

## Fachinformation

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moducrin<sup>®</sup>

Tablette

Wirkstoffe: Timololmaleat 10,0 mg / Amiloridhydrochlorid 2 H<sub>2</sub>O 2,84 mg /  
Hydrochlorothiazid 25,0 mg

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette Moducrin<sup>®</sup> enthält:

10,0 mg Timololmaleat,  
2,84 mg Amiloridhydrochlorid 2 H<sub>2</sub>O (entspricht 2,5 mg Amiloridhydrochlorid)  
25,0 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Die Tablette ist mit einer Bruchrille versehen. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Moducrin<sup>®</sup> wird angewendet bei:

- Arterieller Hypertonie.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung beträgt ½ bis 1 Tablette Moducrin<sup>®</sup> einmal täglich.

Ein Absetzen der Therapie mit Moducrin<sup>®</sup> sollte, besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße, nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen.

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Elimination von Moducrin<sup>®</sup> reduziert, so dass unter Umständen eine Reduzierung der Dosis erforderlich ist. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin über 1,8 ml/min bzw. Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist Moducrin<sup>®</sup> kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden mit ausreichend Flüssigkeit nach dem Frühstück eingenommen und unzerkaut geschluckt.

Die Bruchrille erleichtert bei Bedarf das Halbieren der Tablette und damit eine individuelle Dosierung von Moducrin®.

Unter regelmäßiger Kontrolle kann die Behandlung zeitlich unbegrenzt durchgeführt werden.

#### Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Über Wirksamkeit und Verträglichkeit von Moducrin® bei Kindern liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Daher wird die Anwendung von Moducrin® im Kindesalter nicht empfohlen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Moducrin® darf nicht eingenommen werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Timololmaleat oder andere Betarezeptorenblocker sowie gegen Amiloridhydrochlorid, Hydrochlorothiazid, andere Thiazide, Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der sonstigen Bestandteile,
- bronchialer Hyperreagibilität (z.B. bei Asthma bronchiale),
- Sinusbradykardie mit weniger als 50 Schlägen/min vor Behandlungsbeginn, AV-Block II. oder III. Grades, sinuatrialem Block, Sinusknotensyndrom, dekompensierter Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4), kardiogenem Schock, Hypotonie,
- akutem Myocardinfarkt
- erheblich eingeschränkter Nierenfunktion (akutes Nierenversagen oder Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min [siehe Abschnitt 4.4]) Glomerulonephritis, diabetischer Nephropathie, Azidose, z.B. bei längerem Fasten,
- Hyperkaliämie (Serum-Kalium-Spiegel über 5,5 mval/l), Hypokaliämie (Serum-Kalium-Spiegel unter 3,5 mval/l); Hyperkalzämie; Hyponatriämie, Hypovolämie,
- schweren Leberfunktionsstörungen (Praecoma hepaticum, Coma hepaticum),
- Gicht,
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen.
- Schwangerschaft, Stillzeit:  
Während der Schwangerschaft und der Stillzeit darf Moducrin® nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).  
Da Thiazide und Timololmaleat sicher, Amiloridhydrochlorid möglicherweise in die Muttermilch übergehen können, dürfen Stillende nicht mit Moducrin® behandelt werden oder müssen abstillen.
- Kindern, da keine ausreichenden Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung von Moducrin® bei Kindern vorliegen.
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme: MAO-B-Hemmstoffe)

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Moducrin® behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin) (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Nebennierenmarkstumor (Phäochromozytom): vorherige Therapie mit einem Alphablocker erforderlich,
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten und nach längerem strengem Fasten, da die Zeichen des erniedrigten Blutzuckers (insbesondere der schnelle Puls) verschleiert werden können (mögliche schwere hypoglykämische Zustände).
- Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus
- Bei Patienten mit einer Schuppenflechte (Psoriasis) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte sollte die Anwendung von Arzneimitteln, die Betarezeptorenblocker enthalten (z.B. Moducrin®), nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
- Nebenschilddrüsentest, Glukosetoleranztest:  
Thiazide sollten vor Durchführung eines Nebenschilddrüsentests abgesetzt werden, da Thiazide eine Verringerung der Kalziumausscheidung im Harn und einen vorübergehenden und leichten Anstieg des Serum-Kalziums bewirken können, ohne dass eine Störung des Kalziumstoffwechsels vorliegt.  
Ebenso sollte Moducrin® 3 Tage vor Durchführung eines Glukosetoleranztests abgesetzt werden.
- AV-Block I. Grades
- eingeschränkter Leberfunktion oder eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 60 ml/min bzw. Serum-Kreatinin zwischen 1,5 und 1,8 mg/100 ml) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8)
- Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen, da Betablocker Symptome von arteriellen Durchblutungsstörungen auslösen oder verschlechtern (bis hin zur Gangrän) können. Bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder Raynaud-Syndrom kann es zu einer Verstärkung der Symptomatik kommen.
- Prädisposition für eine respiratorische oder metabolische Azidose
- koronarer Herzkrankheit
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen

Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid (Bestandteil von Moducrin®) unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich. (siehe Abschnitt 4.3).

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

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen; abgeschwächte adrenerge Gegenreaktion) geboten.

Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina können vermehrt z.T. verstärkte Angina-pectoris-Anfälle auftreten.

Moducrin® kann die Anzeichen einer Hyperthyreose verschleiern.

Ein Absetzen der Therapie mit Moducrin® sollte besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen, da

abruptes Absetzen zur Herzischämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt oder zur Exazerbation einer Hypertonie führen kann.

Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen, da es bei Anwendung eines Betarezeptorenblockers wie Timololmaleat in Moducrin® zu Atemnot kommen kann. Wenn eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes auftritt, sollte die Therapie mit Moducrin® abgebrochen werden. Eventuelle Bronchospasmen können mit Bronchodilatoren wie Salbutamol, Fenoterol aufgehoben werden.

#### Empfohlene Kontrolluntersuchungen:

Wegen möglicher Störungen des Harnsäure-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels sollten bei entsprechend disponierten Patienten Harnsäure, Blutzucker und Blutfette kontrolliert werden. Gelegentliche Kontrollen des Serum-Kaliums werden empfohlen.

#### Herzinsuffizienz:

Bei Patienten mit eingeschränkter Myokardkontraktilität ist zur Unterstützung des Kreislaufs eine Sympathikusreizung erforderlich. Die Hemmung der Rezeptoren stellt für solche Patienten eine potenzielle Gefahr dar, da sie die Kontraktionskraft des Herzens weiter verringern und zu einer Herzinsuffizienz führen kann.

Daher ist bei Patienten mit Kardiomegalie oder Herzinsuffizienz in der Anamnese sowohl vor Einleitung als auch während der Therapie mit Betarezeptorenblockern entsprechende Vorsicht geboten. Auch bei Patienten ohne anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz kann die langfristige Anwendung von Betarezeptorenblockern zu einer Herzinsuffizienz führen.

Obwohl dieses Risiko durch die diuretisch wirkende Komponente von Moducrin® herabgesetzt werden kann, sollte es dennoch berücksichtigt werden. Besonders bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz kann eine Digitalisierung erforderlich sein. Falls die Herzinsuffizienz therapierefraktär ist, sollte Moducrin® abgesetzt werden.

Bei Patienten mit zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen sollten Betarezeptorenblocker wegen ihrer möglichen Einflüsse auf den Blutdruck und die Herzfrequenz mit Vorsicht angewendet werden. Treten Zeichen oder Symptome auf, die auf eine verminderte Gehirndurchblutung schließen lassen, sollte ein Absetzen des Medikamentes erwogen werden.

#### Verschlimmerung einer KHK durch Absetzen des Medikamentes:

Nach Absetzen einer Betablockertherapie kann eine Hypersensitivität gegenüber Katecholaminen auftreten. Nach abruptem Absetzen der Therapie wurde in einigen Fällen die Verschlimmerung einer Angina pectoris festgestellt; in einigen Fällen kam es zum Herzinfarkt. Deshalb wird, falls Moducrin® bei Patienten mit Angina pectoris abgesetzt werden muss, eine allmähliche Dosisreduktion empfohlen.

#### Operationen, Anästhesie:

Die Hemmung beta-adrenerger Rezeptoren vermindert die Fähigkeit des Herzens, auf beta-adrenerg vermittelte reflektorische Reize zu reagieren. Einige mit Betarezeptorenblockern behandelte Patienten haben unter Anästhesie anhaltende schwere Hypotonien entwickelt. Ebenso ist über Schwierigkeiten bei der Reanimation und Aufrechterhaltung der Herzfunktion berichtet worden.

Aus diesen Gründen wird empfohlen, bei Angina-pectoris-Kranken, bei denen eine Operation geplant ist, Betarezeptorenblocker stufenweise abzusetzen.

Im Bedarfsfall lassen sich die Wirkungen von Betarezeptorenblockern antagonisieren, wenn ausreichende Mengen der Agonisten Isoprenalin, Dopamin, Dobutamin oder Epinephrin verabreicht werden.

Leber- und Nierenerkrankungen sowie Störungen des Elektrolythaushalts:

Moducrin<sup>®</sup> sollte Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen sowie Patienten, für die ein ausgeglichener Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt wichtig ist, nur mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Thiazid-Diuretika sind unwirksam bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min.

Patienten mit Harnstoff-Stickstoff-Spiegeln im Blut von mehr als 30 mg/100 ml, mit Serum-Kreatinin-Spiegeln über 1,8 mg/100 ml, mit Blutharnstoff-Spiegeln über 60 mg/100 ml oder mit Diabetes mellitus sollten Moducrin<sup>®</sup> nur unter sorgfältiger, engmaschiger Kontrolle der Serumelektrolyte und Harnstoff-Stickstoff-Spiegel bekommen. Bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung wird eine Kaliumretention durch die Gabe einer antikaliuretischen Substanz verstärkt und kann zur raschen Entwicklung einer Hyperkaliämie führen.

Hydrochlorothiazid kann eine Azotämie auslösen oder verstärken. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz kann es zu einer Kumulation des Medikamentes kommen. Entwickelt sich bei bestehender Nierenerkrankung eine zunehmende Azotämie oder Oligurie, muss das Diuretikum abgesetzt werden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ist eine Therapie mit oralen Diuretika häufiger mit unerwünschten Begleiterscheinungen verbunden, da diese Patienten plötzliche Elektrolytverschiebungen nicht tolerieren und zudem infolge eines begleitenden Aldosteronismus häufig bereits eine Hypokaliämie vorliegt.

Gelegentlich wurde von Patienten berichtet, die unter alleiniger Gabe von Amiloridhydrochlorid an einer hepatogenen Enzephalopathie mit Tremor, Verwirrung und Koma erkrankten.

Bei Zirrhotikern, die Amiloridhydrochlorid als Monotherapie erhalten hatten, verschlimmerte sich in einigen Fällen ein vorbestehender Ikterus. Ein ursächlicher Zusammenhang mit Amiloridhydrochlorid ist nicht nachgewiesen.

