

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS***Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten*****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

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

Es gelten folgende Richtdosen:

Erwachsene

Arterielle Hypertonie

Zur Bluthochdruck-Behandlung wird empfohlen, in den ersten beiden Tagen morgens und mittags 1 Tablette (entsprechend 100 mg Triamteren und 50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag) einzunehmen; zur Langzeitbehandlung reicht meistens 1 oder ½ Tablette morgens (entsprechend 25–50 mg Triamteren und 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Kardiale, hepatische und nephrogene Ödeme

Zur Ausschwemmung von Ödemen werden in den ersten beiden Tagen der Behandlung morgens und mittags jeweils 1–2 Tabletten (100–200 mg Triamteren und 50–100 mg Hydrochlorothiazid pro Tag) eingenommen; die weitere Dosierung richtet sich nach dem Grad der Ausschwemmung.

Im Allgemeinen beträgt die Erhaltungsdosis ½ Tablette täglich bzw. 1 Tablette jeden 2. Tag (morgens); sie kann bis zu 2 Tabletten täglich (morgens und mittags) gesteigert werden.

Chronische Herzinsuffizienz

Die Dosierung sollte in Abhängigkeit vom Untersuchungsbefund variiert werden. Dabei spielt eine regelmäßige Gewichtskontrolle und die Festlegung eines Sollgewichtes eine dominierende Rolle. Um einen ausgeglichenen Hydratationsgrad herbeizuführen, sollte die Anwendung von 1 Tablette bzw. 2 Tabletten pro Tag (entsprechend 50–100 mg Triamteren und 25–50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag) ausreichen.

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sollte *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* der Ein-

schränkung entsprechend dosiert werden (siehe Abs. 4.3).

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	Tabletten/d (max.)
100–75	100 mg/d	2 × 1
75–50	50 mg/d	1 × 1
50–30	25 mg/d	1 × ½

Bei nachlassender Nierenleistung (Kreatinin-Clearance 50–30 ml/min) soll die Dosierung von ½ Tablette pro Tag (entsprechend 25 mg Triamteren und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) nicht überschritten werden.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

Bei kardial schwer dekompensierten Patienten kann die Resorption von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* deutlich eingeschränkt sein.

Kinder und Jugendliche

Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten nach den Mahlzeiten mit Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) unzerkaut eingenommen werden.

Die Einnahme erfolgt bei Einmalgabe morgens, bei zweimaliger Gabe morgens und mittags.

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 wird *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* ausschleichend abgesetzt.

4.3 Gegenanzeigen

Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Triamteren und Hydrochlorothiazid, andere Thiazide oder einen der sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten)
- schweren Nierenfunktionsstörungen (akutes Nierenversagen oder Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl)
- akuter Glomerulonephritis
- Coma und Präcoma hepaticum
- Hyperkaliämie
- Hypokaliämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Hyperkalzämie
- Hyponatriämie
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Gicht, Hyperurikämie
- eingeschränkter Nierenfunktion (leichte Einschränkung der Kreatinin-Clearance [30–60 ml/min] und/oder Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl)
- eingeschränkter Leberfunktion
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers ist erforderlich)
- Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. bei Leberzirrhose oder chronischem Alkoholabusus)
- Hypotonie
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- koronarer Herzkrankheit

Die Behandlung des Bluthochdrucks bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* und anderen kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Amilorid), kaliumhaltigen Präparaten oder ACE-Hemmern besteht eine erhöhte Gefahr für das Auftreten einer Hyperkaliämie. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* sollte daher vermieden werden.

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika kann bei gleichzeitiger Anwendung mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* abgeschwächt werden. Die Blutzuckerwerte sollten deshalb besonders sorgfältig überprüft werden. Eine latente oder manifeste Zuckerkrankheit oder Gicht kann sich bei Dauerbehandlung verschlechtern.

Während der Therapie mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* müssen die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium), die harnpflichtigen Substanzen (Serum-Kreatinin und Harnstoff), die Blutfette (Cholesterin und Triglyceride) sowie Blutzucker, ggf. auch die Serum-Harnsäure und die Transaminasen (Leberenzyme), regelmäßig kontrolliert werden.

Vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen sollten außerdem die Thrombozytenzahl sowie das Blutbild und Differentialblutbild bestimmt werden.

Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (Leberzirrhose bei chronischem Alkoholabusus, Gravidität mit Mangelernährung) sollte auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Triamteren (als schwacher Folsäureantagonist) unter diesen Bedingungen das Entstehen einer Megaloblastose begünstigen kann. Gegebenenfalls kann die Therapie unter Gabe von Folsäure fortgeführt werden.

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

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

Kinder

Über die Sicherheit der Anwendung von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von einer Behandlung mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* auszuschließen.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl) ist *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Serum-Kreatininwerten 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-Kaliumspiegels führen können, sollte die Behandlung mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels erfolgen.

Dasselbe gilt für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Diabetes mellitus.

Labortests

Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten muss vor einer Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens 3 Tage vor Durchführung eines Glukosetoleranztests abgesetzt werden.

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).

Die Anwendung von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* kann durch andere Diuretika, andere blutdrucksenkende Arzneimittel, (z.B. Beta-Rezeptorenblocker), Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren sowie durch Alkohol verstärkt werden.

Unter der Behandlung mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretikabehandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), Salicylate sowie Phenytoin können die antihypertensive und diuretische Wirkung von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* vermindern.

Bei der gleichzeitigen Therapie mit hochdosierten Salicylaten kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem durch *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* verstärkt werden.

Wenn unter der Therapie mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* eine Hypovolämie oder eine Dehydratation auftritt, kann die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Die gleichzeitige Anwendung von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* und nicht-steroidalen Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure, Indometacin), ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Ciclosporin, Tacrolimus, anderen kaliumsparenden Arzneimitteln (z.B. Amilorid, Spironolacton) oder Kaliumsalzen und kaliumreichen Nahrungsmitteln kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie gefäßverengenden Arzneimitteln (z.B. Adrenalin, Noradrenalin) kann bei gleichzeitiger Anwendung mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* abgeschwächt sein.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* und Beta-Rezeptorenblockern.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Behandlung mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist. Dadurch können Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen (Kammerarrhythmien inklusive Torsade 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), beim Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Die gleichzeitige Anwendung von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* und Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylaten, kaliuretischen Diuretika (z.B. Furosemid) oder Laxantien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

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

Die gleichzeitige Gabe von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithiumsalzen behandelt werden, den Lithiumspiegel sorgfältig zu überwachen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ kann durch *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* vor der Anwendung peripherer curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* informiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol (Cholesterinsenkung) vermindert die Resorption des Hydrochlorothiazids.

Die gleichzeitige Einnahme von *Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten* und Chinidin führt zu einer Verminderung der Chinidinausscheidung.

Bei zusätzlicher Gabe von Arzneimitteln, die zu einem Natriummangel führen können, wird besonders bei älteren Patienten die Gefahr eines schweren Natriummangels erhöht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyl-dopa sind in Einzelfällen Hämolyisen durch die Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Triamteren

Triamteren ist plazentagängig. Hinweise auf reproduktionstoxische Wirkungen von Triamteren beim Menschen liegen jedoch nicht vor.

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

Triamteren comp.-ratiofarm® 50 mg/25 mg Filmtabletten darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Triamteren und Hydrochlorothiazid gehen in die Muttermilch über. Bei vitaler Indikation ist abzustellen.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maß bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel, sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Thrombozytopenie
Selten: Leukopenie, Neutropenie, hämolytische Anämie, megaloblastäre und aplastische Anämie, Agranulozytose.

Nicht bekannt: Immnhämolytische Anämie (infolge der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Arzneimittelfieber
Allergische Reaktionen; diese können z. B. als Haut- und Schleimhautreaktionen auftreten.

Selten: Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (z. B. mit Schock).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Dosis- und altersabhängig, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion: Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie. Bei exzessiver Diurese kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration kommen.

Häufig: Hyperamylasämie
Hyperurikämie; kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.
Hyperglykämie und Glukosurie, sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit Kaliummangel; dies kann bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Gelegentlich: Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride).
Hyperkaliämie, besonders bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.
Metabolische Azidose, metabolische Alkalose.

Nicht bekannt: Bei chronischem Diuretika-Abusus: Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Ödemen.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Nervosität, Apathie
Gelegentlich: Verwirrheitszustände
Selten: Depressionen, Schlaflosigkeit, Unruhe.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwäche.
Gelegentlich: Konvulsionen, Ataxie, Geschmacksstörungen.
Selten: Parästhesien, Paresen, schlaffe Paralysen, Tremor, Stupor, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörungen, Koma. Tetanie als Folge einer Hypomagnesiämie.

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen, Xanthopsie).

Gelegentlich: Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit (Vorsicht beim Tragen von Kontaktlinsen).

Herzerkrankungen

Gelegentlich: EKG-Veränderungen (Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen), gesteigerte Glykosidempfindlichkeit, Palpitationen (Herzklopfen).
Orthostatische Regulationsstörungen oder Blutdruckabfall bis zum Kreislaufkollaps (Synkopen).
Selten: Pectanginöse Beschwerden, Tachykardie.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Thrombosen und Embolien – insbesondere bei älteren Patienten.
Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege

Selten: Akute interstitielle Pneumonie, Dyspnoe, Atembeschwerden, verstopfte Nase, Husten.
Sehr selten: Plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik (eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Pankreatitis
Gelegentlich: Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum); diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel vermeiden, wenn **Triamteren comp.-ratiofarm® 50 mg/25 mg Filmtabletten** nach dem Essen eingenommen wird.
Nicht bekannt: Dynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation infolge einer Hypokaliämie; schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zum paralytischen Ileus führen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis.
Gelegentlich: Intrahepatischer cholestatischer Ikterus, Leberfunktionsstörungen (Anstieg von GOT, GPT).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (z. B. Pruritus, Hautrötung, Hautausschlag, Urtikaria, chronische Lichtüberempfindlichkeitsreaktion), bullöses

Exanthem, Purpura, vermehrtes Schwitzen, toxische epidermale Nekrolyse.

Nicht bekannt: Kutaner Lupus erythematosus, kutane Lupus-erythematoses-artige Reaktionen oder Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelverspannungen, Hypotonie der Skelettmuskulatur infolge einer Hypokaliämie, Schmerzen in den Extremitäten, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Nacken und/oder Schultern, Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Erhöhung der Serumkonzentrationen der harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen Kreatinin und Harnstoff (Azotämie) und Ausbildung von Harnsteinen.

Gelegentlich: Akutes Nierenversagen infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese.

Selten: Akute, abakterielle interstitielle Nephritis mit konsekutivem Nierenversagen.

Sehr selten: Verschlimmerung eines akuten Nierenversagens. Entstehen von Nierensteinen (nach längerer Einnahme von Triamteren); bei den meisten Patienten fanden sich jedoch Hinweise auf früher schon aufgetretene Oxalat- oder Uratsteine, die nicht im Zusammenhang mit einer Triamteren-Einnahme standen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Potenzstörungen; können in Kombination mit Beta-Rezeptorenblockern, wahrscheinlich aber auch bei Monotherapie mit **Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten**, auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

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

Eine 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 Dehydratation und Hypovolämie kann es zur Hämkonzentration mit Thromboseneigung, zu Konvulsionen, Somnolenz, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma oder zu einem akuten Nierenversagen kommen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten. Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: u. a. Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma) ein.

Eine Hyperkaliämie kann klinisch durch Allgemeinsymptome (Müdigkeit, allgemeines Schwäche- und Unlustgefühl), kardiovaskuläre (Herzrhythmusstörungen, [wie z. B. AV-Block, Vorhofflimmern, Kammerflimmern], Herzstillstand, EKG-Veränderungen [hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes], Blutdruckabfall) und neurologische Symptome (Parästhesien, schlaffe Paralysen, Apathie, Verwirrheitszustände) in Erscheinung treten.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen. Bei gleichzeitiger Digitalis-Gabe können Arrhythmien durch eine eventuelle Hypokaliämie verstärkt werden.

Durch den Triamteren-Anteil von **Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten** kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Therapie von Intoxikationen

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit **Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten** umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von **Triamteren comp.-ratiopharm® 50 mg/25 mg Filmtabletten** zu vermindern.

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

Spezifische Antidote gegen Triamteren und Hydrochlorothiazid sind nicht bekannt.

Therapeutische Maßnahmen:

- bei Hypovolämie und Hyponatriämie: Natrium- und Volumensubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution bzw. bei gleichzeitiger metabolischer Azidose Substitution mit Kaliumhydrogencarbonat
- bei Hyperkaliämie: weitere Kaliumzufuhr unterbinden

Bedrohliche Hyperkaliämien müssen unverzüglich einer Intensivbehandlung zugeführt werden:

Normalisierung des Verhältnisses zwischen intra- und extrazellulärer Kaliumkonzentration:

- Natriumhydrogencarbonat erhöht über einen direkten Mechanismus die Kaliumaufnahme der Zelle: Infusion von 50–100 ml einer 1 molaren (8,4%igen) Natriumhydrogencarbonat-Lösung i. v. (Wirkungseintritt: nach wenigen Minuten; Wirkungsdauer: mehrere Stunden).
- Der KaliumEinstrom in die Zelle wird besonders durch Glukose gefördert: z. B. 200 ml einer 25%igen (1,4 mol/l) Glukoselösung und 25 I. E. Altinsulin (1 I. E. Altinsulin pro 2 g Glukose) i. v. innerhalb von 30–60 Minuten infundieren (Wirkungsdauer: mehrere Stunden).

Elimination eines ggf. vorhandenen Kaliumüberschusses:

Nach den oben erwähnten Notfallmaßnahmen sollte überschüssiges Kalium durch längerfristig wirkende Maßnahmen aus dem Körper eliminiert werden. Lässt sich die renale Ausscheidung nicht steigern (z. B. durch Injektion von Furosemid), sind extrarenale Eliminationswege zu wählen. Hier ist die orale Gabe von Kationen-Austauschharzen (z. B. Resonium A oder Kalzium-Resonium) zu empfehlen:

- 1 g der Harze bindet ca. 1 mmol Kalium im Darmlumen. Das gebundene Kalium wird mit den Faeces ausgeschieden.
- Lässt sich mit den o. g. Maßnahmen keine Normalisierung der extrazellulären Kaliumkonzentration erreichen, ist eine Peritoneal- oder Hämodialyse unumgänglich.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Azidose: Hydrogencarbonatlösungs-Infusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika und kaliumsparende Mittel in Kombination
ATC-Code: C03EA21

Triamteren

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Triamteren reduziert am spätdistalen Teil des Tubulus den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoff-Ionen, so dass eine verstärkte Natriurese erfolgt; die renale Ausscheidung von Kalium wird verringert.

Es kommt zur Ausscheidung eines alkalischen Harns und zu einer geringgradigen metabolischen Azidose.

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

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 frühdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Cotransport in der luminalen Zellmembran, die Ausscheidung von Natrium und Chlorid ist in etwa gleichen Mengen erhöht.

Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid vermindert das Plasmavolumen, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität sowie die Aldosteronsekretion.

Nachfolgend nimmt durch Hydrochlorothiazid die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch von Natrium- und Kaliumionen) und der Serum-Kaliumspiegel sinkt. Außerdem kann durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen Hydrogencarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Azidose entwickeln. Es wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert.

Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.

Während einer Therapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kaliumausscheidung über die Niere reduziert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Magnesium wird vermehrt ausgeschieden. Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert.

Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Thiaziden ist noch nicht gänzlich bekannt. Es wird ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin und Angiotensin II diskutiert.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt innerhalb von etwa 1–2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3–6 Stunden und hält 6–12 Stunden an, abhängig von der Dosis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Triamteren

Absorption

Nach oraler Gabe wird Triamteren schnell enteral resorbiert und erreicht ein Maximum der natriuretischen Wirkung nach 2–3 Stunden. Die kaliumretinierende Wirkung hält bis zu 24 Stunden an. Die systemische Bioverfügbarkeit liegt zwischen 30 und 70 %. Die Zeit bis zum Erreichen der höchsten Plasmakonzentration beträgt 1,5–3 Stunden.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Triamteren liegt zwischen 43 und 53 %.

Metabolismus

Es erfolgt eine weitgehend vollständige Metabolisierung zu zwei aktiven Metaboliten, wobei primär am aromatischen Kern in p-Stellung hydroxyliert wird. Es entsteht p-Hydroxytriamteren. Daraus erfolgt fast vollständig in einem 2. Schritt die Bildung des Hauptmetaboliten p-Hydroxytriamterensulfatester, der bereits wenige Minuten nach oraler Applikation im Plasma von Probanden nachgewiesen werden kann und zwar in 10fach höherer Konzentration als natives Triamteren.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4–7 Stunden. Die Elimination von Triamteren und seinen Metaboliten erfolgt renal durch Filtration und tubuläre Ausscheidung; biliäre Ausscheidung findet nur in geringem Umfang statt.

Die Eliminationshalbwertszeit für Triamteren ist bei Niereninsuffizienz verlängert (bis zu 10 Stunden) (siehe Abs. 4.3).

Hydrochlorothiazid

Absorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid zu etwa 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit liegt bei etwa 70 %. Spitzenplasmakonzentrationen werden in der Regel nach 2–5 Stunden gemessen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 bis 1,1 l/kg.

Metabolismus

Bei gesunden Probanden wird Hydrochlorothiazid über die Niere zu mehr als 95 % unverändert ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion etwa 6–8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden. 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 verabreichten Dosis im Urin nachgewiesen werden. Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid. Untersuchungen der Kinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke, und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität und Kanzerogenität

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

Reproduktionstoxikologie

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O, Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) (MW: ca. 150.000), Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Filmtabletten
Packung mit 50 Filmtabletten
Packung mit 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

3324.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
4. Mai 1983

Datum der Verlängerung der Zulassung:
10. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt