

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tri.-Thiazid STADA® 50 mg/25 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 102,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Gelbe, flache, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Arterielle Hypertonie
- Kardiale, hepatogene oder nephrogene Ödeme.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Dosierung erfolgt individuell.

Bluthochdruck

Zur Bluthochdruck-Behandlung wird empfohlen, in den ersten beiden Tagen morgens und mittags 1 Tablette einzunehmen; zur Langzeitbehandlung reicht meistens 1 oder ½ Tablette morgens.

Ausschwemmung von Ödemen

Zur Ausschwemmung von Ödemen werden in den ersten beiden Tagen der Behandlung morgens und mittags jeweils 1–2 Tabletten 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.

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist die Dosis entsprechend einzuschränken (siehe auch 4.3 Gegenanzeigen).

Patienten mit Niereninsuffizienz

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	Tbl./d (max.)
100–75	100 mg/d	2-mal 1
75–50	50 mg/d	1-mal 1
50–30	25 mg/d	1-mal ½

Bei nachlassender Nierenleistung (Kreatinin-Clearance 50–30 ml/min) soll die Dosierung von ½ Tablette pro Tag nicht überschritten werden.

Bei kardial schwer dekompensierten Patienten kann die Resorption von Tri.-Thiazid STADA® deutlich eingeschränkt sein.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sollten nach den Mahlzeiten mit Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) unzerkaut eingenommen werden.

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

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Nach Langzeitbehandlung wird Tri.-Thiazid STADA® ausschleichend abgesetzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten),
- schwere Nierenfunktionsstörungen (akutes Nierenversagen oder Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter oder fehlender Harnproduktion; Kreatinin-Clearance <30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin >1,8 mg–2 mg/100 ml),
- akute Nierenentzündung (Glomerulonephritis),
- Leberversagen mit Bewusstseinsstörungen (Koma und Präkoma hepaticum),
- Hyperkaliämie,
- Hypokaliämie, die auf eine Behandlung nicht anspricht,
- schwere Hyponatriämie,
- Hyperkalzämie,
- Hypovolämie,
- Anurie,
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tri.-Thiazid STADA® darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Gicht,
- eingeschränkter Nierenfunktion bei leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30–60 ml/min),
- eingeschränkter Leberfunktion,
- Diabetes mellitus,
- Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. bei Leberzirrhose oder chronischem Alkoholabusus),
- Hypotonie,
- Zerebralsklerose,
- koronarer Herzkrankheit.

Die Behandlung des Bluthochdrucks bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

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

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika kann bei gleichzeitiger Anwendung von Tri.-Thiazid STADA® abgeschwächt werden. Die Blutzuckerwerte sollten deshalb besonders sorgfältig überprüft werden. Eine latente oder manifeste Zuckerkrankheit oder Gicht kann sich bei Dauerbehandlung verschlechtern.

Bei Langzeitbehandlung mit Tri.-Thiazid STADA® müssen Serumelektrolyte, die harnpflichtigen Substanzen (Serumkreatinin und Harnstoff), die Blutfette (Cholesterin und Triglyceride) sowie Blutzucker, ggf. auch die Serumharnsäure und die Transaminasen (Leberenzyme) regelmäßig kontrolliert werden.

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

Tri.-Thiazid STADA® muss vor einer Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens drei Tage vor Durchführung eines Glucosetoleranztests abgesetzt werden.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin >1,8 mg/100 ml) ist Tri.-Thiazid STADA® unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

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

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)

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 beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom
Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Ge-

sichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom 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 Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen des Arzneimittels dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms 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 Tri.-Thiazid STADA® 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.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Tri.-Thiazid STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Tri.-Thiazid STADA® als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tri.-Thiazid STADA® nicht einnehmen.

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 blutdrucksenkende Wirkung von Tri.-Thiazid STADA® kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel (Betarezeptorenblocker) und Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, tricyclische Antidepressiva, Vasodilatoren oder durch Alkoholgenuß verstärkt werden.

Unter Behandlung mit Tri.-Thiazid STADA® besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls. Eine Behandlung mit Diuretika sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit ACE-Hemmern be-

endet werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Behandlungsbeginn zu vermindern.

Salicylate und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin) können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Triamteren/Hydrochlorothiazid vermindern. Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Wenn unter der Behandlung mit Tri.-Thiazid STADA® eine Hypovolämie auftritt, kann die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei zusätzlicher Gabe von Indometacin, ACE-Hemmern, anderen kaliumsparenden Arzneimitteln oder Kaliumsalzen erhöht sich die Gefahr des Auftretens einer Hyperkaliämie.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestiramin oder Colestipol (Cholesterinsenkung) vermindert die Resorption von Hydrochlorothiazid.

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie gefäßverengenden Substanzen (Noradrenalin und Adrenalin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Tri.-Thiazid STADA® abgeschwächt werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von Tri.-Thiazid STADA® und Beta-Rezeptorenblockern.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Behandlung mit Tri.-Thiazid STADA® entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarktoxizität zu rechnen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tri.-Thiazid STADA® und bestimmten Hormonen (Glukokortikoide, ACTH), Carbenoxolon, bestimmten Antibiotika (Amphotericin B, Penicillin G), Salicylaten, Furosemid oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Die gleichzeitige Gabe von Tri.-Thiazid STADA® und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums.

Die Wirkung von curareartigen Muskelrelaxanzien kann durch Tri.-Thiazid STADA® verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass Tri.-Thiazid STADA® vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Tri.-Thiazid STADA® informiert werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Tri.-Thiazid STADA® 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 (Mittel gegen Bluthochdruck) sind in Einzelfällen Hämolyisen (Schädigung der roten Blutkörperchen) durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Die Wirkstoffe gehen in die Muttermilch über. Da Hydrochlorothiazid die Milchbildung hemmen kann, darf Tri.-Thiazid STADA® in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tri.-Thiazid STADA® ist eine Kombination von Hydrochlorothiazid mit dem kaliumsparenden Triamteren. Diese Kombination reduziert die Gefahr des Auftretens einer Hypokaliämie, von Herzrhythmusstörungen, einer gesteigerten Glykosidempfindlichkeit sowie von Hyperkaliämien und Hypermagnesiurien.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

Untersuchungen

Gelegentlich: EKG-Veränderungen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Hämokonzentration mit Thrombosen und Embolien infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese.

Sehr selten: Megaloblastäre und aplastische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa infolge einer Antikörperbildung gegen Hydrochlorothiazid sowie Thrombozytopenie (häufiger).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Konvulsionen infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese.

Augenerkrankungen

Häufig: Geringgradige Sehstörungen.

Gelegentlich: Einschränkung der Bildung der Tränenflüssigkeit.

Nicht bekannt: Aderhauterguss, akutes Engwinkelglaukom.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Akute interstitielle Pneumonie.

Sehr selten: Plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik. Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen. Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Pankreatitis.

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö; Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum; diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel vermeiden, wenn Tri.-Thiazid STADA® nach dem Essen eingenommen wird.

Nicht bekannt: Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation infolge einer Hypokaliämie. Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zum paralytischen Ileus führen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

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

Sehr selten: Verschlimmerung eines akuten Nierenversagens sowie abakterielle interstitielle Nephritiden mit konsekutivem akutem Nierenversagen. Nach längerer Einnahme von Triamteren wurde sehr selten das Entstehen von Nierensteinen beobachtet. 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 Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hauterscheinungen wie Pruritus, Hautrötung, Hautausschlag, Urtikaria und chronische Photosensibilität, kutaner Lupus erythematoses.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelverspannungen, Hypotonie der Skelettmuskulatur infolge einer Hypokaliämie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Dosis- und altersabhängige Wasser- und Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalziämie mit Allgemeinsymptomen wie Mundtrockenheit, Durst, Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen. Eine Hypokaliämie äußert sich mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Apathie, Hypotonie der Skelettmuskulatur, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation sowie Subileus bis hin zum paralytischen Ileus und EKG-Veränderungen. Hypermagnesiurien äußern sich nur selten in Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus den Knochen mobilisiert wird.

Hyperglykämie und Glukosurie sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latenter oder manifestem Diabetes mellitus bzw. mit Kaliummangel. Erhöhung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel im Serum sowie einer in der Regel asymptomatischen Hyperurikämie, die jedoch bei prädisponierten Patienten Gichtanfälle auslösen kann.

Häufig: Hyperamylasämie.

Gelegentlich: Hyperkaliämie, besonders bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Metabolische Azidose, metabolische Alkalose.

Nicht bekannt: 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.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Kreislaufkollaps infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese, orthostatischen Regulationsstörungen, Hypotonie, Vaskulitis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit, Schwäche.

Gelegentlich: Arzneimittelfieber.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Allergische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis.

Gelegentlich: Ikterus.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: In Kombination mit Betarezeptorenblockern, wahrscheinlich aber auch bei Monotherapie mit Tri.-Thiazid STADA® können Potenzstörungen auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Nervosität, Apathie infolge von Wasser- und Elektrolytstörungen.

Gelegentlich: Verwirrheitszustände infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid 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 einer Intoxikation

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

Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen, infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen und zu einem akuten Nierenversagen führen.

Eine Hyperkaliämie kann klinisch durch Allgemeinsymptome (Müdigkeit, allgemeines Schwäche- und Unlustgefühl), kardiovaskuläre (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall) und neurologische Symptome (Parästhesien, schlaffe Paralyse, 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. Durch den Triamteren-Anteil von Tri.-Thiazid STADA® kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Therapie einer Intoxikation

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Tri.-Thiazid STADA® umgehend abgesetzt werden. Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnah-

men (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Tri.-Thiazid STADA® zu vermindern. Neben der Überwachung der vitalen Parameter müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Therapeutische Maßnahmen

- bei Hypovolämie: Volumensubstitution,
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution,
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie,
- bei Hyperkaliämie:
 - weitere Kaliumzufuhr unterbinden,
 - Glucose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat),
 - Ionenaustauscher oral oder rektal (z. B. Resonium A, Sorbisterit),
 - Hämo- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz,
 - Calciumgluconat langsam i.v. (bei digitalisierten Patienten kontraindiziert),
 - β_2 -Agonisten i.v.,
 - Schleifendiuretika bei erhaltener Nierenfunktion.
- Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.
- bei Azidose: Hydrogencarbonat-Infusion.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Hydrochlorothiazid gehört zu der Gruppe der Dihydrobenzothiadiazin-Diuretika. Es bewirkt durch Angriff am fröhdistalen Tubulus eine vermehrte Ausscheidung von Na^+ -Ionen (und der äquivalenten Chloridionenmenge) und damit des osmotisch gebundenen Wassers, indem es dort die Natriumrückresorption hemmt. Aber auch Kalium (als Gegenregulation zur im spädistalen Tubulus einsetzenden verstärkten Natriumrückresorption) und Magnesium werden vermehrt ausgeschieden. Durch eine geringe Carboanhydrase-hemmende Wirkung steigt auch die Hydrogencarbonatausscheidung etwas an, während Calcium und Phosphationen zurückgehalten werden. Diese Wirkungen allein würden zu einer unerwünschten Elektrolyt-Konzentrationsverschiebung und zu, besonders bei gleichzeitiger Digitalistherapie, gefährlichen Kaliumverlusten führen. Da aber eine Elektrolyt-ausscheidung in dem der interstitiellen Flüssigkeit entsprechenden Verhältnis anzustreben ist, bietet sich in Tri.-Thiazid STADA® die Kombination mit dem kaliumsparenden Diuretikum Triamteren an. Triamteren, ein Cycloamidinderivat, bewirkt durch Angriff am spädistalen Tubulus die Blockade der Natriumkanäle, wodurch die kompensatorische Natrium-Rückresorption bei gleichzeitiger Kaliumeliminierung unterbleibt. Diese Wirkung erfolgt unabhängig vom Aldosteronspiegel. Durch die gleichzeitige Gabe des kaliumsparenden Diuretikums Triamteren zu dem Saluretikum Hydrochlorothiazid wird

eine weitestgehend neutrale Kaliumbilanz erreicht.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid-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 Hydrochlorothiazid: 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 schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und ist zu etwa 70% bioverfügbar. Innerhalb von 45–90 Minuten setzt die Diurese ein. Nach ca. 5 Stunden werden maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Die Substanz liegt zu 64% plasmaproteingebunden vor. Die diuretische Wirkung bleibt über 6–12 Stunden erhalten. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 2,5 Stunden.

Nahezu quantitativ wird die Substanz unverändert aktiv tubulär sezerniert.

Triamteren wird zu 30–70% resorbiert und erreicht ein Maximum der natriuretischen Wirkung nach 2–3 Stunden. Die kaliumretinierende Wirkung hält bis zu 24 Stunden an. Zu ca. 50% liegt die Substanz an Plasmaeweiß gebunden vor. Triamteren wird in den noch wirksamen Metaboliten Hydroxytriamterenschwefelsäureester mit einer Plasmahalbwertszeit von 2–3 Stunden (bei Niereninsuffizienz bis zu 10 Stunden) biotransformiert. Aufgrund der ähnlichen pharmakokinetischen Daten der beiden Wirkstoffe, die sich in ihren pharmakodynamischen Profilen sinnvoll ergänzen (s. o.), ist eine zeitlich synchrone Wirkung bei der Kombination dieser Arzneistoffe gegeben.

Bioverfügbarkeit

Tri.-Thiazid STADA® ist ein Präparat mit gesicherter Bioverfügbarkeit. Die sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxis seit langem bewährte Kombination aus Hydrochlorothiazid und Triamteren führt schnell zu therapeutisch relevanten Triamteren-Plasmaspiegeln, die die Voraussetzung für eine

wirkungsvolle und weitgehend kaliumneutrale Diurese sind.

Im Rahmen einer permanenten Qualitätskontrolle sowie aufgrund der besonderen galenischen Zubereitung ist eine gleichbleibende pharmazeutische Verfügbarkeit der Wirkstoffe aus Tri.-Thiazid STADA® gewährleistet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die LD_{50} bei der Maus wurde für Triamteren mit 285 mg/kg bestimmt, für Hydrochlorothiazid soll sie sogar über 15,9 g/kg (!) liegen, woraus sich die geringe Toxizität der Wirkstoffe in Tri.-Thiazid STADA® erkennen lässt. Auch Untersuchungen der subchronischen und chronischen Toxizität bei gemeinsamer Verabreichung der beiden Arzneistoffe ergaben im Vergleich zu den Kontrollierten keinen Unterschied in Bezug auf die vitalen Funktionen oder histopathologischen Befunde.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Povidon K 25, Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blister.
Originalpackung mit 10, 20, 50, 90 und 100 Tabletten.

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.

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

266.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Oktober 1979

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16. Februar 2005

STADAPHARM

Tri.-Thiazid STADA®

10. Stand der Information

November 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin