

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amilostad HCT Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 5,68 mg Amiloridhydrochlorid 2 H₂O (entsprechend 4,32 mg Amilorid) und 50 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 85 mg Lactose-Monohydrat, 0,15 mg Gelborange S (E110) und 0,252 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, bikonvexe, pfirsichfarbene Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Basistherapie der Hypertonie
- Ödeme kardialen Ursprungs
- Leberzirrhose mit Aszites

Amilostad HCT ist vor allem bei Patienten angezeigt, bei denen mit einem Kaliumverlust gerechnet werden muss.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonietherapie:

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten beträgt die Dosis zu Behandlungsbeginn ½ – 2 Tabletten täglich. Zur Dauertherapie kann eine geringere Erhaltungsdosis ausreichen.

Amilostad HCT Tabletten sind vorzugsweise morgens bzw. auf 2 Einzeldosen über den Tag verteilt einzunehmen (morgens und mittags).

Zusätzliche Therapie mit ACE-Hemmern:

Amilostad HCT 3 Tage vor Therapiebeginn mit dem ACE-Hemmer absetzen bzw. Dosis reduzieren, um einen überschießenden Blutdruckabfall zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5)

Ödemausschwemmung/Aszites:

Bei kardial bedingten Ödemen oder Aszites beträgt die Initialdosis 1 – 2 Tabletten Amilostad HCT täglich (morgens und mittags). Abhängig vom therapeutischen Effekt kann die Dosis auf maximal 4 Tabletten täglich gesteigert werden. Diese maximale Tagesdosis von 200 mg Hydrochlorothiazid und 17,3 mg Amilorid darf nicht überschritten werden, da vor allem höhere Amilorid-Dosen einen deutlichen Anstieg des Serumkaliums zur Folge haben.

Die weitere tägliche Dosierung richtet sich nach dem Ausmaß der Ödemausschwemmung und ist individuell an den Patienten anzupassen.

Die Erhaltungsdosis kann nach ausreichender Diurese reduziert werden. Im Allgemeinen genügt ½ Tablette täglich bzw. intermittierend jeden 2. oder auch 3. Tag 1 Tablette (morgens).

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Die Tabletten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einnehmen.

Im Allgemeinen ist Amilostad HCT sowohl für die Kurzzeittherapie als auch für die mittel- und langfristige Anwendung geeignet.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Therapieerfolg.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Dosis ist zu reduzieren und/oder das Dosierungsintervall zu verlängern.

Bei einer Kreatininclearance von unter 30 ml/min bzw. bei einem Serumkreatinin von über 1,8 mg/100 ml dürfen Amilostad HCT-Tabletten nicht mehr eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche:

Da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, ist Amilostad HCT kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten:

Da ältere Patienten empfindlich auf Diuretika reagieren können, muss bei einer Behandlung mit Amilostad HCT die Dosis individuell abgestimmt bzw. meist reduziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden (Kreuzreaktion)
- gleichzeitige Gabe von anderen kaliumsparenden Arzneimitteln (z.B. Spironolacton, Triamteren) oder Kaliumsalzen
- schwere Nierenfunktionsstörungen (akutes Nierenversagen oder Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/ min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml); Amilostad HCT ist unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.
- akute Glomerulonephritis
- Coma und Praecoma hepaticum, schwere Leberfunktionsstörungen
- Hyperkaliämie
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie
- Hyperkalzämie
- Hyperurikämie bzw. Gicht
- Kinder und Jugendliche
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie
- zusätzlicher Therapie mit ACE-Hemmern (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5)
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- koronarer Herzkrankheit
- eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/ min und/oder Serum-Kreatinin zwischen 1,8 und 1,5 mg/100 ml)
- eingeschränkter Leberfunktion
- Diabetes mellitus
- älteren Patienten und Patienten mit geringem Harnvolumen (Gefahr einer Hyperkaliämie)
- Lupus erythematosus (auch anamnestisch)
- Pankreatitis
- Prädisposition für respiratorische und metabolische Azidose

Die Therapie ist abzubrechen, sobald eine der oben genannten Gegenanzeigen bzw. eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- therapieresistente Stoffwechsellage
- ausgeprägte orthostatische Regulationsstörungen
- ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden
- ausgeprägte zentralnervöse Störungen
- Pankreatitis
- akute Cholezystitis
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- Auftreten einer Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit

Wenn es während der Therapie zur Hyperkaliämie, progressiver Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion bzw. Anurie kommt, sind Amilostad HCT Tabletten abzusetzen.

Oberhalb eines Serumkreatininwertes von 1,5 mg % bzw. 130 µmol/l ist das häufigere Auftreten einer Hyperkaliämie zu beachten (EKG-Kontrolle). Gegebenenfalls ist die Dosis zu reduzieren oder das Präparat abzusetzen.

Bei Leberzirrhose kann eine geringe Elektrolyt- oder Flüssigkeitsverschiebung zum Leberkoma führen.

Patienten, bei denen eine metabolische oder respiratorische Azidose auftreten kann (z. B. Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen, schlecht eingestellter Diabetes), dürfen antikaliuretische Arzneimittel nur mit besonderer Vorsicht gegeben werden. Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt beeinflussen auch das Gleichgewicht zwischen intra- und extrazellulärem Kalium und durch einen raschen Anstieg der Kaliumwerte im Serum kann sich eine Azidose entwickeln.

Bei chronischem Diuretika-Abusus kann ein Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Ödemen auftreten. Die Ödeme sind Ausdruck eines Anstiegs des Renins 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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

Vor und während der Therapie sind regelmäßige Kontrollen folgender Laborparameter angezeigt (vor allem bei längerer Anwendung, älteren Patienten, Diabetikern, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nichtsteroidalen Antiphlogistika, und zusätzlicher Kortikoidtherapie):

- Cholesterin und Triglyceride
- Serumharnsäure
- Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium)
- Nierenfunktion (Serumkreatinin und Harnstoff)
- Flüssigkeitshaushalt
- Körpergewicht
- Blutzucker
- Leberfunktion (Transaminasen) (gegebenenfalls)

Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen sollten außerdem die Thrombozyten sowie das Blutbild und Differentialblutbild bestimmt werden.

Amilostad HCT muss vor einer Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens drei Tage vor Durchführung eines Glukosetoleranztests abgesetzt werden.

Bei Operationen muss der Anästhesist über die Einnahme von Amilostad HCT-Tabletten informiert werden.

Bei der Notwendigkeit einer Kombination mit Lithium ist die Lithium-Dosis um ca. 50% zu reduzieren und Plasmaspiegelkontrollen zur Dosisanpassung durchzuführen.

Intensive Sonnenbestrahlung bzw. Besuch eines Solariums während der Therapie sind zu vermeiden.

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 (HCT) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCT könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCT 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 HCT überdacht 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 Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann.

Die Symptome beinhalten das akute Auftreten einer verminderten Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein nicht-behandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht im schnellstmöglichen Absetzen des Arzneimittels. Wenn der Augendruck außer Kontrolle bleibt, ist eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung in Betracht zu ziehen. Risikofaktoren für das Entstehen eines Engwinkelglaukoms können eine bestehende Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie sein.

Dopingkontrollen

Die Anwendung des Arzneimittels Amilostad HCT kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

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

Der Farbstoff Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amilostad HCT kann durch andere Diuretika, blutdrucksenkende Arzneimittel, β -Rezeptorenblocker, Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, tricyclische Antidepressiva, Vasodilatoren oder durch Alkoholgenuss verstärkt werden.

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

Salicylate und andere nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin) können die antihypertensive und antidiuretische Wirkung von Amilostad HCT vermindern. Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter Amilostad HCT-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei zusätzlicher Gabe von Indometacin, ACE-Hemmern, Angiotensin II Rezeptor-Antagonisten, Ciclosporin oder Tacrolimus erhöht sich die Gefahr des Auftretens einer Hyperkaliämie (Siehe 4.3).

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, Antikoagulantien sowie Noradrenalin und Adrenalin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Amilostad HCT abgeschwächt werden.

Durch Sympathomimetika und Östrogene wird die blutdrucksenkende Wirkung herabgesetzt.

Die Harnsäure senkende Wirkung von Urikosurika und Urikostatika wird vermindert. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und zusätzlicher Allopurinoltherapie sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen möglich.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von Amilostad HCT und β -Rezeptorenblockern.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Amilostad HCT-Therapie entwickelten Hypokaliämie und/ oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden. Durch den Wirkstoff Amiloridhydrochlorid kann die Wirkung von herzwirksamen Glykosiden jedoch auch herabgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Amilostad HCT und kaliuretischen Diuretika (z.B. Furosemid), Mineralo- u. Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylaten oder Laxantien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

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

Die Ausscheidung von Amantadin wird durch Amilostad HCT verlangsamt, Nebenwirkungen dieses Wirkstoffes werden verstärkt.

Die gleichzeitige Gabe von Amilostad HCT und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums.

Die Wirkung von curareartigen Muskelrelaxantien kann durch Amilostad HCT verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass Amilostad HCT vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxantien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Amilostad HCT informiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Resorption des Hydrochlorothiazid-Anteils von Amilostad HCT. Amilostad HCT muss aus diesem Grund 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach Colestyramin oder Colestipol eingenommen werden.

Amilostad HCT in Verbindung mit Ionenaustauschern kann eine verstärkte Flüssigkeitsretention zur Folge haben.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen den Hydrochlorothiazid-Anteil von Amilostad HCT beschrieben worden.

Bei Kombination mit photosensibilisierenden Arzneimitteln kann es zu erhöhter Lichtempfindlichkeit kommen.

Thiazide können die Kalziumausscheidung über den Urin verringern. Auch ohne einer zugrunde liegenden Störung des Kalziumstoffwechsels kann es durch die Gabe von Thiaziden zu einem leichten, vorübergehenden Anstieg der Kalziumwerte im Serum kommen.

Azotämie

Hydrochlorothiazid kann eine Azotämie auslösen oder verstärken. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Kumulation der Substanz kommen. Kommt es während der Behandlung zu einer verstärkten Azotämie oder Oligurie bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen, ist Amilostad abzusetzen.

Wechselwirkungen mit Laborparametern:

- Bei diabetischer Nephropathie sind Amilostad HCT Tabletten mindestens drei Tage vor einem Glucose-Toleranztest wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie abzusetzen.
- Bei Überprüfung der Nebenschilddrüsenfunktion sollen Amilostad HCT-Tabletten vorher abgesetzt werden.
- Bei geplantem Bentiromidtest (Pankreasfunktionstest) sind Amilostad HCT-Tabletten mindestens 3 Tage vorher abzusetzen.
- Der PBI-Wert (Proteingebundenes Jod) kann reduziert sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Hydrochlorothiazid darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden wegen des Verdachts der Thrombozytopenie beim Neugeborenen. Eine Anwendung während der Schwangerschaft ist daher kontraindiziert.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund 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.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, dürfen Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Stillzeit

Amilostad HCT darf in der Stillzeit nicht angewendet werden, da Hydrochlorothiazid in die Muttermilch übertritt und für Amilorid keine Untersuchungen zur Milchgängigkeit vorliegen. Die Anwendung von Thiaziden in der Stillzeit steht mit einer Verringerung oder sogar Unterdrückung der Laktation im Zusammenhang (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Dieses Arzneimittel beeinflusst die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und bei Präparatewechsel sowie im Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die angegebenen Häufigkeiten beruhen auf folgender Einteilung:

Sehr häufig (> 1/10), häufig ($\geq 1/100$, < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1000$, < 1/100), selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1000), sehr selten (< 1/10.000), bzw. nicht bekannt, (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

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

Herzerkrankungen

Gelegentlich: orthostatische Regulationsstörungen, Synkopen.

Selten: Tachykardie, Arrhythmien, Angina pectoris.

EKG-Veränderungen und gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können auftreten.

Bei einem Patienten mit partiellem Herzblock wurde die Entwicklung eines kompletten Blocks beobachtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Aplastische und hämolytische Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, eventuell mit Purpura.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksbeeinträchtigungen.

Selten: Stupor, Benommenheit, Müdigkeit, Tremor, Sedierung, Insomnie, Verwirrung, Nervosität, Schläfrigkeit.

Augenerkrankungen

Selten: Geringgradige Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen, Xanthopsie). Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit, erhöhter intraokularer Druck.

Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern.

Nicht bekannt: Aderhauterguss (choroidaler Erguss)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: verstopfte Nase, Husten, akute interstitielle Pneumonie, akutes Lungenödem mit Dyspnoe und Schocksymptomatik (eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: vermehrter Durst, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Obstipation, Diarrhoe, Völlegefühl, Blähungen, Aufstoßen.

Selten: gastrointestinale Blutungen, Sialadenitis, Pankreatitis.

Unter Amiloridhydrochlorid wurde die Aktivierung eines wahrscheinlich vorbestehenden peptischen Ulkus berichtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Selten: Dysurie, Oligurie, Nykturie, Polyurie, Pollakisurie, Glykosurie.

Sehr selten: akute interstitielle Nephritis mit Gefahr eines Nierenversagens, vorübergehende Dehydratation, insbesondere bei sehr hohen Dosierungen.
Ein Fall eines nephrogenen Diabetes insipidus ist bekannt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: vermehrtes Schwitzen, allergische Hautreaktionen wie Erythem, Exanthem, Urtikaria, Pruritus, Photosensibilität, Parästhesie.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.

Unter der Behandlung mit Amilostad HCT kann in Einzelfällen ein kutaner Lupus erythematoses auftreten.

Nicht bekannt: Purpura.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Muskelkrämpfe.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: reversibler Anstieg von Harnstoff und Kreatinin.

Hämokonzentration, die - insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten - zu Thrombosen und Embolien führen kann.

Langfristige, kontinuierliche Anwendung von Amilostad HCT kann Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt hervorrufen, vor allem Hyponatriämie, Hypomagnesämie und Hypochlorämie (mit Muskelschmerzen bzw. -krämpfen), Hypokaliämie (kann mit Apathie, Paresen, Subileus, paralytischen Ileus, Bewusstseinsstörungen, Koma einhergehen), Metabolische Azidose, Hyperkaliämie (kann mit Müdigkeit, Schwächegefühl, Verwirrheitszuständen, Parästhesien, schlaffen Paralysen, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen einhergehen).

Selten: Hyperglykämie bzw. Verschlechterung der Glukose-Toleranz besonders bei Patienten mit Diabetes. Ein bestehender Diabetes mellitus kann sich verschlechtern, ein latenter Diabetes mellitus manifestieren.

Hyperamylasämien.

Hyperkalzämie und Hypophosphatämie (insbesondere bei längerdauernder Therapie), wodurch ein Hyperparathyreoidismus vorgetäuscht werden kann.

Konvulsionen, Kreislaufkollaps, akute Nierenversagen (infolge einer Hypovolämie und Dehydratation)

Sehr selten: Erhöhung der Triglyzeride und des Cholesterins.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Hitzewallungen.

Selten: nekrotisierende Vaskulitis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Fieber.

Sehr selten: Alopezie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock.

Infolge der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa wurde eine immunhämolytische Anämie beobachtet.

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: intrahepatischer cholestatischer Ikterus.

Ein Zusammenhang zwischen der Aggravierung einer Cholelithiasis oder der Exazerbation einer Cholezystitis mit Ikterus und dem Hydrochlorothiazidanteil konnte nicht ausgeschlossen werden. Möglicher Anstieg der Leberwerte (GOT, GPT).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Potenzstörungen, verminderte Libido.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depression.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Volumenverlustes und der Elektrolytstörungen (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) 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 führen. Infolge Hypovolämie und Dehydratation können Hämokonzentrationen, Konvulsionen, Kreislaufkollaps, Verwirrheitszustände, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma oder Nierenversagen auftreten.

Eine Hyperkaliämie kann klinisch durch Allgemeinsymptome (Müdigkeit, allgemeines Schwäche- und Unlustgefühl), kardiovaskuläre (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall) und neurologische Symptome (Parästhesien, schlaffe Paralysen, 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 und zu Bewusstseinsstörungen führen.

Durch den Amiloridhydrochlorid-Anteil von Amilostad HCT kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

Überdosierung

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

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert mittels unterstützender Maßnahmen. Ob das Präparat dialysierbar ist, ist nicht bekannt.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Amilostad HCT zu vermindern.

In schweren Fällen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden. Gegebenenfalls sind auch Kontrollen des Blutzuckers sowie der harnpflichtigen Substanzen angezeigt. Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion und des Blutdrucks sowie Überwachung mittels EKG sind einzuleiten.

Therapeutische Maßnahmen

- Bei Hypovolämie: Volumensubstitution
- Bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie
- Bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution bzw. bei gleichzeitiger metabolischer Azidose Substitution mit Kaliumhydrogencarbonat
- Bei Hyperkaliämie:
 - weitere Kaliumzufuhr unterbinden
 - Glucose-Insulin-Infusion (gegebenfalls unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat)
 - Ionenaustauscher oral oder rektal (z.B. Resonium A, Sorbisterit)
 - Häm- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz
- Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.
- Bei Azidose: Hydrogencarbonat-Infusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Diuretika und Kalium sparende Mittel in Kombination, Low-ceiling-Diuretika und Kalium sparende Mittel, Hydrochlorothiazid und Kalium sparende Mittel

ATC-Code: C03EA01

Amilostad HCT besteht aus zwei Einzelkomponenten, deren diuretische Eigenschaften einander ergänzen. Durch die kombinierte Anwendung von Amilorid und Hydrochlorothiazid werden die natriuretischen Effekte der Einzelsubstanzen gesteigert und der Kaliumverlust gleichzeitig verringert.

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Thiazid-Diuretika hemmen vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumrückresorption und führen in der Folge zu einer vermehrten Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser. Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird und ihre Ursache vermutlich in einem erhöhten Natrium-Kalium-Austausch hat.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt. Der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird u. a., dass die Gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natrium-Konzentration in der Gefäßwand mit der Folge einer verringerten Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt ist.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/ oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 6–12 Stunden, die antihypertensive Wirkdauer bis zu 24 Stunden.

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum **Amiloridhydrochlorid** reduziert am distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoff-Ionen, so dass eine verstärkte Natriuresis erfolgt; die renale Ausscheidung von Kalium wird verringert.

Amilorid unterstützt also den natriuretischen bzw. diuretischen Effekt von Hydrochlorothiazid, hemmt aber dessen kaliuretische Wirkung.

Das Wirkungsmaximum ist nach ca. 6 Stunden erreicht; die Wirkungsdauer beträgt bis zu 24 Stunden.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT 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 HCT-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 HCT: 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

Resorption

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird praktisch vollständig im Magen-Darmtrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 65 bis 70 %.

Amilorid

Amilorid wird nur unvollständig im Magen-Darmtrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 50 % und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert.

Verteilung

Hydrochlorothiazid

Plasma-Halbwertszeit liegt zwischen 5 und 15 Stunden und scheint bevorzugt an rote Blutkörperchen zu binden.

Amilorid

Nach Gabe einer oralen Dosis werden Spitzenkonzentrationen im Plasma nach ca. 3-4 Stunden erreicht. Die Wirkung tritt innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme ein, erreicht nach ca. 6-10 Stunden Spitzenwerte und hält ungefähr 24 Stunden an. Amilorid wird nur in geringem Ausmaß an Protein gebunden.

Die Plasma-Halbwertszeit liegt zwischen 6 und 9 Stunden.

Biotransformation

Sowohl Amilorid als auch Hydrochlorothiazid werden nicht in der Leber metabolisiert, sondern unverändert und rasch über die Nieren ausgeschieden. Es ist daher unwahrscheinlich, dass es bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nach Gabe von Amilostad HCT zu einer Kumulation kommt.

Elimination

Amilorid

Nach Einnahme von 20 mg werden innerhalb von 72 Stunden ungefähr 50 % der Dosis über den Urin ausgeschieden und 30 % über die Faeces. Amilorid hat nur eine geringe Wirkung auf die glomeruläre Filtrationsrate oder den renalen Blutfluss.

Die terminale Halbwertszeit beträgt ungefähr 20 Stunden, die jedoch bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen deutlich erhöht ist.

Hydrochlorothiazid

Nach Einnahme einer oralen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden mindestens 61 % der Dosis unverändert ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Magnesiumstearat, Talkum, Gelborange S (E 110), Natriumcarboxymethylstärke, Siliciumdioxid, Hypromellose, lösliche Stärke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Den Blisterstreifen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hart-PVC/PVDC/Alu Blisterpackungen mit 20 und 50 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-22734

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.10.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.11.2011

10. STAND DER INFORMATION

05.2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig