

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Triampur® compositum

25 mg/12,5 mg Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 25 mg Triamteren und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 63,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- arterielle Hypertonie
- Ödeme kardialer, hepatischer und nephrogener Genese, insbesondere, wenn ein Kaliumverlust vermieden werden soll
- Adjuvans einer Glykosidtherapie bei Herzinsuffizienz mit anhaltender Ödemneigung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung wird individuell festgelegt.

Soweit nicht anders verordnet, sollte für Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht die niedrigste wirksame Dosis individuell ermittelt werden.

Bei kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen

Zu Beginn der Behandlung morgens und mittags jeweils 2(-4) Tabletten bis zum Einsetzen der Wasserausschwemmung. Die weitere Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Entwässerungsgrad. Im Allgemeinen beträgt die Erhaltungsdosis 1 Tablette täglich am Morgen bzw. jeden 2. Tag 2 Tabletten (jeweils 1 Tablette morgens und mittags). Die Erhaltungsdosis kann bei Bedarf auf 4 Tabletten täglich (jeweils 2 Tabletten morgens und mittags) gesteigert werden.

Bei arterieller Hypertonie

Als Anfangsdosis jeweils morgens und mittags 2 Tabletten. Bei zusätzlicher Einnahme anderer blutdrucksenkender Medikamente bzw. zur Dauerbehandlung genügen meist 2 Tabletten täglich (jeweils 1 Tablette morgens und mittags).

Begleittherapie bei Glykosidbehandlung der Herzinsuffizienz

Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Untersuchungsbefund. Im Allgemeinen beträgt die Dosierung morgens und mittags jeweils 1 Tablette, gegebenenfalls bis maximal 4 Tabletten täglich (jeweils 2 Tabletten morgens und mittags).

Bei nachlassender Nierenleistung (Serum-Kreatinin 1,5-1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance 50-30 ml/min) darf die Dosis von 1 Tablette täglich nicht überschritten werden.

Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sollte *Triampur® compositum* der Einschränkung entsprechend dosiert werden (siehe auch 4.3).

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann die Resorption von *Triampur® compositum* deutlich eingeschränkt sein.

Art der Anwendung

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

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

Während der Behandlung mit *Triampur® compositum* ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten!

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild. In schweren Fällen kann *Triampur® compositum* auch mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln kombiniert werden.

Bei Langzeitanwendung sollte *Triampur® compositum* nicht abrupt abgesetzt werden. Ein geplanter Therapieabschluss sollte ausschleichend durch langsam sinkende Dosis erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide, Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, Serumkreatinin über 1,8 mg/dl)
- akute Glomerulonephritis
- Anurie
- schwere Leberfunktionsstörungen (Praecoma und Coma hepaticum)
- Hyperkaliämie
- therapieresistente Hypokaliämie
- Hyperkalziämie
- schwere Hyponatriämie
- Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) (Basalzellkarzinom [BCC] und Plattenepithelkarzinom [SCC]) mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Vorsicht bei:

- Gicht
- eingeschränkter Nierenfunktion mit einem Serum-Kreatinin zwischen oberem Normalwert und 1,8 mg/dl bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30-60 ml/min)
- vorhandenen Nierensteinen
- Leberfunktionsstörungen
- Diabetes mellitus und
- Verdacht auf Folsäuremangel

Andere kaliumsparende Arzneimittel

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

Nebenschilddrüsenfunktion und Glucosetoleranztest

Vor einer Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens drei Tage vor der Durchführung eines Glucosetoleranztestes ist die Therapie mit *Triampur® compositum* zu unterbrechen.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transients Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom führen kann.

Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Arzneimittel-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung muss möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelblockglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte *Triampur® compositum* abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Doping

Die Anwendung von *Triampur® compositum* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung dieses Arzneimittels kann durch andere blutdrucksenkende, harntreibende oder gefäßerweiternde Medikamente, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva sowie Alkoholgenuß verstärkt werden.

Bei zusätzlicher Gabe von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) kann initial ein stark überschießender Blutdruckabfall ausgelöst werden.

Der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren.

Die antihypertensive und diuretische Wirkung des Wirkstoffes Hydrochlorothiazid kann durch nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, z. B. Salizylate, Indometacin, vermindert werden.

Indometacin kann bei gleichzeitiger Gabe die Nierenfunktion nachteilig beeinflussen (Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate).

Durch Colestyramin und Colestipol wird die Absorption von Hydrochlorothiazid vermindert.

Sehr selten wurden bei gleichzeitiger Behandlung mit Methyldopa Hämolyisen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beobachtet.

Bei der zusätzlichen Gabe von Kaliumsalzen oder kaliumsparenden Arzneimitteln sowie ACE-Hemmern erhöht sich die Gefahr einer Hyperkaliämie. Bei gleichzeitiger Einnahme von Glucocorticoiden oder Laxanzien (Missbrauch) können Kaliumverluste auftreten.

Weitere mögliche Wechselwirkungen sind

- Abschwächung der Wirkung von Antidiabetika, harnsäuresenkenden Medikamenten (Gichtmittel) und von Noradrenalin oder Adrenalin
- Verstärkung kardio- und neurotoxischer Wirkungen von Lithium bei gleichzeitiger hochdosierter Lithiumtherapie
- Verstärkung der ZNS-Nebenwirkungen des Salizylates bei hochdosierter Salizylattherapie
- Verstärkung der Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ
- Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzglykosiden bei vorhandenem Kalium- und/oder Magnesiummangel
- Verminderung der Chinidinausscheidung bei gleichzeitiger Chinidinbehandlung
- Erhöhung der knochenmarkschädigenden Wirkung von gleichzeitig verabreichten Zytostatika
- Potenzstörungen bei Kombination mit Beta-Rezeptorenblockern
- die gleichzeitige Anwendung von *Triampur® compositum* und Tetracyclinen kann zu erhöhten Harnstoffspiegeln führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von *Triampur® compositum* während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn *Triampur® compositum* während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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, 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde 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

SOC/Häufigkeit	Nebenwirkung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Nicht bekannt:	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Thrombosen und Embolien als Folge der Hämokonzentration
Selten:	Blutbildveränderungen wie z. B. aplastische Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Agranulozytose, Megaloblastenanämie bei vorherbestehendem Folsäuremangel, Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methylidopa
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	anaphylaktoide Reaktionen, nekrotisierende Vaskulitiden, plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik (systemische anaphylaktische Reaktion durch zirkulierende Immunkomplexe)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Verschlechterung einer prädiabetischen oder diabetischen Stoffwechsellage durch Erhöhung der Blutzuckerwerte; Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (insbesondere Hyper- oder Hypokaliämie und Hyponatriämie) bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung; Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hyperkalziämie, Ausbildung einer metabolischen Azidose. Bei disponierten Patienten kann es in Abhängigkeit von der eingenommenen Gesamtdosis zu einer Erhöhung der Blutfette kommen (Anstieg der Konzentration von Cholesterolem und Triglyzeriden, besonders des VLDL- und LDL-Cholesterols sowie der β -Lipoproteinfraktion).

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	zentralnervöse Erscheinungen (Ataxie, Lethargie), Kopfschmerzen, Nervosität
Gelegentlich:	bei hoher Dosierung und/oder exzessiver Diurese Konvulsionen und Verwirrheitszustände infolge Dehydratation und Hypovolämie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	geringgradige Sehstörungen, z. B. verschwommenes Sehen, Farbsehstörungen (Gelbsehen); akute Myopie; Verringerung der Tränenflüssigkeit (zu beachten für Kontaktlinsenträger)
Nicht bekannt:	Aderhauterguss; akutes Winkelblockglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	orthostatische Regulationsstörungen mit Schwindel, Benommenheit oder Kollapsneigung
Herzerkrankungen	
Häufig:	EKG-Veränderungen, Herzklopfen, unerwünschte Blutdrucksenkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten:	interstitielle Pneumonie
Sehr selten:	akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe (diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel vermeiden, wenn das Arzneimittel nach den Mahlzeiten eingenommen wird), Oberbauchbeschwerden, krampfartige Beschwerden im Bauchraum, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation sowie Subileus bis hin zum paralytischen Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Ikterus, hämorrhagische Pankreatitis, akute Cholecystitis bei bestehender Cholelithiasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	allergische Hauterscheinungen wie Purpura, Pruritus, Urtikaria, kutaner Lupus erythematodes, photoallergischer Hautausschlag und Arzneimittelfieber
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Hypotonus der Skelettmuskulatur, Muskelverspannungen, Wadenkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	vor allem zu Beginn der Behandlung gelegentlich vorübergehender Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Substanzen (Harnstoff, Kreatinin) im Blut; bei hoher Dosierung und/oder exzessiver Diurese Hämokonzentration infolge von Dehydratation und Hypovolämie, akutes Nierenversagen; Erhöhung der Harnsäurewerte (Auslösung von Gichtanfällen bei besonders veranlagten Patienten)
Selten:	Aggravierung eines akuten Nierenversagens, abakterielle interstitielle Nephritiden mit konsekutivem akutem Nierenversagen, Harnsteinbildung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Potenzstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit, Mundtrockenheit oder Durst

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**Symptome**

Bei akuter Überdosierung kann ein initialer Blutdruckabfall (im Extremfall orthostatischer Kollaps) auftreten.

Bei chronischer Überdosierung kann es zu bedrohlichen Flüssigkeitsverlusten und Störungen des Elektrolythaushaltes (insbesondere Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie) kommen.

Das Präparat ist bei den ersten Anzeichen einer Überdosierung (anhaltende Diurese, Schwäche, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Parästhesien, Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit, Herzrhythmusstörungen mit EKG-Veränderungen im Sinne einer Hypo- oder Hyperkaliämie) sofort abzusetzen.

Im Extremfall können Adynamie, Krampfanfälle, Erregungszustände, Alkalose oder Azidose auftreten.

Bedrohlich sind Saluretika-Intoxikationen bei Diabetes mellitus, bei vorherbestehenden Nieren- oder Leberschäden (Koma möglich) sowie bei gleichzeitiger Sättigung mit Herzglykosiden.

Therapie

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit *Triampur[®] compositum* umgehend abgesetzt werden.

Auslösen von Erbrechen oder Magenspülung, Gabe von Aktivkohle zur Resorptionsverminderung.

Neben der Überwachung der vitalen Parameter sind der Elektrolythaushalt, die Flüssigkeitsbilanz, das Säure-Basen-Gleichgewicht, der Blutzucker, die harnpflichtigen Substanzen und die Kreislauffunktion wiederholt sorgfältig zu kontrollieren und ggf. zu korrigieren.

Therapeutische Maßnahmen

- Bei Hypovolämie: Volumensubstitution
Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Verhinderung einer Triamteren-Auskristallisation in der Niere ist zu achten.
- Bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
Eine akute Azidose kann durch isotone Bicarbonat-Infusion rasch kompensiert werden.
- Bei Hyperkaliämie: weitere Kaliumzufuhr unterbinden, Glukose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat), Ionenaustauscher oral oder rektal, Hämo- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz.
Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.
- Bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika und kaliumsparende Mittel in Kombination

ATC-Code: C03EA21

Sowohl Triamteren als auch Hydrochlorothiazid sind pharmakologisch und klinisch gut definierte Tubulusdiuretika, die sich in ihrer Wirkung auf den Wasser- und Elektrolythaushalt des Körpers steigern und gegenseitig ergänzen.

Hydrochlorothiazid greift am frühdistalen Tubulus an und hemmt dort die Natriumrückresorption. Es kommt primär zu einer Mehrausscheidung von Elektrolyten und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser zu einem vergrößerten Harnfluss.

Die entscheidende Wirkung besteht in der erhöhten Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser, darüber hinaus bewirkt es eine verstärkte Kaliumausscheidung und bei längerer Anwendung eine verminderte Kalziumelimination. Die Harnsäureausscheidung wird vermindert, die Magnesiumausscheidung gesteigert. Durch hohe Dosen kann infolge einer Hemmung der Carboanhydrase vermehrt Bicarbonat ausgeschieden werden.

Triamteren gehört zu den am spätdestalen Tubulus wirkenden kaliumsparenden Saluretika. Es hemmt hier aldosteronunabhängig den Austausch von Natrium- gegen Wasserstoff- und Kaliumionen, wodurch es zur Kaliumretention kommt. Die Natriumausscheidung ist nur gering ausgeprägt, die Harnsäureausscheidung wird kaum beeinflusst.

Durch Kombination von Hydrochlorothiazid und Triamteren im Masseverhältnis 1 : 2 wird eine deutliche Steigerung des natriuretischen und diuretischen Effektes bewirkt. Auf Grund des entgegen gesetzten Einflusses beider Stoffe auf die Kaliurese kommt es zu einer gewünschten Kompensation und neutralen Kaliumbilanz.

Als Mechanismus der *antihypertensiven Wirkung* der Saluretika werden 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.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs:

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95%-Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95%-Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95%-Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe im Magen-Darm-Trakt rasch und zu etwa 80 % resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 70 %. Es wird zu zwei Dritteln an Plasmaproteine gebunden. Im therapeutischen Bereich ist die Wirkung dosisabhängig, danach flacht die Dosis-Wirkungskurve rasch ab, sodass durch weitere Steigerungen der Dosis keine deutliche Wirkungszunahme zu erzielen ist. Die diuretische Wirkung setzt nach 1-2 Stunden ein, erreicht ein Maximum nach 4 Stunden und hält infolge der Reabsorption aus den Nierentubuli dosisabhängig 10-12 Stunden an. Die antihypertensive Wirkdauer ist noch länger und kann bis zu 24 Stunden betragen. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 6-8 Stunden. Thiazide werden in der Leber nicht metabolisiert. Nahezu quantitativ vollständig wird Hydrochlorothiazid unverändert über die Nieren durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sinkt die renale Clearance.

Triamteren wird aus dem Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert. Die Resorptionsquote beträgt bis zu etwa 80 %. Die Bioverfügbarkeit wird jedoch durch First-pass-Effekt auf etwa 50 % reduziert.

Triamteren wird zu etwa 60 % an Plasmaproteine gebunden. Die diuretische Wirkung setzt innerhalb von 1-2 Stunden ein, mit einem Maximum nach 4 Stunden.

Die kaliumretinierende Wirkung kann bis zu 24 Stunden anhalten. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4 bis 7 Stunden. Bei Leberzirrhose kann die Halbwertszeit auf das Vierfache ansteigen. Triamteren wird in der Leber rasch metabolisiert. Hauptmetabolit ist das 4-Hydroxytriamteren (als Schwefelsäurehalbester), das noch pharmakologisch aktiv ist und eine Plasmahalbwertszeit von 2-3 Stunden besitzt.

Triamteren wird zu einem geringen Anteil unverändert renal und biliär eliminiert, sein Hauptmetabolit wird zum größten Teil renal und zu einem geringen Teil biliär ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Prüfungen der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid als auch Triamteren im Tierversuch haben keine besonderen Empfindlichkeiten ergeben. Zur akuten Toxizität beim Menschen siehe auch 4.9.

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Aus der Gesamtheit der vorliegenden *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen lässt sich für Hydrochlorothiazid und Triamteren kein relevantes genotoxisches Potential ableiten.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen in hohen Dosen liegen Hinweise für ein erhöhtes kanzerogenes Risiko von Hydrochlorothiazid und Triamteren vor.

Reproduktionstoxizität

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

Es gibt keine Hinweise für eine teratogene Wirkung von Triamteren.

Bei Exposition in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen eine Gelbsucht und eine Thrombozytopenie durch Hydrochlorothiazid ausgelöst werden. Erhöhte Harnsäure- und Kreatininkonzentrationen sind in der Amnionflüssigkeit nachweisbar. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushaltes der Schwangeren auf den Foetus sowie eine verminderte Plazentadurchblutung sind möglich.

In einer *In-vivo*-Studie an Ratten mit Triamteren wurden Folsäure-antagonistische Eigenschaften beobachtet.

Die Verabreichung von Hydrochlorothiazid und Triamteren ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Triamteren und Hydrochlorothiazid gehen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Kartoffelstärke

Povidon K 25

Hochdisperses Siliciumdioxid

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasflaschen mit weißem Verschluss aus Polyethylen

50 Tabletten

100 Tabletten

500 (10 X 50) Tabletten als Klinikpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000639.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. Oktober 2004

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig