

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neotri® 10 mg/30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 10 mg Xipamid und 30 mg Triamteren.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 65,68 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Mittelblaue, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arterielle Hypertonie leichten bis mittleren Schweregrades; als Basisbehandlung bei schweren Formen in Kombination mit anderen Antihypertensiva

Ödeme jeder Art im Gewebe oder in Körperhöhlen, die durch Herz-, Nieren-, Leber- oder Venenerkrankungen bedingt sein können

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dauerbehandlung des leichten bis mittelschweren Bluthochdruckes
In der Regel 1 Filmtablette Neotri täglich.

Dauertherapie von Ödemen
Für die Dauertherapie von Ödemen unterschiedlicher Genese beträgt die Normaldosis je nach Schweregrad der Erkrankung 1–2 Filmtabletten Neotri täglich oder jeden zweiten Tag. Wenn es erforderlich ist, kann die Dosis auf bis zu 3 Filmtabletten pro Tag kurzfristig gesteigert werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Leberfunktionsstörungen sollte Xipamid der Einschränkung entsprechend dosiert werden.

Eingeschränkte Herzfunktion
Bei schwerer kardialer Dekompensation kann die Resorption von Xipamid deutlich eingeschränkt sein.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern sollte Xipamid nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen wurde.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut, mit ausreichend Flüssigkeit am besten morgens nach dem Frühstück oder morgens und mittags bei zweimaliger täglicher Einnahme einzunehmen.

Die Dauer der Behandlung des venösen Ödems sollte normalerweise wenige Tage nicht überschreiten.

Hinweis: Während der Behandlung mit Neotri sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)
- akute Glomerulonephritis
- Anurie
- schwere Leberfunktionsstörungen (Präcoma und Coma hepaticum)
- therapieresistente Hypokaliämie
- Hyperkaliämie
- Gicht
- schwere Hyponatriämie
- Hypercalcämie
- Hypovolämie
- Schwangerschaft
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Bei Lebererkrankungen kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen zu einer hepatischen Encephalopathie kommen. In diesem Fall ist Neotri sofort abzusetzen.

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung des Arzneimittels

Wasser- und Elektrolythaushalt Natriumplasmaspiegel

Dieser ist vor Therapiebeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernsten Folgen kommen. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar; bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sind engmaschige Kontrollen durchzuführen (vgl. 4.8 und 4.9).

Kaliumplasmaspiegel

Wie bei anderen Diuretika kann es während einer Langzeittherapie mit Xipamid zu einer Hypokaliämie kommen. Die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), Bikarbonat, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sowie Blutzucker sollen regelmäßig kontrolliert werden. Kalium-Substitution kann erforderlich werden, insbesondere bei älteren Patienten, bei denen eine ausreichende Kalium-Einnahme nicht gewährleistet ist.

Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit eng verwandten Arzneistoffen dar. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l) ist insbesondere im Falle eines stärkeren Flüssigkeitsverlustes (z.B. durch Erbrechen, Diarrhö

oder intensives Schwitzen) und bei Risikogruppen, d.h. bei älteren und/oder unterernährten und/oder mehrfach medikamentös behandelten Patienten sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und solchen mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei diesem Patientenkreis wird durch eine Hypokaliämie auch die Kardiotoxizität von Herzglykosiden sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöht.

Hypovolämie oder Dehydratation sowie wesentliche Elektrolytstörungen oder Störungen im Säure-Basen-Haushalt müssen korrigiert werden. Dies kann die zeitweilige Einstellung der Behandlung mit Neotri erfordern.

Ebenfalls zu den Risikopatienten zählen Personen mit einem langen QT-Intervall, und zwar unabhängig davon, ob dieses angeboren oder iatrogen erworben ist. Das Vorliegen einer Hypokaliämie sowie einer Bradykardie begünstigt dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden Torsade de pointes.

In allen oben genannten Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich, wobei die erste Kontrolle in der ersten Woche nach Therapiebeginn erfolgen sollte. Eine Hypokaliämie muss korrigiert werden.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom:

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transients Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Symptome beinhalten eine akut einsetzende Verringerung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist die Arzneimittel-einnahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin zählt zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelverschlussglaukom zu entwickeln.

Calciumplasmaspiegel

Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Calciumausscheidung im Urin sowie zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Calciumplasmaspiegels kommen. Eine manifeste Hypercalcämie kann auch auf dem Boden eines nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein.

Vor einer eventuellen Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abzubrechen.

Blutzuckerspiegel

Bei Diabetikern ist der Blutzuckerspiegel insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen

einer Hypokaliämie engmaschig zu kontrollieren.

Harnsäurespiegel

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann eine verstärkte Neigung zu Gichtanfällen bestehen.

Nierenfunktion und Diuretika

Hypovolämie, hervorgerufen durch Diuretika-bedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Blut (BUN) und des Serumkreatinins kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine vorbestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern. Wegen Hyperkaliämiegefahr muss die Serum-Kaliumkonzentration bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besonders überwacht werden (Kreatinin-Clearance zwischen 30–60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin zwischen 1,5–1,8 mg/dl).

Bei einer therapieresistenten Entgleisung des Elektrolythaushaltes sollte die Therapie abgebrochen werden.

Kinder

Bei Kindern sollte Neotri nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen wurde.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten sind häufigere Kontrollen von Kalium und Natrium im Blut erforderlich.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Neotri kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Neotri als Dopingmittel können nicht abgesehen werden. Schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Neotri

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Diuretika, andere Antihypertensiva, Betarezeptorenblocker, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol

Die antihypertensive Wirkung von Xipamid kann verstärkt werden

Kaliumausscheidung-fördernde Diuretika (z. B. Furosemid), ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Amphotericin

Die gleichzeitige Anwendung mit Xipamid kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Neotri und Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) ist das Risiko von Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes erhöht. Entsprechende engmaschige Kontrollen sind daher erforderlich.

ACE-Hemmer

Risiko eines starken Blutdruckabfalls und/oder eines akuten Nierenversagens bei einer zusätzlichen Therapie mit einem ACE-Hemmer, insbesondere bei Patienten mit bereits bestehendem Natriummangel (insbesondere bei Nierenarterienstenose).

Wenn bei Hypertonie eine vorangegangene Diuretikatherapie möglicherweise zu einer Natriumverarmung geführt hat, ist es notwendig

- entweder das Diuretikum drei Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abzusetzen und dann ggf. zusätzlich ein kaliumausschwemmendes Diuretikum anzuwenden
- oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis zu beginnen und dann allmählich zu steigern.

Bei dekompensierter Herzinsuffizienz sollte mit einer sehr niedrigen ACE-Hemmer-Dosis begonnen werden, möglichst nachdem die Dosierung des gleichzeitig verabreichten kaliumausschwemmenden Diuretikums reduziert worden ist.

Auf jeden Fall ist die Nierenfunktion (Bestimmung des Serumkreatinins) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Therapie zu kontrollieren.

Kaliumsalze, andere kaliumsparende Arzneimittel (Amilorid, Spironolacton) sowie ACE-Hemmer

Bei zusätzlicher Gabe wird die Gefahr der Hyperkaliämie erhöht.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (systemisch, z. B. Indometacin und Acetylsalicylsäure) inklusive selektive COX-2-Inhibitoren, hochdosierte Salicylsäure (> 3 g/Tag)

- Mögliche Reduktion der antihypertensiven und diuretischen Wirkung von Neotri.
- Risiko eines akuten Nierenversagens bei Dehydratation (Verminderung der glomerulären Filtration). Die Nierenfunktion ist bei Therapiebeginn zu kontrollieren und für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen.
- Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung des Salicylates auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden.

Antidiabetika, serumphosphat-senkende Medikamente, Noradrenalin, Adrenalin

Die Wirkungen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Gabe mit Xipamid abgeschwächt werden.

Metformin

Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Laktatazidose aufgrund der Möglichkeit einer funktionellen Niereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika.

Metformin ist daher nicht anzuwenden, wenn das Serumkreatinin 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigt.

Sonstige Mittel mit kalium- und/oder magnesiumspiegelsenkender Wirkung

- andere kaliumspiegelsenkende Diuretika
- Gluko- und Mineralokortikoide (systemisch)

- stimulierende Laxanzien
- Amphotericin B (i.v.)
- Carbenoxolon
- Penicillin G
- Salicylate
- Tetracosactid

Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie/ Hypomagnesiämie (additive Wirkung).

Kontrolle und ggf. Korrektur der Kalium-/ Magnesiumplasmaspiegel. Dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten.

Lithium

Bei gleichzeitiger Lithiumtherapie wird die kardio- und neurotoxische Wirkung des Lithiums verstärkt. Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels und eine Dosierungsanpassung erforderlich.

Chinidin, Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ

Die Ausscheidung dieser Arzneimittel kann vermindert werden, so dass dadurch eine verstärkte oder verlängerte Wirkung möglich ist.

Colestipol und Colestyramin

Die Resorption von Xipamid wird vermutlich vermindert.

Torsade de pointes-induzierende Substanzen

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid),
- Bestimmte Antipsychotika: Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (z. B. Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (z. B. Droperidol, Haloperidol),
- Andere: Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i. v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i. v.

Erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes (begünstigt durch Hypokaliämie).

Kontrolle auf Hypokaliämie und ggf. Korrektur, bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Klinische Kontrolle, Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung.

Es sollten bevorzugt Substanzen verwendet werden, die bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie keine Torsade de pointes hervorrufen.

Baclofen

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

Herzglykoside

Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie, die die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside verstärken. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG-Überwachung, ggf. Anpassung der Therapie.

Jodhaltige Kontrastmittel

Bei einer durch Diuretika verursachten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko von akutem Nierenversagen, wenn jodhaltige Kontrastmittel (insbesondere in hohen Dosen) verwendet werden.

Rehydratation vor Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels.

Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika
Blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

Calcium(salze)

Risiko einer Hypercalcämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus

Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Serum ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinspiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.

Kortikoide, Tetracosactid (systemisch)

Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Wasser- und Natriumretention durch Kortikoide).

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat)

Risiko einer verstärkten Knochenmarkstoxizität, insbesondere einer Verminderung der Granulozyten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Neotri ist während der Schwangerschaft und der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Anwendung von Neotri bei Schwangeren vor. In Tierstudien traten reproduktionstoxische Effekte auf (siehe Abschnitt 5.3).

Thiaziddiuretika passieren die Plazenta und können beim ungeborenen oder neugeborenen Kind zu Elektrolytveränderungen, Hypoglykämie sowie zu einer hämolytischen Anämie und Thrombozytopenie führen. Für Xipamid liegen keine Untersuchungen zum diaplazentaren Übertritt vor.

Generell sind Diuretika wie Xipamid aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung in der Schwangerschaft kontraindiziert. Ferner sind Diuretika unter keinen Umständen in der Behandlung schwangerschaftsbedingter, also physiologischer Ödeme einzusetzen, zumal es unter diesen Substanzen zur fetoplazentären Ischämie mit dem Risiko einer fetalen Wachstumsstörung kommen kann.

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 das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt

wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4

Fälle von Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika beobachtet.

Elektrolyt- (Salz-) und Flüssigkeitshaushalt

Sehr häufig: Hypokaliämie, die sich äußern kann in Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, EKG-Veränderungen, gesteigerter Glykosidempfindlichkeit, Herzrhythmusstörungen oder Hypotonie der Skelettmuskulatur. Eine Hyperkaliämie kann ebenfalls auftreten.

Häufig: Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts wie Dehydratation, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, und hypochlorämische Alkalose; Hyperkaliämie; metabolische Azidose; reversibler Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe (Harnstoff, Kreatinin), vor allem zu Behandlungsbeginn; Anstieg des Serumharnsäurespiegels und Auslösung von Gichtanfällen bei prädisponierten Patienten.

Häufig werden während einer Behandlung mit Neotri als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung entsprechende Störungen beobachtet. Daher sind regelmäßige Kontrollen bestimmter Blutwerte (insbesondere Kalium, Natrium und Calcium) angezeigt.

Infolge erhöhter renaler Natriumverluste kann es – insbesondere bei eingeschränkter Zufuhr von Kochsalz – zu einer Hyponatriämie mit entsprechender Symptomatik kommen. Häufig beobachtete Symptome einer Hyponatriämie sind Apathie, Wadenkrämpfe, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrheitszustände.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr oder erhöhten Kaliumverlusten (z.B. bei Erbrechen oder chronischem Durchfall, sehr starkem Schwitzen) kann, als Folge erhöhten renalen Kaliumverlustes, eine Hypokaliämie auftreten, die sich in neuromuskulärer (Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen), gastrointestinaler (Erbrechen, Verstopfung, Meteorismus), renaler (Polyurie, Polydipsie) und kardialer (z.B. Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen des Herzens) Symptomatik äußern kann. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Erhöhte renale Calciumverluste können zu einer Hypocalcämie 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.

Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste unter der Therapie mit Neotri kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Bei exzessiver Diurese kann es zu einer Dehydratation kommen. Infolge der Hypovolämie kann es zur Hämokonzentration und in seltenen Fällen zu Konvulsionen, Benommenheit, Verwirrheitszuständen und zum Kreislaufkollaps kommen.

Besondere Hinweise

Bei langfristiger Anwendung von Neotri sollen initial häufige Kaliumkontrollen durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf sind auch Harnstoff, Kreatinin, Glucose, Harnsäure und Lipide zu kontrollieren.

Besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Herzglykosid-, Glukokortikoid- oder Laxanzientherapie müssen Kalium, Kreatinin bzw. Glucose im Plasma häufiger kontrolliert werden.

Patienten mit Diabetes mellitus oder Hyperurikämie sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

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

Die Therapie sollte abgebrochen werden bei:

- therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushaltes
- orthostatischen Regulationsstörungen
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden
- zentralnervösen Störungen
- Pankreatitis
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- akuter Cholecystitis
- Auftreten einer Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit.

Akute Intoxikationen aufgrund des Xipamid-Anteils äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie). Klinisch kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrheitszuständen, Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

Anzeichen einer Triamteren-Überdosierung sind Schwäche, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Parästhesien, Steigerung der neuro-

| Organsystemklassen (MedDRA) | Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | 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 | | | Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Vasculitis (Beendigung der Therapie). Bei Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. Leberzirrhose bei chronischem Alkoholabusus) sollte auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Triamteren (als schwacher Folsäureantagonist) unter diesen Bedingungen das Entstehen einer Megaloblastose begünstigen kann. | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Hyperlipidämie | | Ein latenter Diabetes kann zum Vorschein kommen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Erhöhung der Blutzuckerwerte auftreten. |
| Psychiatrische Erkrankungen | Antriebsarmut, Lethargie, Angst, Nervosität, Agitiertheit | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Durst, Müdigkeit, Schwitzen | | | |
| Augenerkrankungen | | geringgradige Sehstörungen; Verstärkung einer bestehenden Myopie (Beendigung der Therapie) | | |
| Herzerkrankungen | Herzklopfen | | | |
| Gefäßerkrankungen | orthostatische Hypotonie | | | Bei hoher Dosierung ist insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen das Risiko von Thrombosen und Embolien erhöht. |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Oberbauchbeschwerden, krampfartige Schmerzen im Bauchraum, Diarrhö, Obstipation | hämorrhagische Pankreatitis (Beendigung der Therapie) | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | akute Cholecystitis bei bestehender Cholelithiasis (Beendigung der Therapie) | Ikterus | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | allergische Hautreaktionen (Pruritus, Erythem, Urtikaria, chronische Photosensibilität) (Beendigung der Therapie) | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Muskelspasmen und -krämpfe | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | akute interstitielle Nephritis, Nephrolithiasis | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Arzneimittelfieber | | |

muskulären Erregbarkeit, spitze hohe T-Wellen im EKG und Azidose.

Sofortmaßnahmen und Therapie von Intoxikationen

Entgiftung durch Verabreichung von Medizinalkohle. Danach Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes in einem darauf spezialisierten Zentrum.

Kreislaufhilfe, Elektrolytsubstitution. (Cave: Durststillung durch elektrolytfreie Getränke.) Bei Anzeichen einer Azidose ist es ausreichend, die Therapie umzusetzen auf ein alkalisierendes Diuretikum (Schleifendiuretikum vom Furosemid-Typ). Notfalls kann durch isotone Bikarbonatinfusion die akute Entgleisung rasch kompensiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination eines mittellang wirkenden Saluretikums vom Chlorbenzolsulfonamid-Typ mit einem kaliumsparenden Aminopterin-Diuretikum

ATC-Code: C03EA15

Xipamid

Xipamid ist ein Diuretikum, das im frühdistalen Tubulus die Natriumchlorid-Rückresorption hemmt und primär zur Chlorurese und Natriurese, sekundär zur Vermehrung des Harnflusses durch osmotisch gebundenes Wasser führt. Durch Zunahme des Flusses im spät-distalen Tubulus kommt es zur Stimulation der Kaliumsekretion. Auch Bicarbonat, Calcium und Magnesium werden akut vermehrt ausgeschieden.

Xipamid erreicht seinen Angriffspunkt von der peritubulären (Blut-)Seite her, der Wirkmechanismus unterscheidet sich daher trotz struktureller Verwandtschaft von dem der Thiazide. Xipamid beeinflusst weder die renale Hämodynamik noch die glomeruläre Filtrationsrate und ist bis zur terminalen Niereninsuffizienz wirksam.

Die diuretische Wirkung tritt nach ca. 1 Stunde ein und erreicht ihr Maximum zwischen der 3. und der 6. Stunde. Die Natrium- und Chloridausscheidung liegt für 12 bis 24 Stunden über dem Basalwert, so dass kein Rebound-Effekt stattfindet. Die Schwellendosis liegt bei ca. 5 mg oral verabreichtem Xipamid. Über 80 mg werden keine weitere Salurese und Diurese erzielt.

Der antihypertensive Effekt von Xipamid kommt bei Therapiebeginn durch die Erniedrigung des Extrazellulärvolumens zustande, mit der Folge eines herabgesetzten peripheren Widerstandes. Bei längerer Anwendung normalisiert sich das Extrazellulärvolumen bei erhaltener antihypertensiver Wirkung, die durch eine Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt sein könnte. Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird nach 2 bis 3 Wochen erreicht.

Triamteren

Das schwach diuretisch wirkende kaliumsparende Diuretikum Triamteren reduziert am distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoffionen, so dass eine verstärkte Natriurese erfolgt; die renale Ausscheidung von Kalium wird verringert. Es kommt zur Ausscheidung eines alkalischen Harnes und zu einer geringgradigen metabolischen Azidose.

Durch vermehrte Wasser- und Natriumelimination wirkt die Kombination beider Substanzen anti-ödematös. Die diuretische Wirkung tritt nach ca. 1 Stunde ein und erreicht ihr Maximum zwischen der 3. und 6. Stunde. Die Natrium- und Chloridausscheidung liegt für 12 bis 24 Stunden über dem Basalwert, so dass kein Rebound-Effekt stattfindet.

Der antihypertensive Effekt von Neotri (ca. 16/13% syst./diast. bei durchschnittlich 1 Filmtablette Neotri pro Tag) kommt bei Therapiebeginn durch die Erniedrigung des Extrazellulärvolumens zustande, mit der Folge eines herabgesetzten peripheren Widerstandes.

Bei längerer Anwendung normalisiert sich das Extrazellulärvolumen bei erhaltener antihypertensiver Wirkung, die durch eine Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt

sein könnte. Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird nach 2 bis 3 Wochen erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etwa 1 h nach Applikation sind die maximalen Plasmakonzentrationen von Xipamid erreicht.

Die Proteinbindung beträgt 99%. Nach einmaliger Gabe liegt die Eliminationshalbwertszeit bei ca. 7 Stunden.

Die orale Resorption von Xipamid erfolgt vollständig.

Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit klinisch nicht relevant auf 9 Stunden verlängert, bei Leberzirrhose bleibt sie trotz erhöhter Xipamid-Plasmaspiegel unverändert.

Die renale Ausscheidung der unveränderten Substanz beträgt 30–40%. Die extrarenale Elimination (insgesamt ca. 2/3 des nativen Xipamids) erfolgt zur Hälfte als Glucuronidierung.

Der so entstehende inaktive Metabolit wird über die Niere ausgeschieden, der Rest über den Darm.

Plasmaspitzenwerte von Triamteren und seinem wirksamen Metaboliten, dem OH-Triamteren-Schwefelsäureester, werden 2 Stunden p. appl. beobachtet. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4–7 Stunden. Triamteren wird zu einem geringen Teil unverändert renal und biliär eliminiert; sein Hauptmetabolit wird zum größten Teil renal und zu einem geringen Teil biliär ausgeschieden. In Kombination war keine wechselseitige Beeinflussung der Kombinationspartner festzustellen.

Die Eliminationshalbwertszeiten eines 2-Kompartimentmodells ergaben für die beiden Komponenten Xipamid und Triamteren Werte in der gleichen Größenordnung.

Die orale Resorption von Xipamid erfolgt vollständig. Die absolute Bioverfügbarkeit von Xipamid beträgt 73%.

Bei Triamteren schwanken die Literaturangaben zwischen 30 und 74%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass die toxische Dosis der Kombination Xipamid/Triamteren im Verhältnis 1 : 3 um ein Vielfaches über der pharmakologisch wirksamen Dosis liegt. Der Quotient aus tierexperimentell toxischer und humantherapeutischer Dosis (Anwendungsbreite) schwankte je nach Tierart, Applikationsdauer und toxikologischer Fragestellung zwischen 4 und 3478.

Niedrigste wirksame Dosis: 0,1–1 mg/kg KG p.o.

LD₅₀ (NMRI-Maus): 820 (männl.) bzw. 920 (weibl.) mg/kg KG p.o.

LD₅₀ (Sprague Dawley-Ratte): > 8000 mg/kg KG p.o.

Niedrigste toxische Dosis bei einmaliger Verabreichung (Maus, Ratte und Hund): 63–4640 mg/kg KG p.o.

Niedrigste toxische Dosis bei wiederholter Verabreichung (Ratte und Hund): ca. 20 mg/kg KG p.o.

Das Vergiftungsbild war geprägt durch Sedierung, Ataxie, Salivation sowie verminderte

Futteraufnahme und gehemmte Körpergewichtsentwicklung. Bei wiederholter Verabreichung zeigten sich insbesondere eine Steigerung der Aktivität von GPT und AP im Serum sowie im Bromsulfalein-Test eine deutlich erhöhte Retention.

Histologisch wurden vornehmlich entzündliche oder degenerative Nierenschädigungen und auch Einzelzellnekrosen in der Leber gesehen.

Eine Schädigung von Elterntieren und Nachkommenschaft trat in den Reproduktionsstudien erst in Dosierungen auf, die deutlich oberhalb der humantherapeutischen Dosis lagen. Eine Schädigung der Jungtiere wurde zudem erst im muttertoxischen Bereich festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- mikrokristalline Cellulose
- Crospovidon (Typ A)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Povidon K25
- Polysorbat 80
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Überzug:

- Hypromellose
- Macrogol 20000
- Talkum
- Titandioxid (E 171)
- Indigocarmin (E 132), Aluminiumsalz.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Blisterpackungen:
- 30 Filmtabletten
- 50 Filmtabletten
- 100 Filmtabletten

- Klinikpackungen:
- 400 (20 × 20) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247 - 0
Fax: 034954/247 - 100

8. ZULASSUNGSNUMMER

2405.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

07. Juni 1982/ 22. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

04.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt