



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Veratide®

160 mg/50 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe:

1 Filmtablette enthält 160 mg Verapamilhydrochlorid, 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile: Eine Tablette enthält 109,80 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Veratide ist eine gelbe, gewölbte Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und einseitiger Gravur „V“ auf beiden Teilstücken.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Die fixe Kombination Veratide (160 mg Verapamilhydrochlorid, 50 mg Triamteren, 25 mg Hydrochlorothiazid) ist angezeigt bei Patienten, deren Blutdruck mit Verapamil oder Diuretika nicht ausreichend eingestellt werden kann. Die fixe Kombination Veratide ist nicht zur Doseinstellung geeignet, sondern zum Ersatz der Einzelkomponenten, wenn die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Grundsätzlich sollte die Behandlung des Bluthochdrucks mit niedrigen Dosen eines Einzelwirkstoffes einschleichend begonnen werden. Eine Kombinationstherapie wird grundsätzlich dann empfohlen, wenn eine Monotherapie, mit der die Ersteinstellung eines zu hohen Blutdrucks erfolgen sollte, unzureichend wirkt.

Die fixe Kombination Veratide aus 160 mg Verapamilhydrochlorid, 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid sollte erst nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination aus Verapamilhydrochlorid, Triamteren und Hydrochlorothiazid angewendet werden, wenn die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit eine Normalisierung des Blutdrucks bewirkt werden konnte. Bei der Umstellung von der freien auf die fixe Kombination ist mit einer geringen Wirkungsverstärkung (Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung) zu rechnen.

Empfohlene Dosierung für Erwachsene:

1-2 Veratide Filmtabletten täglich (entsprechend 160-320 mg Verapamilhydrochlorid + 50-100 mg Triamteren + 25-50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag). Die jeweilige Tagesdosis sollte möglichst auf zwei Einzelgaben verteilt werden.

Bei einer Tagesdosis von 1 Filmtablette wird empfohlen, jeweils ½ Veratide Filmtablette morgens und ½ Veratide Filmtablette mittags einzunehmen. Sind zu einer befriedigenden Blutdrucksenkung zwei Veratide Filmtabletten notwendig, empfiehlt sich die Einnahme von jeweils 1 Veratide Filmtablette morgens und 1 Veratide Filmtablette mittags.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Nierenfunktionsstörungen sollte Veratide der Einschränkung entsprechend dosiert werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kommt es zu einer verzögerten Ausscheidung von Hydrochlorothiazid und dem Hauptmetaboliten von Triamteren. Um eine Kumulation zu vermeiden, sollte folgende Dosierung nicht überschritten werden:



Tabelle 1:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Triamteren-Dosis	Filmtablette pro Tag (maximal)
100-75	bis 1,3	100 mg pro Tag	2-mal 1
75-50	1,3-1,5	50 mg pro Tag	2-mal ½ bzw. 1-mal 1
50-30	1,5-1,8	25 mg pro Tag	1-mal ½

Bei nachlassender Nierenleistung (Serum-Kreatinin 1,5-1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance 50-30 ml/min) soll die Dosierung von ½ Veratide Filmtablette pro Tag (entsprechend 80 mg Verapamilhydrochlorid + 25 mg Triamteren + 12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag) nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird in Abhängigkeit vom Schweregrad wegen eines verlangsamten Arzneimittellabbaus die Wirkung der Verapamilkomponente von Veratide verstärkt und verlängert. Deshalb sollte in derartigen Fällen die Dosierung mit besonderer Sorgfalt individuell eingestellt werden, beginnend mit einer Tagesdosis von ½ Veratide Filmtablette. Die Dosis kann in täglichen oder wöchentlichen Intervallen bis zum Erreichen einer zufriedenstellenden klinischen Wirkung innerhalb des angegebenen Dosierungsintervalls gesteigert werden.

Ältere Patienten:

Bei der Therapie älterer Patienten sollte sich die Dosis nach der Nierenfunktion des Patienten richten.

Kinder und Jugendliche:

Veratide wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

Art und Dauer der Anwendung:

Es wird empfohlen, Veratide ungelutscht und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser, kein Grapefruitsaft! [siehe auch Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“]) unmittelbar nach den Mahlzeiten einzunehmen.

Veratide nicht im Liegen einnehmen.

Die Dauer der Anwendung ist nicht begrenzt.

Nach einer längeren Therapie sollte Veratide grundsätzlich nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Veratide darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber Verapamilhydrochlorid, Triamteren, Hydrochlorothiazid sowie andere Thiazide oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Herz-Kreislauf-Schock
- Hypotonie (weniger als 90 mmHg systolisch)
- akutem Myokardinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz)
- ausgeprägten Reizleitungsstörungen (wie z.B. SA- bzw. AV-Block II. und III. Grades)
- einem Sinusknotensyndrom
- manifester Herzinsuffizienz
- Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitigem Vorliegen akzessorischer Leitungsbahnen (z.B. WPW- oder Lown-Gain-Levine-Syndrom). Bei diesen Patienten besteht bei Verapamilgabe ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kammerflimmern einschließend Kammerflimmern.
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- akuter Nierenentzündung (Glomerulonephritis)
- Leberversagen mit Bewusstseinsstörungen (Praecoma/Coma hepaticum)
- Hyperkaliämie
- Hypokaliämie, die auf eine Behandlung nicht anspricht
- schwerer Hyponatriämie
- Hypovolämie und Dehydratation
- Hypercalcämie
- diabetischer Ketoazidose



- Morbus Addison
- Einnahme von Grapefruitsaft
- Einnahme von Kaliumsalzen oder anderen kaliumsparenden Arzenimitteln (einschließlich ACE-Hemmer)
- Porphyrien
- Gabe von Dantrolen als Injektion
- Kombination mit Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwangerschaft und Stillzeit

Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Betarezeptorenblockern darf bei Patienten während der Behandlung mit Veratide nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin) (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades
- Bradykardie (Puls unter 50 Schläge pro Minute)
- Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, fortgeschrittene Duchenne-Muskeldystrophie).
- Gicht, Hyperurikämie
- eingeschränkter Nierenfunktion (leichte Einschränkung der Kreatinin-Clearance [30-60 ml/min] und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)
- stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Blutzuckerkontrolle ist erforderlich)
- Verdacht auf Folsäuremangel (z.B. bei Leberzirrhose oder bei chronischem Alkoholabusus)
- koronarer Herzkrankheit
- Entwicklung eines systemischen Lupus erythematodes
- Entwicklung einer Lithiumvergiftung (mögliche Symptome: Durchfall, Schwindel, Übelkeit, Magenschmerzen, Erbrechen, Schwäche)
- einer Pankreatitis
- Einnahme anderer Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks
- Zerebralsklerose

Die Behandlung des Bluthochdrucks bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Auswurfraction größer als 35 % sollten vor Beginn der Behandlung mit Veratide kompensiert und währenddessen adäquat therapiert werden.

Erregungsleitungsstörung/AV-Block I. Grades/Bradykardie/Asystolie

Verapamil beeinflusst den AV- und den Sinus-Knoten und verzögert die AV-Überleitung. Es ist mit Vorsicht anzuwenden, da ein AV-Block II. oder III. Grades (Kontraindikation) oder ein unifaszikulärer, bifaszikulärer oder trifaszikulärer Schenkelblock das Absetzen von Verapamil und, falls erforderlich, das Einleiten einer geeigneten Therapie notwendig macht. Verapamil beeinflusst den AV- und den Sinus-Knoten und kann in seltenen Fällen einen AV-Block II. oder III. Grades, Bradykardie oder, im Extremfall, eine Asystolie hervorrufen. Dies geschieht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom), welches häufiger bei älteren Patienten auftritt. Bei Patienten, die nicht an einem Sinusknotensyndrom leiden, ist eine Asystolie normalerweise von kurzer Dauer (ein paar Sekunden oder weniger), mit einer spontanen Rückkehr zu einem AV-Knoten- oder normalen Sinusrhythmus. Sofern dies nicht umgehend eintritt, sollte unverzüglich mit einer geeigneten Therapie begonnen werden. Siehe Abschnitt 4.8.

Antiarrhythmika, Betablocker und Inhalationsanästhetika

Antiarrhythmika (z.B. Flecainid, Disopyramid), Betarezeptorenblocker (z.B. Metoprolol, Propranolol) und Inhalationsanästhetika können bei gleichzeitiger Einnahme von Verapamil gegenseitig die kardiovaskulären Wirkungen (höhergradige AV-Blockierung, höhergradige Senkung der Herzfrequenz, Auftreten einer Herzinsuffizienz, verstärkte Blutdrucksenkung) verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einem Patienten, der gleichzeitig Augentropfen mit Timolol (einem Betablocker) erhielt und Verapamil einnahm, wurde eine asymptomatische Bradykardie (36 Schläge/Minute) mit einem wandernden atrialen Schrittmacher beobachtet.

Veratide®

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 Veratide 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.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen zählen der akute Beginn einer Visusverschlechterung oder von Augenschmerzen. Sie treten in der Regel wenige Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust des Sehvermögens führen. Die primäre Behandlung besteht darin, das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms zählen u.a. eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

Serumelektrolyte, Blutzuckerwerte, Blutbild

Während der Therapie mit Veratide müssen die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium), Serum-Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride) sowie Blutzucker, ggf. auch die Serumharnsäure und die Transaminasen regelmäßig kontrolliert werden.

Besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Herzglykosid-, Glukokortikoid- oder Laxanzientherapie sowie bei geriatrischen Patienten oder bei gleichzeitiger Einnahme von NSAID oder Nierenproblemen müssen Kalium, Kreatinin und Glukose im Plasma häufiger kontrolliert werden.

Einer engmaschigeren Überwachung der Elektrolyte und des Kreatinins bedürfen auch Patienten mit primär verändertem Elektrolyt- und Wasserhaushalt.

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit Veratide 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 Veratide sollte daher vermieden werden.

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Veratide abgeschwächt werden. Die Blutzuckerwerte sollten deshalb besonders sorgfältig überprüft werden. Ein latenter oder manifester Diabetes mellitus oder Gicht kann sich bei Dauerbehandlung verschlechtern.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Veratide unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin von 1,1-1,8 mg/100 ml bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance [30-60 ml/min]) darf die Kombination nur nach Dosisanpassung der einzelnen Komponenten angewendet werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Serum-Kreatininwerten zwischen 1,2 und 1,8 mg/100 ml und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-60 ml/min sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen können, sollte die Behandlung mit Veratide nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels erfolgen. Dasselbe gilt für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Diabetes mellitus.

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung können Thiazide eine Azotämie auslösen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte des Arzneimittels entstehen. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts des Blutes ohne Eiweißstickstoff, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diurethikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund des Wirkstoffs Triamteren kann, unter bestimmten Lichtbedingungen, ein blau fluoreszierender Urin beobachtet werden.



Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die biologische Verfügbarkeit von Verapamil erheblich zunehmen. Deshalb sollte bei diesen Patienten die Dosierung mit besonderer Sorgfalt eingestellt und mit niedrigen Dosen begonnen werden. Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

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).

Weitere Hinweise

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

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.

Veratide muss vor einer Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens drei Tage vor Durchführung eines Glucosetoleranztests abgesetzt werden.

Während der Therapie mit Veratide sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.

Über die Sicherheit der Anwendung von Veratide bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von der Behandlung mit Veratide auszuschließen.

Dopinghinweis

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

Arzneimittelwechselwirkungen

Verapamil ist Substrat und Inhibitor des Cytochroms P450 3A4. Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin, welches über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert wird, kann Verapamil die Blutspiegel von Simvastatin erhöhen, und dadurch kann das Risiko muskulärer Toxizität erhöht werden. Die Simvastatin-dosis sollte entsprechend angepasst werden (siehe Produktinformation des Simvastatin-Herstellers) (siehe auch Abschnitt 4.5).

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 Veratide unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Sonstige Bestandteile

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



4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ivabradin

Die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin ist aufgrund der zusätzlichen die Herzfrequenz senkenden Wirkung von Verapamil mit Ivabradin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dabigatran

Wenn Dabigatranetexilat (150 mg), ein P-gp Substrat, zusammen mit oralem Verapamil verabreicht wurde, waren die C_{max} - und AUC-Werte von Dabigatran erhöht, jedoch ändert sich die Größenordnung dieser Veränderung abhängig vom Zeitpunkt der Einnahme und Darreichungsform von Verapamil. Wurde 120 mg schnellfreisetzendes Verapamil 1 Stunde vor einer Einmaldosis von Dabigatranetexilat verabreicht, war die C_{max} von Dabigatran um ca. 180 % und die AUC um ca. 150 % erhöht. Es wurden keine relevanten Wechselwirkungen beobachtet, wenn Verapamil 2 Stunden nach der Dabigatranetexilatgabe verabreicht wurde (C_{max} ca. 10% erhöht, AUC ca. 20 %).

Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen, wenn Verapamil mit Dabigatranetexilat kombiniert wird, insbesondere beim Auftreten von Blutungen, vor allem bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung.

Antiarrhythmika (z.B. Flecainid, Disopyramid), Beta-Rezeptorenblocker (z.B. Atenolol, Metoprolol, Propranolol), Inhalationsanästhetika

Gegenseitige Verstärkung der kardiovaskulären Wirkungen (höhergradige AV-Blockierung, höhergradige Senkung der Herzfrequenz, Auftreten einer Herzinsuffizienz, verstärkte Blutdrucksenkung).

Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Betarezeptorenblockern darf bei Patienten während der Behandlung mit Veratide nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin)(siehe auch unter Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Veratide und antiadrenerger Wirkstoffe kann zu einer übermäßigen Blutdrucksenkung führen. Insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, wie z.B. schwerer Kardiomyopathie, kongestiver Herzinsuffizienz oder kürzlich erlittenem Herzinfarkt, stieg bei gleichzeitiger Verabreichung intravenöser Betablocker oder Disopyramid zusammen mit Verapamil das Risiko für diese Nebenwirkungen an, da beide Substanzklassen die Myokardkontraktilität und AV-Überleitung unterdrücken (siehe auch Abschnitt 4.8).

Disopyramid

Das Antiarrhythmikum Disopyramid soll nur bis 48 Stunden vor Gabe bzw. erst wieder 24 Stunden nach Absetzen von Veratide gegeben werden, da die Möglichkeit einer gegenseitigen Verstärkung des negativ-inotropen Effekts von Disopyramid und der Verapamilkomponente von Veratide besteht.

Andere Antihypertensiva, andere Diuretika, Beta-Rezeptorenblocker, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Ethanol

Verstärkung des antihypertensiven Effekts mit dem Risiko eines übermäßigen Blutdruckabfalls.

Arzneimittel, die zu einer Hyponatriämie führen können

Besonders bei älteren Patienten wird die Gefahr einer schweren Hyponatriämie erhöht.

Digoxin, Digitoxin (Herzglykoside)

Erhöhung der Digoxin- bzw. Digitoxin-Plasmaspiegel aufgrund verminderter renaler Ausscheidung von Digoxin bzw. Digitoxin. Deshalb sollte vorsorglich auf Symptome einer Digoxin- bzw. Digitoxin-Überdosierung geachtet werden und, falls notwendig, eine Reduktion der Glykosiddosis, evtl. nach Bestimmung der Digoxin- bzw. Digitoxin-Plasmaspiegel, erfolgen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Therapie mit Veratide entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der Herzglykoside entsprechend verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Veratide und Arzneimitteln, die zu Kalium- und Magnesiumverlusten führen, z.B. kaliumuretische Diuretika, Kortikosteroide, ACTH, Laxanzien (chronischer Missbrauch), Amphotericin B, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylate, können Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzglykosiden ebenfalls verstärkt werden.

Chinidin

Ein verstärkter Blutdruckabfall ist möglich und bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie kann das Auftreten eines Lungenödems möglich sein. Der Chinidin-Plasmaspiegel ist unter Veratide erhöht. Gleichzeitige Gabe von Veratide und Chinidin führt zu einer Verminderung der Chinidinausscheidung.

Carbamazepin

Carbamazepin-Wirkung wird verstärkt und damit erfolgt eine Zunahme der neurotoxischen Nebenwirkung.

Veratide®

Colchicin

Colchicin ist Substrat sowohl des Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 als auch des Efflux-Transporters, P-Glycoproteins (P-gp). Verapamil hemmt CYP3A4 und P-gp. Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und Colchicin kann die Inhibierung von CYP3A4 und/oder P-gp durch Verapamil zu erhöhten Plasmaspiegeln von Colchicin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil und Colchicin wird nicht empfohlen.

Doxorubicin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Doxorubicin und Verapamil oral wird die Bioverfügbarkeit und der maximale Plasmaspiegel von Doxorubicin bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom erhöht. Bei Patienten in fortgeschrittenem Tumorstadium wurden keine signifikanten Änderungen der Pharmakokinetik von Doxorubicin bei gleichzeitiger intravenöser Applikation von Verapamil beobachtet.

Acetylsalicylsäure

Verstärkte Blutungsneigung.

Ethanol

Verzögerung des Ethanolabbaus und Erhöhung der Ethanolplasmaspiegel, somit Verstärkung der Alkoholwirkung durch Verapamilhydrochlorid.

ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril)

Unter Behandlung mit Veratide besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls sowie einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Eine Behandlung mit Veratide sollte daher 2-3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Diclofenac) und Salizylate

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Diclofenac) und Salizylate können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Veratide vermindern. Bei hochdosierter Salizylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salizylate auf das ZNS verstärkt werden. Wenn unter der Behandlung mit Veratide eine Hypovolämie auftritt, kann die gleichzeitige Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Indometacin, ACE-Hemmer, Kaliumsalze, andere kaliumsparende Arzneimittel

Bei zusätzlicher Gabe dieser Arzneimittel wird die Gefahr des Auftretens einer Hyperkaliämie erhöht.

Colestyramin, Colestipol

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Resorption des in Veratide enthaltenen Hydrochlorothiazids. Veratide sollte deshalb mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Insulin, orale Antidiabetika, harnsäuresenkende Arzneimittel, gefäßverengende Substanzen (Sympathomimetika: Adrenalin, Noradrenalin, Ephedrin)

Die Wirkung dieser Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung von Veratide abgeschwächt werden.

Beta-Rezeptorenblocker

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von Veratide und Beta-Rezeptorenblockern.

Katecholamine (z.B. Bambuterol, Fenoterol, Eformoterol, Ritodrin, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin)

Bei Kombination mit Katecholaminen kann es durch Diuretika-induzierte Hypokaliämie zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen kommen.

Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salizylate, stimulierende Laxanzien, Amphotericin B (parenteral)

Die gleichzeitige Anwendung von Veratide und diesen Arzneimitteln kann zu Störungen im Elektrolythaushalt, insbesondere zu verstärkten Kaliumverlusten, führen.

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

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

Lithium

Die gleichzeitige Gabe von Veratide und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Erhöhung der Kardio- und Neurotoxizität von Lithium. Es kommt außerdem zu einer Wirkungsabschwächung von Lithium.

Veratide®

Muskelrelaxanzien (z.B. Dantrolen, Baclofen, Tizanidin)

Grundsätzlich ist eine Wirkungsverstärkung durch Verapamil möglich. Es kann daher erforderlich werden, die Verapamildosis oder die Dosis des Muskelrelaxans zu verringern, wenn beide zusammen verabreicht werden.

Nicht-depolarisierende (curareartige) Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarinchlorid)

Die Wirkung curareartiger Muskelrelaxanzien kann durch Veratide verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass Veratide vor der Anwendung curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Veratide informiert werden.

Methyldopa

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolyisen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Substanzen, die „Torsade de pointes“ auslösen können

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht geboten, wenn Veratide zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die „Torsade de pointes“ auslösen können (z.B. einige Antiarrhythmika oder Antipsychotika).

Calciumsalze und Vitamin D

Bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziddiuretika und Calciumsalzen können erhöhte Calciumspiegel im Serum infolge einer verringerten Ausscheidung auftreten.

Weitere Wechselwirkungen sind möglich mit:

- Reboxetin, MAO-Hemmern
- Pimozid, Thioridazin, Amisulprid, Sertindol

Wechselwirkungen aufgrund von Cytochrom P450 Isoenzym 3A4

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Verapamil durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C18 metabolisiert wird. Verapamil hemmt CYP3A4 und P-Glycoprotein (P-gp).

Für Inhibitoren von CYP3A4, die erhöhte Plasmaspiegel von Verapamilhydrochlorid verursachen, wurden klinisch signifikante Interaktionen gemeldet; Induktoren von CYP3A4 hingegen haben die Plasmaspiegel von Verapamilhydrochlorid gesenkt. Patienten sollten daher hinsichtlich Wechselwirkungen beobachtet werden.

In diesem Zusammenhang müssen folgende Wechselwirkungen beachtet werden:

Andere Inhibitoren des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 wie z.B. Azol-Fungistatika (z.B. Clotrimazol, Ketoconazol oder Itraconazol), Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir oder Indinavir), Makrolide (z.B. Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin), Cimetidin, Serotonin-Rezeptorenantagonisten (z.B. Almotriptan), Antidepressiva (z.B. Imipramin), Antidiabetika (Glibenclamid), Benzodiazepine und andere Anxiolytika (z.B. Buspiron, Midazolam), Metoprolol, Propranolol:
Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels und/oder der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel durch (gegenseitige) Beeinflussung des Abbaus.

Induktoren des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 wie z.B. Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Urikosurika (z.B. Sulfapyrazon), Hypericum perforatum (Johanniskrautextrakt)
Senkung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels und Abschwächung der Wirkung von Verapamilhydrochlorid.

Substrate des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 z.B. Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron oder Chinidin), CSE-Hemmer (z.B. Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin), Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus, Theophyllin, Prazosin, Terazosin
Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Bei Patienten, die Verapamil einnehmen, sollte die Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin) mit der geringsten möglichen Dosis begonnen und hochtitriert werden. Wird eine Behandlung mit Verapamil zu einer bestehenden Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern hinzugefügt, sollte an eine Reduktion der Statin-Dosis gedacht werden, wobei gegen die Serum-Cholesterin-Konzentration zurück zu titrieren ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und Simvastatin in höheren Dosen ist das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse erhöht. Die Simvastatindosis sollte entsprechend angepasst werden (siehe Produktinformation des Herstellers) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Fluvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin werden nicht über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 metabolisiert. Eine Wechselwirkung mit Verapamil ist weniger wahrscheinlich.



Hinweise

Während der Anwendung von Veratide sollten grapefruihaltige Speisen und Getränke gemieden werden. Grapefruit kann den Plasmaspiegel von Verapamilhydrochlorid erhöhen.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Veratide in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Auch stillende Mütter dürfen kein Veratide erhalten oder müssen abstillen (siehe Abschnitt 4.3).

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. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei der Anwendung während des 2. und 3. Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen. Aufgrund 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.

Verapamil ist plazentagängig. Die Plasmakonzentration im Nabelvenenblut beträgt 20-92 % der Plasmakonzentration des mütterlichen Blutes.

Nachteilige Folgen für die Neugeborenen wurden bei einer Anwendung nahe am Geburtstermin nicht beschrieben, jedoch ist die Fallzahl zu gering, um die Unbedenklichkeit dieser Anwendung zu belegen. Erfahrungen mit der Anwendung im 1. und 2. Trimester der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Verapamil geht in die Muttermilch über (Milchkonzentration ca. 23 % der mütterlichen Plasmakonzentration). Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Verapamil in Einzelfällen die Prolaktin-Sekretion steigern und eine Galaktorrhö auslösen kann.

Auch Triamteren und Hydrochlorothiazid gehen in die Muttermilch über. Da Hydrochlorothiazid die Milchbildung hemmen kann, darf Veratide in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Die Behandlung mit Veratide bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit 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. Verapamil kann möglicherweise den Blutspiegel von Alkohol erhöhen und seine Elimination verlangsamen, wodurch die Alkoholeffekte verstärkt werden können.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die am Häufigsten berichteten Nebenwirkungen, bezogen auf Verapamilhydrochlorid, waren Übelkeit, Brechreiz, Völlegefühl, Obstipation, Müdigkeit, Nervosität, Schwindel bzw. Benommenheit, Parästhesien, Schläfrigkeit, Neuropathie, Tremor, Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, übermäßiger Blutdruckabfall und/oder orthostatische Regulationsstörungen, Sinusbradykardie, AV-Block I. Grades, Knöchelödeme, Flush, Hautrötung und Wärmegefühl, Kopfschmerzen und allergische Reaktionen.

Die am Häufigsten berichteten Nebenwirkungen, bezogen auf Triamteren und Hydrochlorothiazid, waren Thrombozytopenie, Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (als Folge Apathie), Nervosität, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Pankreatitis, Hyperamylasämie, akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis, Muskelverspannungen, Hypotonie der Skelettmuskulatur infolge einer Hypokaliämie, Schmerzen in den Extremitäten, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Nacken und/oder Schultern, Muskelkrämpfe (z.B. Wadenkrämpfe), Erhöhung der Serumkonzentrationen der harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen Kreatinin und Harnstoff (Azotämie) und Ausbildung von Harnsteinen, Potenzstörungen, Müdigkeit und Schwäche.

b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde 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)

Tabelle 2: Auf den Verapamilhydrochloridanteil in Veratide zurückzuführende Nebenwirkungen:

Systemor-ganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegent-lich	Selten	Sehr selten	Nicht be-kannt
Stoffwech-sel- und Er-nährungs-störungen			Verminde-rung der Glucosetole-ranz			Hyperkaliä-mie
Psychiatri-sche Er-krankungen		Müdigkeit, Nervosität				
Erkrankun-gen des Nervensys-tems		Schwindel bzw. Be-nommen-heitsgefühl, Parästhe-sien, Schläf-rigkeit, Neu-roopathie und Tremor			Krämpfe, Extrapyrami-dale Symp-tome (Par-kinson-Syn-drom, Cho-reoathetose, dystone Syndrome)*	
Erkrankun-gen des Ohrs und des Laby-rinths			Tinnitus, Schwindel (Vertigo)			
Herzerkran-kungen		Entstehung einer Herz-insuffizienz, Verschlim-merung ei-ner vorbe-stehenden Herzinsuffi-zienz, über-mäßiger Blutdruckab-fall und/oder orthostati-sche Regu-lationsstö-rungen, Bradykardie, Sinus-bradykardie, AV-Block I. Grades, Hy-potonie, Knö-chelödeme, Flush, Hautrötung und Wärme-gefühl	Palpitatio-nen, Ta-chykardie, AV-Block II. oder III. Gra-des		Sinusstill-stand mit Asystolie	
Erkrankun-gen der Atemwege, des Brust-			Broncho-spasmus			Dyspnoe

raums und Mediastinums						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Brechreiz, Völlegefühl, Obstipation		Erbrechen, abdominale Beschwerden		Ileus, Gingivahyperplasie (Gingivitis, Blutung)*	
Leber- und Gallenerkrankungen			Wahrscheinlich allergisch bedingte Hepatitis mit reversibler Erhöhung der leberspezifischen Enzyme			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Reaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria, makulopapulöse Exantheme, Erythromelalgie, Schwitzen		Purpura	Angioneurotisches Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Photodermatitis, Haarausfall	
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenerkrankungen				Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelschwäche	Verschlimmerung einer Myasthenia gravis, eines Lambert-Eaton-Syndroms und einer fortgeschrittenen Duchenne-Muskeldystrophie	
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege						Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz	Gynäkomastie unter Langzeitbehandlung bei älteren Patienten*	Erhöhung der Prolaktinspiegel, Galaktorrhö	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Kopfschmerzen				

* bilden sich nach bisherigen Erfahrungen nach Absetzen von Veratide zurück



Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und Colchicin (Wirkstoff zur Gichtbehandlung) wurde in einem Einzelfall über Lähmungen (Paralyse) und zwar Schwäche in Armen und Beinen (Tetraparese) berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil und Colchicin wird nicht empfohlen.

Hinweis

Bei Patienten mit Herzschrittmacher kann eine Erhöhung der Pacing- und Sensingschwelle unter Verapamilhydrochlorid nicht ausgeschlossen werden

Tabelle 3: Auf den Triamteren- und Hydrochlorothiazidanteil in Veratide zurückzuführende Nebenwirkungen:

Systemor-ganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie	Hämokonzentration mit Thrombosen und Embolien infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese	Leukopenie, Neutropenie, hämolytische Anämie, megaloblastäre und aplastische Anämie, Agranulozytose ¹		
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen ²	anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (z.B. mit Schock) ³		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hypercalcämie)**	Hyperamylasämie, Hyperurikämie**, Hyperglykämie, Glucosurie**, Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride)	Hyperkaliämie **, Störungen im Säure-Basen-Haushalt (metabolische Azidose/ metabolische Alkalose)			Pseudo-Bartter-Syndrom ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität, Apathie infolge von Wasser- und Elektrolytstörungen		Verwirrheitszustände infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese	Depressionen, Schlaflosigkeit, Unruhe		
Erkrankungen des	Kopfschmerzen, Schwindel,		Konvulsionen infolge	Parästhesien, Paresen,		

Nervensys- tems	Benommen- heit, Schläf- rigkeit		Dehydrata- tion und Hy- povolämie bei exzessi- ver Diurese; Müdigkeit, Ataxie, Schwäche, Ge- schmacks- störungen	schlaaffe Pa- ralysen, Tre- mor, Stupor, Enzephalo- pathie, Be- wusstseins- störungen, Benommen- heit, Koma		
Augener- krankungen		Sehstörun- gen (z.B. verschwom- menes Se- hen, Xan- thopsie)	Einschrän- kung der Bil- dung von Tränenflüs- sigkeit (Vor- sicht beim Tragen von Kontaktlin- sen)			Aderhauter- guss, akute Myopie, akutes Eng- winkelglau- kom
Herzerkran- kungen			EKG-Verän- derungen (Bradykardie oder andere Herzrhyth- musstörun- gen), gestei- gerte Glyko- sidempfind- lichkeit, Pal- pitationen (Herzklop- fen), or- thostatische Regulations- störungen oder Blut- druckabfall bis zum Kreislaufkol- laps (Synko- pen) ⁵ , Hä- mokonzent- ration ⁵	pektangi- nöse Be- schwerden, Tachykardie		
Gefäßer- krankungen			Allergische Reaktionen wie Vaskuli- tis			
Erkrankun- gen der Atemwege, des Brust- raums und Mediasti- nums				akute in- terstitielle Pneumonie, Dyspnoe, Atembe- schwerden, verstopfte Nase, Hus- ten	plötzlich auf- tretendes Lungen- ödem mit Schock- symptoma- tik ⁶ , Akutes Atemnotsyn- drom (ARDS) (siehe Ab- schnitt 4.4)	
Erkrankun- gen des			Mundtro- ckenheit, Appetitlosig- keit, Magen-			Adynamie der glatten Muskulatur

Gastrointestinal-trakts			Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum) ⁷			mit Obstipation infolge einer Hypokaliämie. Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zum paralytischen Ileus führen.
Leber- und Gallenerkrankungen		Pankreatitis, Hyperamylasämie, akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis	intrahepatischer cholestatischer Ikterus, Leberfunktionsstörungen (Anstieg von GOT, GPT)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (z.B. Pruritus, Hautrötung, Hautausschlag, Urtikaria, chronische Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen), bullöse Exantheme, Purpura, vermehrtes Schwitzen, toxische epidermale Nekrolyse ⁸			
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenerkrankungen		Muskelverspannungen, Hypotonie der Skelettmuskulatur infolge einer Hypokaliämie, Schmerzen in den Extremitäten, Gelenkschmerzen, Rücken-schmerzen, Schmerzen in Nacken und/oder Schultern,	Konvulsionen infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese, kutaner Lupus erythematoses			

		Muskelkrämpfe (z.B. Wadenkrämpfe)				
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Erhöhung der Serumkonzentrationen der harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen Kreatinin und Harnstoff (Azotämie) und Ausbildung von Harnsteinen	akutes Nierenversagen infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese	Verschlimmerung eines akuten Nierenversagens sowie abakterielle interstitielle Nephritis mit konsekutivem Nierenversagen	Nierensteine ⁹	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Potenzstörungen ¹⁰				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Schwäche		Arzneimittelfieber			

** Siehe Abschnitt c)

- 1 Hinweise auf eine Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein.
- 2 Diese können als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen bei „Haut und Unterhautzellgewebe“) auftreten, selten als akute interstitielle Nephritis, cholestatischer Ikterus, Vaskulitis, Blutbildveränderungen (siehe Nebenwirkungen bei „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) oder Arzneimittelfieber
- 3 Erste Anzeichen für einen Schock sind u.a. Hautreaktionen wie Flush oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, allergische Reaktionen:
- 4 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.
- 5 Infolge übermäßiger Diurese kann es aufgrund einer Hypovolämie und Dehydratation zu orthostatischen Regulationsstörungen oder zu Blutdruckabfall bis zum Kreislaufkollaps (Synkopen) kommen. Bei exzessiver Diurese kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann - insbesondere bei älteren Patienten - eine erhöhte Neigung zu Thrombosen und Embolien auftreten.
- 6 Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen.
- 7 Diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel vermeiden, wenn Veratide nach dem Essen eingenommen wird.
- 8 In Einzelfällen können ein kutaner Lupus erythematodes, kutane Lupus-erythematodesartige Reaktionen oder die Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes auftreten.
- 9 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.
- 10 In Kombination mit Betarezeptorenblockern, wahrscheinlich aber auch bei Monotherapie mit Veratide.



c) *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 Abschnitt 4.4 und 5.1).

Störungen des Flüssigkeits-/Elektrolythaushalts

Dosis- und altersabhängig kommt es bei der Therapie mit Veratide - insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion - als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zu Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypochlorämie sowie zu Hypercalcämie.

Als Folge der Elektrolytstörungen im Blut kann es zu Müdigkeit, Benommenheit, Muskelschwäche, Blutdruckabfall und Herzrhythmusstörungen kommen.

Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium) angezeigt.

Bei Behandlungsbeginn und längerer Anwendung von Veratide muss insbesondere der Serumkaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um das Auftreten zu niedriger oder zu stark erhöhter Kaliumspiegel im Blut zu verhindern.

Bei hoher Dosierung kann es infolge übermäßiger Diurese zu Flüssigkeits- und Natriumverlusten (Hypovolämie und Hyponatriämie) kommen. Dies kann sich in Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit und Durst, Erbrechen, Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schwäche, Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrheitszuständen, Nervosität, Muskelschmerzen oder Muskelkrämpfen (z.B. Wadenkrämpfen), Herzklopfen, Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen und Synkopen äußern. Daher ist es wichtig, unerwünschte Flüssigkeitsverluste (z.B. bei Erbrechen, Durchfall, starkem Schwitzen) auszugleichen.

Bei exzessiver Diurese kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration und in seltenen Fällen zu Konvulsionen, Verwirrheitszuständen, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann es - insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten - zu Thrombosen und Embolien kommen.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten extrarenalen Kaliumverlusten (z.B. bei Erbrechen oder chronischem Durchfall) kann als Folge erhöhter renaler Kaliumverluste eine Hypokaliämie auftreten, die sich in folgenden Symptomen äußern kann:

- neurologische Symptomatik: Müdigkeit, Schläfrigkeit, Apathie
- neuromuskuläre Symptomatik: Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen
- intestinale Symptomatik: Übelkeit, Erbrechen, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus
- renale Symptomatik: Polyurie, Polydipsie
- kardiale Symptomatik: Herzrhythmusstörungen, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen

Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zum paralytischen Ileus, zu EKG-Veränderungen und zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Unter Veratide wurde bei erhöhten renalen Magnesiumverlusten als Folge einer Hypomagnesiämie in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Hypermagnesiurien äußern sich nur selten in Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.

Häufig kann es zu einer Hyperamylasämie kommen.

Gelegentlich kann es zu einem reversiblen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) kommen.

Häufig kommt es unter der Behandlung mit Veratide zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Häufig treten unter Veratide eine Hyperglykämie und Glukosurie sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit Kaliummangel auf. Dies kann bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Häufig kommt es unter Veratide zu einer Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride).



Daher sollten während der Therapie mit Veratide neben den Serumelektrolyten auch die Konzentrationen der harnpflichtigen Substanzen (Serum-Kreatinin, Harnstoff), die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride) sowie der Blutzucker und die Harnsäure regelmäßig kontrolliert werden.

Hyperkaliämie

Hyperkaliämie, besonders bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Hämokonzentration mit Thrombosen und Embolien infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese. Bei Müdigkeit, Schwächegefühl, Muskelschwäche (z.B. in den Beinen), Parästhesien und Muskellähmungserscheinungen (schlaaffe Paralysen) sowie bei Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen muss besonders an die Möglichkeit einer Hyperkaliämie gedacht werden. Nach Einnahme von hohen Dosen wurden Lethargie und Verwirrheitszustände beobachtet. Die zusätzliche Gabe von Kalium, anderen kaliumsparenden Diuretika oder eine kaliumreiche Diät sind daher zu vermeiden.

Gleichzeitige Einnahme mit Methyldopa

Infolge der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa wurde eine immunhämolytische Anämie beobachtet. Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen sollten die Thrombozyten sowie das Blutbild und Differenzialblutbild bestimmt 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

Symptome einer Überdosierung

Verapamilhydrochloridanteil von Veratide

Die Intoxikationssymptome nach Vergiftungen mit Verapamilhydrochlorid verlaufen in Abhängigkeit von der zugeführten Menge, dem Zeitpunkt der Entgiftungsmaßnahmen und der kontraktile Funktionsfähigkeit des Myokards (Altersabhängigkeit).

Folgende Symptome werden bei einer schweren Vergiftung mit Verapamilhydrochlorid beobachtet:

Schwerer Blutdruckabfall, Herzinsuffizienz, bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen (z.B. junctionaler Rhythmus mit AV-Dissoziation und höhergradigem AV-Block), die zum Herz-Kreislauf-Schock und Herzstillstand führen können.

Bewusstseinstrübung bis zum Koma, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem, Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Konvulsionen. Todesfälle wurden gelegentlich berichtet.

Triamteren- und Hydrochlorothiazidanteil von Veratide

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) 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 Hypovolämie und Dehydratation kann es zur Hämokonzentration mit Thromboseneigung, zu Konvulsionen, Somnolenz, Verwirrheitszustände, 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 zu Herzrhythmusstörungen (z.B. AV-Block, Vorhofflimmern, Kammerflimmern), Herzstillstand, EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes), Blutdruckabfall mit peripherem Kreislaufkollaps und neurologischen Störungen (schlaaffe Lähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Eine Hyperkaliämie kann klinisch durch Allgemeinsymptome (Müdigkeit, allgemeines Schwäche- und Unlustgefühl), kardiovaskuläre (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall) und neurologische Symptome (Parästhesien, schlaaffe Paralyse, Apathie, Verwirrheitszustände) in Erscheinung treten.

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

Durch den Triamteren-Anteil von Veratide kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Verapamilhydrochloridanteil von Veratide

Therapeutisch stehen die Giftelimination und die Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse im Vordergrund. Die Therapiemaßnahmen richten sich nach Zeitpunkt und Art der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Vergiftungssymptome.

Eine Magenspülung ist nach oraler Intoxikation mit Verapamilhydrochlorid anzuraten, auch noch später als 12 Stunden nach der Einnahme, falls keine Magen-Darm-Motilität (Darmgeräusche) nachweisbar ist.

Eine Hämodialyse ist wegen fehlender Dialysierbarkeit von Verapamilhydrochlorid nicht sinnvoll, eine Hämofiltration und evtl. eine Plasmapherese (hohe Plasmaeiweißbindung der Calciumantagonisten) wird jedoch empfohlen.

Übliche intensivmedizinische Wiederbelebungsmaßnahmen, wie extrathorakale Herzmassage, Beatmung, Defibrillation bzw. Schrittmachertherapie.

Spezifische Maßnahmen:

Beseitigung von kardiodepressorischen Effekten, von Hypotonie und Bradykardie.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin und/oder Beta-Sympathomimetika (Isoprenalin, Orciprenalin) behandelt, bei bedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich. Eine Asystolie sollte mit den üblichen Methoden behandelt werden, einschließlich betaadrenerger Stimulation (Isoprenalin).

Als spezifisches Antidot gilt Calcium, z.B. 10-20 ml einer 10 %igen Calciumgluconatlösung intravenös (2,25 bis 4,5 mmol), erforderlichenfalls wiederholt oder als Dauertropfinfusion (z.B. 5 mmol/Stunde).

Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation wird mit Dopamin (bis 25 µg je kg Körpergewicht je Minute), Dobutamin (bis 15 µg je kg Körpergewicht je Minute), Epinephrin bzw. Norepinephrin behandelt. Die Dosierung dieser Medikamente orientiert sich allein an der erzielten Wirkung. Der Serum-Calciumspiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht gehalten werden. In der Frühphase wird aufgrund der arteriellen Vasodilatation zusätzlich Flüssigkeit substituiert (Ringer- oder Natriumchloridlösung).

Triamteren- und Hydrochlorothiazidanteil von Veratide

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Veratide umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurz zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Veratide 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 ggf. 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) Natriumhydrogencarbonatlösung 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 Calcium-Resonium) zu empfehlen:

1 g der Harze bindet ca. 1 mmol Kalium im Darmlumen. Das gebundene Kalium wird mit den Fäzes 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: Hydrogencarbonatlösung-Infusion.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumantagonist und Diuretika

ATC-Code: C08GA02

Verapamil

Verapamilhydrochlorid gehört zu der Gruppe der Calciumantagonisten. Diese Substanzen haben eine hemmende Wirkung auf den CalciumEinstrom durch Muskelzellmembranen. Verapamilhydrochlorid wirkt auch als Calciumantagonist an der glatten Muskulatur, insbesondere im Bereich der Gefäße und des Magen-Darm-Traktes. Der Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur äußert sich in einer Vasodilatation. Verapamilhydrochlorid hat als Calciumantagonist auch einen deutlichen Effekt auf das Myokard. Die Wirkung auf den AV-Knoten äußert sich in einer Verlängerung der Überleitungszeit. Im Bereich des Arbeitsmyokards kann es zu einem negativ inotropen Effekt kommen.

Beim Menschen verursacht Verapamilhydrochlorid infolge der Vasodilatation eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes. Es kommt zu keiner reflektorischen Zunahme des Herzminutenvolumens. Dementsprechend sinkt der Blutdruck.

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 antiödematös. 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 Benzothiadiazinderivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden kann. Das Ausmaß der Chlorausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung.

Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kaliumionen). Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird.

Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Therapie mit Hydrochlorothiazid wird die Calciumausscheidung über die Nieren reduziert, so dass eine Hypercalcämie resultieren kann. Magnesium wird vermehrt ausgeschieden.

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 Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

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

Bei Patienten mit renalem und ADH-sensiblen Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

Die diuretische Wirkung setzt nach ca. 2 Stunden ein, sie erreicht nach 4 Stunden ihr Maximum und hält dosisabhängig über 6 bis 12 Stunden an. Oberhalb einer bestimmten Dosis bleibt die therapeutische Wirkung gleich, während die Nebenwirkungen weiterhin zunehmen. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, ist es nicht sinnvoll, die Dosis über die empfohlene Dosis hinaus anzuheben; oft führt dies zu einer Zunahme der Nebenwirkungen.

Die Wirkung der fixen Kombination Verapamilhydrochlorid + Triamteren + Hydrochlorothiazid auf die Mortalität und die kardiovaskuläre Morbidität ist zurzeit nicht bekannt.

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 ($\geq 50\,000$ 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 ($\sim 25\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verapamilhydrochlorid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Verapamilhydrochlorid rasch zu 80-90 % aus dem Dünndarm resorbiert.

Verteilung

Die biologische Verfügbarkeit beträgt wegen eines ausgeprägten „First-pass-Metabolismus“ nur ca. 20 %. Bei oraler Gabe werden nach 1-2 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Verapamilhydrochlorid wird zu etwa 90 % an Plasmaproteine gebunden.

Veratide®

Biotransformation

Die Substanz wird in hohem Maße zu einer Vielzahl von Metaboliten verstoffwechselt, von denen nur das Norverapamil eine geringe Wirksamkeit besitzt, die im Vergleich zur Muttersubstanz bei 20 % liegt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Verapamil liegt bei 3-7 Stunden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen. Verapamilhydrochlorid wird zu etwa 70 % mit dem Urin überwiegend als Metabolite ausgeschieden, der unveränderte Anteil liegt bei 3-4 %. Folglich wird die Pharmakokinetik von Verapamilhydrochlorid durch renale Insuffizienz nicht beeinflusst. Mit den Fäzes werden etwa 16 % der verabreichten Dosis eliminiert.

Triamteren

Resorption

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 %.

Biotransformation

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 zweiten Schritt die Bildung des Hauptmetaboliten p-Hydroxytriamterensulfatester, der bereits wenige Minuten nach oraler Applikation im Plasma von Probanden nachgewiesen werden kann und zwar in 10-fach 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 auch Abschnitt 4.3).

Hydrochlorothiazid

Resorption

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.

Biotransformation

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 verabfolgten 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.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1985 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zu einer handelsüblichen Verapamilformulierung sowie zu Dytide®H als Referenzpräparate:

($C_{\max}$) = maximale Plasmakonzentration

($t_{\max}$) = Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

(AUC) = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu dem jeweiligen Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

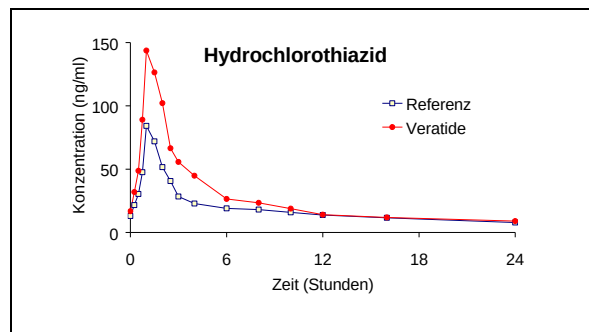
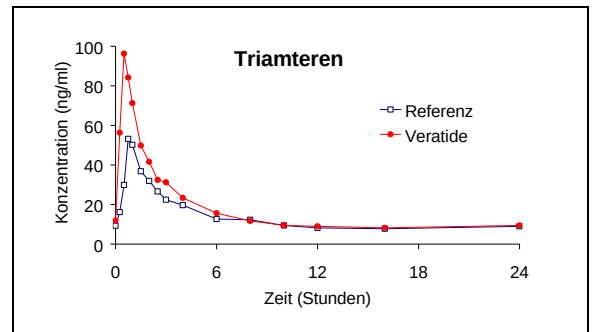
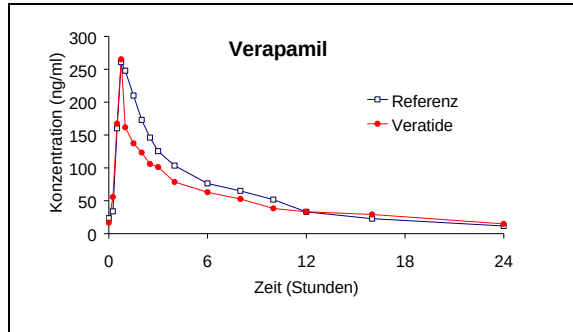


Tabelle 4:

	Veratide	Referenzpräparat
Verapamil		
(C _{max})	294 ± 282 ng/ml	320 ± 139 ng/ml
(t _{max})	0,93 ± 0,43 h	1,02 ± 0,39 h
(AUC)	1160 ± 745 ng/ml*h	1399 ± 529 ng/ml*h
Triamteren		
(C _{max})	112 ± 60 ng/ml	59 ± 21 ng/ml
(t _{max})	0,69 ± 0,47 h	0,77 ± 0,20 h
(AUC)	398 ± 106 ng/ml*h	307 ± 95 ng/ml*h
Hydrochlorothiazid		
(C _{max})	161 ± 64 ng/ml	89 ± 87 ng/ml
(t _{max})	1,20 ± 0,36 h	1,00 ± 0,28 h
(AUC)	665 ± 206 ng/ml*h	446 ± 221 ng/ml*h

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Veratide

Aus Untersuchungen zur akuten Toxizität an Mäusen mit einer Kombination aus Verapamil, Hydrochlorothiazid und Triamteren erhält man bei oraler Applikation LD₅₀ Werte von 400 mg/kg KG bei weiblichen Tieren und 320 mg/kg KG bei männlichen Tieren.

Verapamil

Die Prüfung der akuten Toxizität von Verapamil wurde an verschiedenen Tierspezies durchgeführt.



Die mittlere akute Toxizität (LD₅₀ in mg/kg KG) war:

Tabelle 5:

	i.v.	i.p.	s.c.	p.o.
Ratte	16	67	107	114
Maus	8	68	68	163
Meerschweinchen	-	-	-	140

Hydrochlorothiazid

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Triamteren

Die akute Toxizität von Triamteren wurde bei Ratten und Mäusen untersucht. Nach oraler Gabe betrug die LD₅₀ bei der Maus 285 mg/kg KG. Bei i.v. Verabreichung an Mäusen wurden LD₅₀-Werte von 41 mg/kg KG (nach 24 h) bzw. 34 mg/kg KG (nach 14 Tagen) gefunden. Für Ratten wurde nach i.v. Gabe ein LD₅₀ Wert von 40 mg/kg KG ermittelt.

b) Chronische Toxizität

Verapamil

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. In hohen Dosisbereichen (30 mg/kg KG und höher) verursachte Verapamil lentikuläre und/oder Nahtlinienveränderungen sowie Katarakte am Auge des Beagle-Hundes. Diese Veränderungen traten bei keiner anderen Tierspezies auf. Die Entwicklung eines Kataraktes durch Verapamil am Menschen wurde bisher nicht berichtet.

Hydrochlorothiazid

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

c) Mutagenität und tumorerzeugendes Potential

Verapamil

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf mutagene Wirkungen von Verapamil. Eine Langzeitstudie an der Ratte ergab keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von Verapamil.

Hydrochlorothiazid

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

Langzeituntersuchungen mit Hydrochlorothiazid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt und zeigten keine relevanten Erhöhungen der Anzahl von Tumoren in den Dosisgruppen.

Triamteren

Untersuchungen zur Mutagenität (Ames-Test, Chromosomenaberration und Schwesterchromatidaustausch) ergaben keine gültigen Anhaltspunkte für ein mutagenes Risiko. Aufgrund der fehlenden mutagenen Eigenschaften wurden bisher keine Untersuchungen zur Kanzerogenität durchgeführt.

d) Reproduktionstoxikologie

Verapamil

Embryotoxizitätsstudien an zwei Tierspezies haben bei Tagesdosen von bis zu 15 mg/kg (Kaninchen) bzw. 60 mg/kg (Ratte) keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben.

Bei der Ratte traten jedoch bei dieser bereits im maternaltoxischen Bereich liegenden Dosis embryotoxische Wirkungen (Embryoletalität, Wachstumsretardierungen) auf.



Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im ersten Trimester exponiert. Es besteht der Verdacht, dass bei Verwendung in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden kann. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Fetus sind möglich. Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

Triamteren

Mit Triamteren an Ratten und Kaninchen durchgeführte Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf embryotoxische Wirkungen oder teratogene Schäden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Talkum
Carmellose-Calcium
Calciumcarbonat
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon MG 25.000
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A)
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B)
Triethylcitrat

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit 10, 30, 50, 60, 100 und 200 Filmtabletten in Blisterstreifen aus PA-Aluminium-Folie-PVC/Aluminium-folie.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Telefon: (0214) 4 03 99-0
Telefax: (0214) 4 03 99-199
E-Mail: info@basics.de
Internet: www.basics.de



8. Zulassungsnummer

7417.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28.07.1988/05.10.2010

10. Stand der Information

November 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

V10-00