriuretischen und blutdrucksenkenden Effekt von Hydrochlorothiazid. Aufgrund seiner Amilorid-Komponente führt **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** nachgewiesenermaßen auch zu einer geringeren Magnesiumausscheidung als die alleinige Anwendung von Thiaziden oder Schleifendiuretika.

Amilorid

Das schwach wirkende, kaliumsparende Diuretikum Amilorid reduziert am 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 Harns und zu einer geringgradigen metabolischen Azidose. Durch vermehrte Wasser- und Natriumelimination wirkt Amilorid schwach ödemausschwemmend.

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiazid. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der früh distale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen NaCl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Calcium vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Bikarbonatausscheidung, und die Chloridausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln. Hydrochlorothiazid wird wie andere organische

Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder Alkalose erhalten. Als Mechanismus der antihypertensiven Wirkung werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amilorid

Amiloridhydrochlorid wird zu etwa 50 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die maximale Serumkonzentration wird etwa 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Das Wirkungsmaximum ist nach etwa 8 Stunden erreicht, die Wirkung nach etwa 24 Stunden abgeklungen. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 16–20 Stunden, die Plasmaproteinbindung ca. 40 %. Oral appliziert wird die Substanz zu etwa gleichen Teilen mit dem Urin und den Faeces ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz ist die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Amilorid deutlich verlängert (ca. 70 Stunden bei einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60–75 % resorbiert. Nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. werden Plasmaspitzenkonzentrationen von 142 ng/ml nach 2–5 Stunden erreicht, nach 50 mg Hydrochlorothiazid p.o. 260 ng/ml nach 2–4 Stunden. Hydrochlorothiazid wird zu 65 % an Plasmaproteine gebunden. Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3–6 Stunden und hält 6–12 Stunden an. Bei antihypertensiver Anwendung tritt eine Wirkung erst nach 3–4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (> 95 %), nach oraler Einzeldosis werden 50–70 % der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–8 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz tritt eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der HWZ ein. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltraten (< 10 ml/min GFR) konnten nur noch 10 % der verabfolgten Dosis im Urin nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen weisen auf kompensatorische extrarenale Eliminationswege hin (Galle). Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid, Untersuchungen der Kinetik von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid sowie Amiloridhydrochlorid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

LD₅₀ (mg/kg KG) Amiloridhydrochlorid

	p. o.
Maus	56
Ratte	36–85

LD₅₀ (mg/kg KG) Hydrochloridthiazid

	p. o.	i. v.	i. p.
Maus	2.830	590	578
Ratte	1.270	990	234
Kaninchen	–	461	–
Hund	–	250	–

Chronische Toxizität

Amilorid

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität von Amiloridhydrochlorid liegen nicht vor.

Hydrochlorothiazid

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

Mutagenität

Amilorid

Amiloridhydrochlorid ist auf mutagene Wirkungen nur unzureichend geprüft. Die vorliegende Mutagenitätsprüfung ist negativ.

Hydrochlorothiazid

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

Kanzerogenität

Amilorid

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben für Amiloridhydrochlorid keinen Hinweis auf ein tumor erzeugendes Potenzial.

Hydrochlorothiazid

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumoriges Potenzial von Hydrochlorothiazid.

Reproduktionstoxizität

Amilorid

Untersuchungen an verschiedenen Tierarten ergaben keine Hinweise auf embryonale Missbildungen durch Amiloridhydrochlorid.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an 3 Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Bei Exposition in der 2. Hälfte der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie durch Hydrochlorothiazid ausgelöst werden. Auswirkungen von Störungen des Elektrolyt-Haushaltes der Schwangeren auf den Fetus sowie eine verminderte Plazentadurchblutung sind möglich. Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Laktose, Maisstärke, Natriumcarboxymethylstärke, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Eisenoxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

5070.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
7. September 1984

Datum der Verlängerung der Zulassung:
2. Juni 1998

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten

Untersucher

LAB, Gesellschaft für pharmakologische Untersuchungen mbH & Co., Neu-Ulm

Studiendurchführung

Klinik: November–Dezember 1982

Analytik: November–Dezember 1982

Amilorid: Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)/Fluorimetrie

Hydrochlorothiazid: Kapillargaschromatographie/ECD

Studiendesign

12 Probanden (8 ♂, 4 ♀), mittleres Alter 24 Jahre (min. 18 Jahre, max. 54 Jahre), mittleres Körpergewicht 70 kg (min. 52 kg, max. 90 kg), mittlere Körpergröße 176 cm (min. 158 cm, max. 187 cm), randomisiert, single-dose, cross-over; Meßzeitraum 24 Stunden (entspr. 3,6–3,7 terminalen Halbwertszeiten [Amilorid], 4–6 terminalen Halbwertszeiten [Hydrochlorothiazid]), 14 Meßzeitpunkte; Auswaschphase 6 Tage (entspr. 22 terminalen Halbwertszeiten [Amilorid], 25–33 terminalen Halbwertszeiten [Hydrochlorothiazid]).

Ergebnisse

● Amilorid

Pharmakokinetische Parameter von Amilorid nach Einmalgabe von 2 Tabletten **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten**

	C_{max}	t_{max}	AUC
MW	20,42	2,96	187,0
SA	6,45	0,72	65,0
E	ng/ml	h	h × ng/ml

C_{max} Maximale Konzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Konzentration

AUC Fläche unter der Kurve

MW Mittelwert

SA Standardabweichung

E Einheiten

Pharmakokinetische Parameter von Amilorid nach Einmalgabe von 2 Tabletten Referenzpräparat:

	C_{max}	t_{max}	AUC
MW	20,58	2,96	201,1
SA	7,5	0,66	72,3
E	ng/ml	h	h × ng/ml

Siehe Abbildung 1

Statistische Bewertung

AUC Quotient d. geom. Mittel: 0,93

90-%-Konfidenzintervall d. Varianzanalyse (ANOVA, Inklusionsregel, Lognormalverteilung): 0,82–1,04

C_{max} Quotient d. geom. Mittel: 1,01

90-%-Konfidenzintervall d. Varianzanalyse (ANOVA, Inklusionsregel, Lognormalverteilung): 0,87–1,16

t_{max} Arithm. Mittelwert Testpräparat:

2,96 Stunden

Arithm. Mittelwert Referenzpräparat:

2,96 Stunden

Empfohlenes Dosisintervall: 12 bzw. 24 Stunden

Differenz d. arithm. Mittel in Minuten: 0

Differenz d. arithm. Mittel in % des Dosisintervalls: 0 bzw. 0

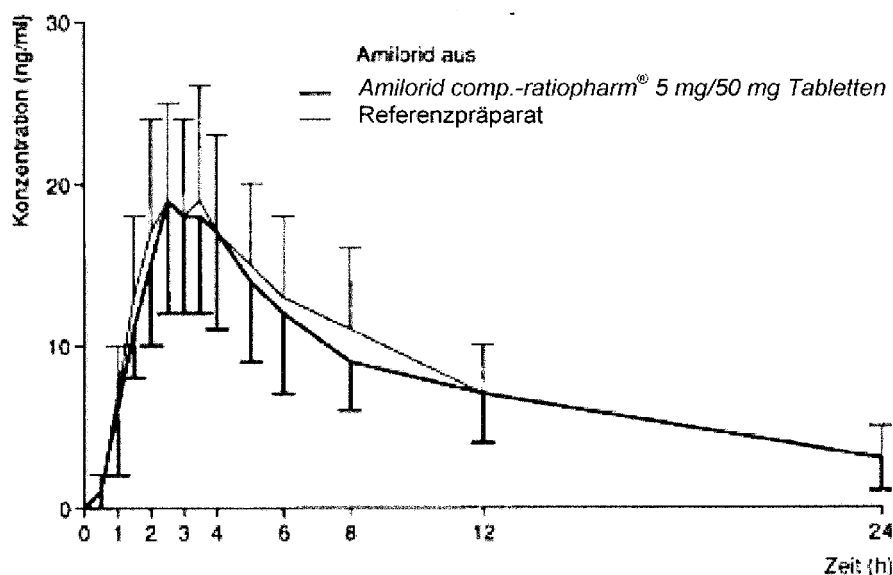


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Amilorid nach Einmalgabe von 2 Tabletten **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.

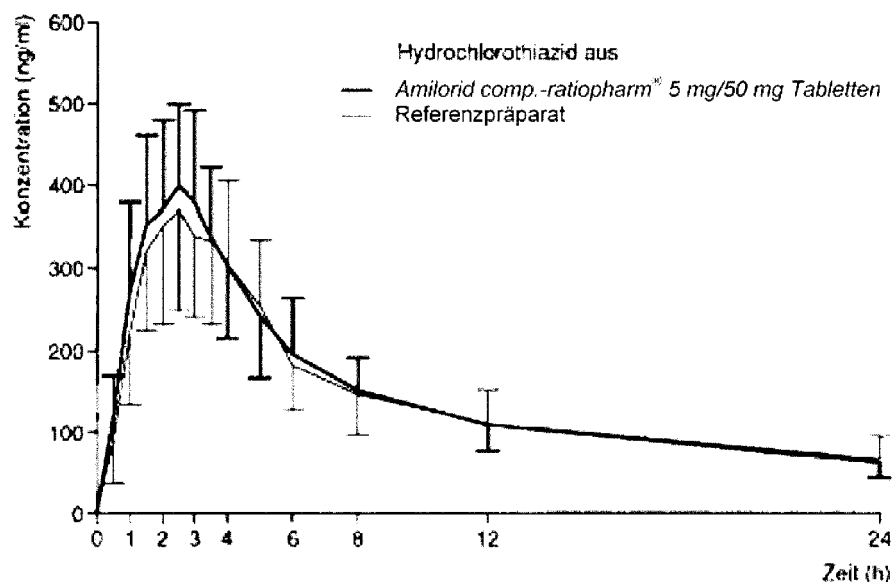


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe von 2 Tabletten **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.

● Hydrochlorothiazid

Pharmakokinetische Parameter von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe von 2 Tabletten **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten**:

	C_{max}	t_{max}	AUC
MW	421,3	2,29	3560,6
SA	107,4	0,66	898,4
E	ng/ml	h	h × ng/ml

Pharmakokinetische Parameter von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe von 2 Tabletten Referenzpräparat:

	C_{max}	t_{max}	AUC
MW	399,5	2,21	3484,4
SA	106,2	0,62	1091,7
E	ng/ml	h	h × ng/ml

Siehe Abbildung 2

Statistische Bewertung

AUC Quotient d. geom. Mittel: 1,04

90-%-Konfidenzintervall d. Varianzanalyse (ANOVA, Inklusionsregel, Lognormalverteilung): 0,93–1,16

C_{max} Quotient d. geom. Mittel: 1,06

90-%-Konfidenzintervall d. Varianzanalyse (ANOVA, Inklusionsregel, Lognormalverteilung): 0,95–1,17

t_{max} Arithm. Mittelwert Testpräparat:

2,29 Stunden

Arithm. Mittelwert Referenzpräparat:

2,21 Stunden

Empfohlenes Dosisintervall: 12 bzw. 24 Stunden

Differenz d. arithm. Mittel in Minuten: ca. 5

Differenz d. arithm. Mittel in % des Dosisintervalls: 0,7 bzw. 0,3

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten**

**Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-
scheid**

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Amilorid comp.-ratiopharm® 5 mg/50 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat: 93,0 % (Amilorid) und 102,2 % (Hydrochlorothiazid). Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).