Metabolische oder respiratorische Azidose:

Eine antikaliuretische Therapie sollte bei schwer kranken Patienten, bei denen eine respiratorische oder metabolische Azidose auftreten kann (wie z.B. bei Patienten mit Herz-Lungen-Erkrankung oder ungenügend kontrolliertem Diabetes), nur mit entsprechender Vorsicht eingeleitet werden. Wird diesen Patienten Amiloridhydrochlorid verabreicht, so ist eine häufige Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichtes erforderlich. Verschiebungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes verändern das Verhältnis von extrazellulärem zu intrazellulärem Kalium und die Entwicklung einer Azidose kann mit einem raschen Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels einhergehen.

Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanz:

Wie bei jeder Diuretika-Therapie sollten Patienten auf klinische Anzeichen einer Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes, insbesondere einer Hyponatriämie oder hypochlorämischen Alkalose, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie hin beobachtet werden. Besonders wichtig sind Elektrolytbestimmungen in Serum und Harn bei starkem Erbrechen oder parenteraler Flüssigkeitszufuhr. Warnzeichen einer Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Krampfanfälle, Verwirrung, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen.

Das in Moducrin<sup>®</sup> enthaltene Amiloridhydrochlorid kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer durch Thiazide bedingten hypochlorämischen Alkalose verringern.

Ebenso kann ein unter Thiazid-Therapie möglicher - meist geringfügiger - Chloridmangel durch das in Moducrin<sup>®</sup> enthaltene Amiloridhydrochlorid verringert werden. Eine Hypochlorämie erfordert im Allgemeinen nur in außergewöhnlichen

Fällen eine spezifische Behandlung (z.B. bei Leber- und Nierenerkrankungen). Bei ödematösen Patienten kann es bei warmer Witterung zu einer Verdünnungs-hyponatriämie kommen; die richtige Therapie besteht eher in der Einschränkung der Wasserzufuhr als in der Verabreichung von Salz, außer in jenen seltenen Fällen, in denen eine lebensbedrohliche Hyponatriämie vorliegt. Bei Kochsalzmangel ist angemessener Ersatz die Therapie der Wahl.

Es ist bekannt, dass Thiazide die renale Magnesiumausscheidung steigern und sich eine Hypomagnesiämie entwickeln kann. Durch das in Moducrin<sup>®</sup> enthaltene Amiloridhydrochlorid ist die bei alleiniger Anwendung von Thiaziden oder Schleifendiuretika verstärkte Magnesiumausscheidung herabgesetzt.

Thiazide können die renale Kalziumausscheidung verringern und auch ohne vorbestehende Störung des Kalziumstoffwechsels zu einem mäßigen, reversiblen Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels führen.

#### Hyperkaliämie:

Eine Hyperkaliämie (d.h. Serum-Kalium-Spiegel über 5,5 mval/l) wurde bei Patienten beobachtet, die Amiloridhydrochlorid entweder alleine oder in Kombination mit anderen Diuretika erhielten. Dabei handelte es sich insbesondere um ältere Patienten bzw. hospitalisierte Patienten mit Leberzirrhose oder kardial bedingten Ödemen, mit Nierenfunktionsstörungen, um Schwerkranke sowie Patienten, die mit stark wirkenden Diuretika behandelt wurden. Bei dieser Patientengruppe, deren Serum-Kalium-Spiegel erhöht waren, wurde über vereinzelte Todesfälle berichtet. Solche Patienten sollten daher sorgfältig auf klinische, laborchemische und elektrokardiographische Anzeichen einer Hyperkaliämie sowie hinsichtlich einer möglichen Azidose überwacht werden. Bei Auftreten einer Hyperkaliämie unter Moducrin<sup>®</sup> sollte das Medikament sofort abgesetzt werden und, falls notwendig, sollten Serum-Kalium-Bestimmungen durchgeführt werden, um den Serum-Kalium-Spiegel adäquat senken zu können.

#### Hypokaliämie:

Während einer Behandlung mit Thiaziden kann es zu einer Hypokaliämie kommen; insbesondere im Falle einer drastischen Diurese bei schwerer Zirrhose, unter gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden oder ACTH oder bei Langzeittherapie. Diese Folgen werden jedoch meistens durch das in Moducrin<sup>®</sup> enthaltene Amiloridhydrochlorid verhindert.

In schweren und/oder refraktären Fällen von Hypokaliämie ist, wenn eine Kaliumsubstitution mittels Medikamenten oder kaliumreicher Diät erfolgt, eine sorgfältige Überwachung des Serum-Kalium-Spiegels notwendig.

#### Diabetes mellitus, Hypoglykämie:

Betarezeptorenblocker können Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern. Moducrin<sup>®</sup> sollte daher Patienten mit Neigung zu Spontanhypoglykämien sowie bei Diabetikern (insbesondere mit stark schwankenden Blutzuckerspiegeln), die Insulin bzw. orale Antidiabetika erhalten, nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Um die Gefahr einer Hypokaliämie unter der Therapie mit Moducrin<sup>®</sup> zu minimieren, sollte bei Diabetikern oder Patienten mit Verdacht auf Diabetes die Nierenfunktion bekannt sein.

Thiazide können die Glukose-Toleranz vermindern. Im Einzelfall wird eine Dosisanpassung der Antidiabetika bzw. des Insulins notwendig.

Bei Diabetikern kann sich - insbesondere wenn ein chronisches Nierenleiden oder eine prärenale Azotämie vorliegt - unter Amiloridhydrochlorid eine Hyperkaliämie entwickeln. Deshalb sollten vor der Behandlung von Diabetikern oder diabetesverdächtigen Patienten mit Moducrin<sup>®</sup> die Nierenfunktion und das Serumkalium kontrolliert werden.

#### Hauterscheinungen und Überempfindlichkeitsreaktionen:

Über psoriasiforme Exantheme, Conjunctivitis sicca oder sklerosierende Serositis, über die unter der Anwendung von Practolol berichtet wurde, ist weder bei Anwendung von Timololmaleat noch von Moducrin® berichtet worden. In einigen Fällen kam es unter der Therapie mit Timololmaleat bzw. jeder der anderen Einzelkomponenten von Moducrin® zu Exanthenen.

Unter einer Thiazidtherapie kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen - unabhängig von einer positiven Anamnese bezüglich Allergie oder Bronchialasthma. Über die Möglichkeit der Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde berichtet.

#### Metabolische und endokrine Wirkungen:

Eine Blockade beta-adrenerger Rezeptoren kann bestimmte Anzeichen eines Hyperthyreoidismus (z.B. Tachykardie) verschleiern. Patienten, bei denen der Verdacht besteht, sie könnten eine Thyreotoxikose entwickeln, sollten sorgfältig überwacht werden.

Plötzliches Absetzen eines Betarezeptorenblockers kann zur thyreotoxischen Krise führen.

Unter der Therapie mit Thiaziddiuretika kann es zu einem Cholesterin- und Triglyzeridanstieg kommen.

Bei disponierten Patienten kann im Verlauf einer Thiazid-Behandlung eine Hyperurikämie auftreten bzw. Gichtanfälle können ausgelöst werden.

Thiazide können ohne Anzeichen einer Störung der Schilddrüsenfunktion die Serum-Spiegel des proteingebundenen Jods (PBJ) herabsetzen.

Bei wenigen, über einen längeren Zeitraum mit Thiaziden behandelten Patienten wurden pathologische Veränderungen der Nebenschilddrüsen mit Hyperkalzämie und Hypophosphatämie beobachtet, jedoch ohne die bekannten Komplikationen eines Hyperparathyreoidismus wie Nephrolithiasis, vermehrter Knochenabbau und peptische Ulzera.

#### Bewegungsapparat:

Die bei bestimmten myasthenischen Symptomen (z.B. Diplopie, Ptose und generalisierte muskuläre Schwäche) bestehende Muskelschwäche kann durch Betarezeptorenblockade verstärkt werden.

#### Risiko aufgrund anaphylaktischer Reaktion:

Patienten mit atopischer Allergie oder schwerwiegender anaphylaktischer Reaktion auf verschiedene Allergene in der Anamnese können unter der Therapie mit Betablockern anfälliger sein, auf einen wiederholten Kontakt mit diesen Allergenen zu reagieren, ob dieser unbeabsichtigt, diagnostisch oder therapeutisch ist. Diese Patienten sprechen möglicherweise nicht auf die üblichen zur Therapie bei anaphylaktischen Reaktionen verwendeten Dosen von Adrenalin an.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen

### Insulin, orale Antidiabetika:

deren Wirkung kann verstärkt, verlängert oder abgeschwächt werden. Die Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie und Tremor, sind maskiert oder abgemildert.

Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

### andere blutdrucksenkende Arzneimittel, andere Diuretika, Phenothiazine, Narkotika, Vasodilatoren, trizyklische Antidepressiva, Nitroglycerin, Barbiturate:

verstärkter Blutdruckabfall.

### ACE-Hemmer:

zu Behandlungsbeginn massiver Blutdruckabfall sowie Verschlechterung der Nierenfunktion. Eine Diuretika-Behandlung sollte daher 2 – 3 Tage vor Beginn der Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden.

### Herzwirksame Glykoside:

bei einer sich unter Moducrin®-Therapie entwickelten Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie ist die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht, und die Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside werden entsprechend verstärkt. Durch Amiloridhydrochlorid (Bestandteil von Moducrin®) kann die Wirkung von herzwirksamen Glykosiden aber auch herabgesetzt werden (regelmäßige Kontrolluntersuchungen und ggf. eine Dosisanpassung sind notwendig).

### Reserpin, Methyldopa, Guanfacin, Clonidin:

stärkeres Absinken der Herzfrequenz bzw. Verzögerung der Überleitung. Überschießender Blutdruckanstieg ist möglich beim abrupten Absetzen von Clonidin, wenn nicht einige Tage zuvor bereits Moducrin® abgesetzt wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise abgesetzt werden (siehe Fachinformation Clonidin). Die Behandlung mit Moducrin® erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin beginnen.

### Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid):

Hypotonie, Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen; eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist daher angezeigt.

### Hinweis:

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid) ist während der Behandlung mit Moducrin kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin). Verapamil i.v. erst 48 Stunden nach dem Absetzen von Moducrin® verabreichen. (siehe Abschnitt 4.3)

Die kardiodepressiven Wirkungen von Moducrin® und Antiarrhythmika können sich addieren.

### Calciumantagonisten vom Nifedipintyp:

verstärkte Blutdrucksenkung; gelegentlich Ausbildung einer Herzinsuffizienz.

### Analgetika, Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure, Indometacin):

mögliche Abschwächung des blutdrucksenkenden Effektes von Moducrin®.

Die gleichzeitige Verabreichung von nicht steroidal Analgetika (NSAIDs) und kaliumsparenden Wirkstoffen einschließlich Amiloridhydrochlorid (Bestandteil von Moducrin®) kann zu Hyperkaliämie und Nierenversagen führen, insbesondere bei älteren Patienten und Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln. Bei gleichzeitiger

Therapie mit Amiloridhydrochlorid und NSAIDs ist deshalb eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion und der Serum-Kalium-Werte angeraten.

Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden.

Indometacin, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Ciclosporin, Tacrolimus, andere Kalium-sparende Arzneimittel (z.B. Triamteren, Spironolacton), Kalium:  
erhöhte Gefahr einer Hyperkaliämie.

Epinephrin, Norepinephrin:

Wirkungsabschwächung bis hin zu beträchtlichem Blutdruckanstieg.

MAO-Hemmstoffe (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe):

wegen möglicher überschießender Hypertonie nicht zusammen verabreichen.

periphere Muskelrelaxanzien (z.B. Suxamethonium, Tubocurarin):

Verstärkung oder Verlängerung der neuromuskulären Blockade durch Moducrin®.  
Information des Narkosearztes über die Einnahme von Moducrin®.

Narkotika:

verstärkte Blutdrucksenkung. Die negativ inotropen Wirkungen beider Substanzen können sich addieren.

Für den Fall, dass Moducrin® vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Moducrin® informiert werden.

Glukokortikoide, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylate, Laxanzien, kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid):

verstärkte Kalium-oder Elektrolytverluste.

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

verstärkte Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie).

Lithium:

verminderte Lithiumausscheidung und dadurch verstärkte Kardio- und Neurotoxizität von Lithium. Lithium sollte nicht gleichzeitig mit Diuretika verabreicht werden. (siehe Fachinformation des Lithium-Präparats).

Harnsäuresenkende Mittel:

mögliche Wirkungsabschwächung durch Hydrochlorothiazid (wirksamer Bestandteil von Moducrin®).

Colestyramin, Colestipol:

verminderte Resorption von Hydrochlorothiazid (wirksamer Bestandteil von Moducrin®).

Methyldopa:

in Einzelfällen wurden Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen den Hydrochlorothiazid-Anteil in Moducrin® beobachtet.

Cimetidin:

Verstärkung der Wirkung von Moducrin®.

Aus pharmakokinetischen Studien geht hervor, dass es zwischen Timololmaleat (wirksamer Bestandteil von Moducrin®) und Chinidin bzw. Propafenon, Rifampicin, Theophyllin, Warfarin, Thioridazin sowie Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp wie Nifedipin, Nisoldipin, Nicardipin, Isradipin und Lacidipin zu Wechselwirkungen kommen kann, da Leberenzymssysteme, die Timololmaleat und diese Wirkstoffe

metabolisieren (Cytochrom P450 Isoenzyme), beeinflusst werden können. Die Konzentrationen von Timololmaleat und diesen Wirkstoffen im Blut können verändert werden, so dass gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe auch Wechselwirkungen mit Calciumantagonisten vom Nifedipintyp).

Die Chinidin-Ausscheidung kann durch Moducrin<sup>®</sup> vermindert werden.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft:

Da keine klinischen Erfahrungen mit Moducrin<sup>®</sup> in der Schwangerschaft vorliegen, wird die Gabe bei Schwangeren nicht empfohlen. Die Anwendung eines jeden Medikamentes bei Frauen im gebärfähigen Alter erfordert, dass die möglichen Vorteile gegen eventuelle Gefahren abgewogen werden.

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

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

Der Routinegebrauch von Diuretika ist bei gesunden Schwangeren nicht indiziert und bedeutet für Mutter und Fetus ein unnötiges Risiko.

Diuretika verhindern nicht die Entwicklung einer Schwangerschaftstoxikose und ihr Nutzen bei der Behandlung der Gestose ist nicht zufrieden stellend dokumentiert.

Thiazide überschreiten die Plazentaschranke und erscheinen im Nabelschnurblut. Daher erfordert die Anwendung thiazidhaltiger Arzneimittel bei gesicherter oder vermuteter Schwangerschaft eine Nutzen/Risiko-Abwägung für den Fetus. Diese Risiken umfassen fetalen bzw. neonatalen Ikterus, Thrombozytopenie und möglicherweise weitere, bei Erwachsenen bekannte Nebenwirkungen.

##### Stillzeit:

Timolol ist in der Muttermilch nachweisbar. Es ist nicht bekannt, ob Amiloridhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Thiazide hingegen treten in die Muttermilch über. Ist es unumgänglich, Moducrin<sup>®</sup> während der Stillzeit zu geben, sollte vorher abgestillt werden.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: ( $\geq 1/10$ )  
Häufig: ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )  
Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )  
Selten: ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )  
Sehr selten: ( $< 1/10.000$ )  
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Moducrin<sup>®</sup> oder unter alleiniger Behandlung mit einem der wirksamen Bestandteile von Moducrin<sup>®</sup> (Timolol, Amilorid, Hydrochlorothiazid) beobachtet wurden, jedoch nicht bei jedem Patienten auftreten müssen, werden im Folgenden genannt.

### Herz, Kreislauf und Gefäße:

- Gelegentlich: Bradykardie, Hypotonie, Schwindelgefühl, periphere Durchblutungsstörungen.
- Selten: Verminderte Belastbarkeit, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Palpitationen, Störungen der Erregungsleitung am Herzen (AV-Block II. oder III. Grades, sinuatrialer Block), Herzstillstand, Bewusstseinsverlust (Synkope), Raynaud-Phänomen, Claudicatio intermittens, Wadenkrämpfe, Vasodilatation, Ödeme, Vaskulitis, zerebraler Insult. Ein Patient mit einem partiellen AV-Block entwickelte eine vollständige AV-Blockierung, Palpitation, Herzversagen, Verschlechterung einer arteriellen Insuffizienz, Verschlechterung einer Angina, Vasodilatation, kalte Hände und Füße, anaphylaktische Reaktion, Gewichtsverlust. Bei hoher Dosierung von Hydrochlorothiazid (wirksamer Bestandteil von Moducrin<sup>®</sup>) kann es insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen zu Thrombosen und Embolien kommen. Bei exzessiver Diurese kann es infolge von Dehydratation und Hypovolämie in seltenen Fällen zu Konvulsionen, Benommenheit, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu akutem Nierenversagen kommen.

### Magen-Darm-Trakt/Leber:

- Selten: Durstgefühl, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Schmerzen, krampfartige Beschwerden im Bauchraum, Diarrhö, Obstipation, Blutungen im Magen-Darm-Trakt, Flatulenz, Aktivierung eines wahrscheinlich vorbestehenden Magengeschwürs, Irritation der Magenschleimhaut, Leberfunktionsstörungen, Ikterus, Hepatomegalie.
- Es ist nicht auszuschließen, dass in seltenen Fällen Diuretika, wie z.B. Hydrochlorothiazid, eine Bauchspeicheldrüsenentzündung (hämorrhagische Pankreatitis) und bei bestehender Cholelithiasis eine akute Cholezystitis auslösen können.

### Nervensystem, Psyche:

- Gelegentlich: Schwächegefühl, Müdigkeit.
- Selten: Parästhesien, Gleichgewichtsstörungen, Tremor, Nervosität, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Depression, Benommenheit, verstärkte Traumaktivität, Halluzinationen, geistige Verwirrung, Enzephalopathie, Ruhelosigkeit, verminderte Konzentration.

### Haut, Schleimhäute:

- Gelegentlich: Schwitzen (Diaphoresis).
- Selten: Mundtrockenheit, Exanthem, Hautreizungen, Urtikaria, Pruritus, anaphylaktische Reaktionen, Fieber; Photosensibilität, verstärkte Pigmentierung, Alopezie.
- Nicht bekannt: In Einzelfällen schwerwiegende Hautreaktionen wie exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse (TEN); nicht thrombozytopenische Purpura, kutaner Lupus erythematodes; Sialadenitis. Arzneimittel, die Betarezeptorenblocker enthalten (z.B. Moducrin®), können in Einzelfällen eine Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu schuppenflechteähnlichen (psoriasiformen) Hautausschlägen führen.

### Atemwege:

- Selten: Husten, Atemnot, Bronchospasmus, Rasselgeräusche in der Lunge, Lungenentzündung, verstopfte Nase.
- Nicht bekannt: In Einzelfällen wurde ein akutes Lungenödem mit Schocksymptomatik beschrieben. Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen.

### Sinnesorgane:

- Selten: Ohrgeräusche, Verschlechterung einer bestehenden Kurzsichtigkeit, Sehstörungen, Auftreten von Doppelbildern, Ptosis, verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), erhöhter Augeninnendruck, Xanthopsie, Augenreizung.

### Bewegungsapparat:

- Selten: Muskelverspannungen, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen im Brustkorb, Nacken-/Schulterschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten.

### Harn- und Geschlechtsorgane:

- Selten: Nierenfunktionsstörungen, abakterielle interstitielle Nephritis, Nierenversagen, Miktionsstörungen, häufiger Harndrang, Spasmus der Blasenmuskulatur, Impotenz, verminderte Libido.

### Stoffwechsel:

- Selten: Azidose, Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellage. Ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden. Bei disponierten Patienten können Gichtanfälle ausgelöst werden.

### Laborwerte:

- Gelegentlich: Anstieg der Harnsäure-, Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Serum.
- Selten: Gewichtsverlust; erniedrigter Serum-Kalium-Spiegel, erhöhter Serum-Kalium-Spiegel (> 5,5 mmol/l), zu geringer Natrium-, Magnesium- und/oder Chloridspiegel im Serum, Hyperkalzämie, Hypermagnesiurie, Hyperglykämie, Glukosurie, Hyperamylasämie, Anstieg der Blutfette (Cholesterin, Triglyzeride), Verminderung von Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, weißer und roter Blutzellen- oder Blutplättchenzahl (Leukopenie, Anämie, aplastische Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Agranulozytose).

Die o.g. Laborwerte sollen vor und regelmäßig während der Behandlung mit Moducrin® kontrolliert 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome der Intoxikation

Zur Überdosierung von Moducrin® beim Menschen liegen keine Daten vor.

Die akute Toxizität bei Mäusen basierend auf der LD<sub>50</sub> von Amilorid war etwas erhöht für die Kombination Hydrochlorothiazid-Amiloridhydrochlorid-Timololmaleat (4:10:1) im Vergleich zu Amilorid allein. Dieser Unterschied konnte in ähnlichen Studien bei Ratten (männlich und weiblich) nicht beobachtet werden.

Die wahrscheinlichsten Symptome einer Überdosierung von Hydrochlorothiazid und Amiloridhydrochlorid sind Dehydratation und Elektrolytstörungen (einschließlich Hypokaliämie mit Herzrhythmusstörungen unter Hydrochlorothiazid) und Hypotonie. Im Falle einer Hyperkaliämie sollten aktive Maßnahmen zur Senkung des Serum-Kalium-Spiegels ergriffen werden.

Die am ehesten bei Überdosierung eines Betarezeptorenblockers (Timololmaleat) zu erwartenden Symptome sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus sowie akute Herzinsuffizienz.

### Therapie von Intoxikationen

Über die Dialysierbarkeit der Einzelkomponenten von Moducrin® ist wenig bekannt. Bei niereninsuffizienten Patienten ließ sich Timolol nicht rasch dialysieren.

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Moducrin® gibt es keine speziellen Anweisungen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Moducrin® ist abzusetzen und der Patient engmaschig zu überwachen.

Vorgeschlagene Maßnahmen beinhalten:

- Das Induzieren von Erbrechen und/oder Magenspülung.
- Bei Bradykardie:  
Zur Parasympathikus-Blockade 0,25 bis 2,0 mg Atropinsulfat intravenös. Bei persistierender Bradykardie vorsichtige i.v.-Gabe von Orciprenalinhydrochlorid. In refraktären Fällen sollte das Anlegen eines transvenösen Schrittmachers erwogen werden.
- Bei Hypotonie:  
Sympathomimetika wie Dopamin, Dobutamin oder Epinephrin. Bei Nichtansprechen erwies sich die Verabreichung von Glukagonhydrochlorid als sinnvoll.
- Bei Bronchospasmus:  
Orciprenalinhydrochlorid. Eine zusätzliche Therapie mit Aminophyllin ist zu erwägen.
- Bei akuter Herzinsuffizienz:

Die herkömmliche Therapie mit Digitalis, Diuretika und Sauerstoff sollte sofort eingeleitet werden. In therapieresistenten Fällen empfiehlt sich die Gabe von Aminophyllin i.v. und - falls erforderlich - kann die anschließende Gabe von Glukagonhydrochlorid sinnvoll sein.

- Herzblock II. oder III. Grades:  
Orciprenalinhydrochlorid oder Anlegen eines transvenösen Herzschrittmachers.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakologische Eigenschaften

Stoff- und Indikationsgruppe: Kombinationsarzneimittel aus nicht selektivem  $\beta$ -Rezeptorenblocker, Thiazid-Diuretikum und kaliumsparendem Diuretikum.

ATC-Code: C07DA06

Moducrin<sup>®</sup> ist ein Antihypertonikum, das die Wirksubstanzen Timololmaleat, Amiloridhydrochlorid und Hydrochlorothiazid enthält. Diese Substanzen ergänzen sich hinsichtlich ihrer blutdrucksenkenden Eigenschaften. Timololmaleat (Betarezeptorenblocker) und Hydrochlorothiazid (Saluretikum) werden sowohl als Einzelsubstanzen als auch in der Kombination zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt. Die antihypertensiven Wirkungen dieser beiden Arzneistoffe sind additiv. Amiloridhydrochlorid ist eine kaliumsparende Substanz, die in Kombination mit Hydrochlorothiazid eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung sowie eine geringere Magnesiumausscheidung als unter alleiniger Anwendung von Thiaziden oder Schleifendiuretika bewirkt.

Die drei Wirkkomponenten von Moducrin<sup>®</sup> haben ähnliche Dosierungsschemata und Untersuchungsergebnisse belegen, dass sich die Bioverfügbarkeit der Komponenten bei Einzelgabe nicht von der bei kombinierter Gabe unterscheidet. In den untersuchten Dosierungen wirkte Moducrin<sup>®</sup> bei guter Verträglichkeit stärker antihypertensiv als Timololmaleat alleine bzw. als eine Kombination aus Hydrochlorothiazid und Amiloridhydrochlorid. Moducrin<sup>®</sup> senkte bei einem Großteil der untersuchten Patienten wirkungsvoll den Blutdruck.

Daher bietet Moducrin<sup>®</sup> eine bequeme und rationale Darreichungsform für Patienten mit Bluthochdruck, die von dieser Therapie profitieren.

#### **Wirkkomponente Timololmaleat**

Timololmaleat ist ein nicht selektiver Betarezeptorenblocker, ohne membran-stabilisierende Eigenschaften oder intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und niedriger bis moderater Lipidlöslichkeit.

Timololmaleat reduziert in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikustonus die Frequenz und Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Diese Wirkungen vermindern die Herzarbeit und damit den myokardialen Sauerstoffbedarf. Normale Blutdruckwerte werden durch Timololmaleat gewöhnlich nicht beeinflusst. Timololmaleat kann durch Hemmung von  $\beta_2$ -Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Die blutdrucksenkende Wirkung beruht auf der Senkung des Auswurfvolumens (negativ inotrope und negativ chronotrope Effekte), reduzierter adrenerger Aktivität sowie der Senkung der Reninausschüttung.

Der Wirkungseintritt, gemessen an der Verlangsamung der Pulsfrequenz, erfolgt meist innerhalb einer halben Stunde. Diese Wirkung kann bis zu 24 Stunden anhalten.

### **Wirkkomponente Amiloridhydrochlorid**

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Amiloridhydrochlorid hemmt den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoffionen am distalen Tubulus contortus des Nephrons, so dass eine verstärkte Natriurese erfolgt; die renale Ausscheidung von Kalium wird verringert.

Die Chloridausscheidung bleibt unverändert bzw. kann bei fortgesetzter Therapie allmählich ansteigen. Dieser Effekt kann das Risiko einer hypochlorämischen Alkalose senken, wie sie sekundär bei der Verabreichung bestimmter Saluretika auftreten kann.

Es kommt zur Ausscheidung eines alkalischen Harns und zu einer geringgradigen metabolischen Azidose. Durch vermehrte Wasser- und Natriumelimination wirkt Amiloridhydrochlorid schwach antiödematös. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amiloridhydrochlorid beruht vermutlich initial auf einer Verminderung des Extrazellulärvolumens und später auf einer Senkung der Natriumkonzentration in den Gefäßwänden. Die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur für sympathische Erregung ist vermindert.

Die klinische Wirkung setzt innerhalb von 2 Stunden nach der oralen Einnahme ein. Die Elektrolytausscheidung erreicht ihr Maximum nach 6 - 10 Stunden und hält etwa 24 Stunden lang an.

### **Wirkkomponente Hydrochlorothiazid**

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, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung 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 Hydrogencarbonat infolge von einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird. Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kalziumausscheidung über die Niere reduziert, so dass eine Hyperkalziämie resultieren kann.

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 Natriumkonzentration 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.

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

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung von Hydrochlorothiazid setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3 - 6 Stunden und hält dosisabhängig 10 - 12 Stunden an. Die antihypertensive Wirkung tritt erst nach 3 - 4 Tagen ein und hält bis zu 24 Stunden an.

Einige Patienten entwickeln unter einer Langzeittherapie mit kaliuretischen Diuretika eine Hypokaliämie. Aus diesem Grunde wurde Hydrochlorothiazid mit der kaliumsparenden Substanz Amiloridhydrochlorid im Verhältnis 1:10 kombiniert.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Wirkkomponente Timololmaleat**

Timolol wird nach oraler Einnahme rasch und fast vollständig resorbiert (etwa 90 %). Etwa 50 % unterliegen einem first-pass-Metabolismus. Die biologische Verfügbarkeit von oral verabreichtem Timololmaleat beträgt etwa 61 %. Nachweisbare Plasmaspiegel von Timolol treten innerhalb einer halben Stunde auf. Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa ein bis zwei Stunden erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 4 Stunden; sie ist bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz nicht wesentlich verändert.

Timolol wird zu ca. 80 % in der Leber metabolisiert und, wie seine Metaboliten, größtenteils durch die Nieren ausgeschieden. Beim Menschen treten vorwiegend zwei Metaboliten auf: 1-Tert-butyl-amino-3-(4-(2-hydroxy-äthylamino)-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)-2-propanol sowie 1-Tert-butyl-amino(4-(N-2-hydroxyäthylglykol-amino)-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)-2-propanol.

Die Plasmaproteinbindung von Timolol ist kleiner als 10 %. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 1,3 bis 1,8 l/kg.

Der Grad der betasympathomimetischen Aktivität unterliegt großen interindividuellen Schwankungen; dementsprechend lässt sich keine unmittelbare Korrelation zwischen der Dosis, den Plasmaspiegeln von Timololmaleat und seiner therapeutischen Wirksamkeit herleiten.

### **Wirkkomponente Amiloridhydrochlorid**

Amilorid wird zu etwa 50 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt ebenfalls 50 %.

Nach oraler Einnahme werden maximale Plasmaspiegel nach 3 - 4 Stunden erreicht; die Halbwertszeit liegt zwischen 6 und 9 Stunden. Sie ist bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich verlängert (z.B. auf ca. 70 Stunden bei einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min; siehe Abschnitt 4.3).

Die Plasmaproteinbindung von Amilorid ist gering, das relative Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg.

Amiloridhydrochlorid wird nicht in der Leber metabolisiert, sondern unverändert ausgeschieden. Etwa 50 % einer Dosis von 20 mg Amiloridhydrochlorid werden innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin, 40 % mit dem Stuhl ausgeschieden. Amiloridhydrochlorid hat einen geringen Effekt auf die glomeruläre Filtrationsrate bzw. die Nierendurchblutung. Da Amiloridhydrochlorid nicht in der Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Kumulation des Wirkstoffes zu erwarten; eine Kumulation kann aber auftreten, wenn sich ein hepatorenales Syndrom entwickelt.

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 2 Stunden ein.

## **Wirkkomponente Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation zu ca. 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 70 %. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2 – 5 Stunden gemessen. Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 – 1,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95 % unverändert renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 6 – 8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden. Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 1 – 2 Stunden ein.

Hydrochlorothiazid überschreitet die Plazentaschranke, aber nicht die Blut-Gehirn-Schranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

## **Bioverfügbarkeit**

Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid und Amiloridhydrochlorid ist bei Einnahme während einer Mahlzeit im Wesentlichen unverändert, wenn die Substanzen alleine oder auch in der fixen Kombination Hydrochlorothiazid/Amiloridhydrochlorid verabreicht werden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### **Toxikologische Eigenschaften von Timololmaleat**

#### Akute Toxizität

Timololmaleat besitzt nur eine geringe akute Toxizität. Die orale LD<sub>50</sub> bei nüchternen ausgewachsenen Mäusen betrug 1.200 mg/kg, die intravenöse LD<sub>50</sub> lag bei ca. 225 mg/kg. Bei nüchternen ausgewachsenen Ratten betrug die orale LD<sub>50</sub> 900 mg/kg, bei gefütterten Tieren jedoch 1.800 mg/kg. Die intraperitoneale LD<sub>50</sub> war bei Ratten etwa 400 mg/kg. Orale und intravenöse LD<sub>50</sub>-Werte beim Kaninchen lagen bei 485 mg/kg bzw. 34 mg/kg. Nach oraler Applikation wirkte Timololmaleat bei Jungtieren toxischer als bei entwöhnten oder jungen ausgewachsenen Ratten. Akute orale Wechselwirkungsversuche an Mäusen, denen Timololmaleat mit Probenecid, Alpha-Methyldopa, Hydralazin, Hydrochlorothiazid oder Tolbutamid verabreicht wurde, ergaben keinen Einfluss dieser Wirkstoffe auf die Toxizität von Timololmaleat. Timololmaleat zeigte keinen Einfluss auf die durch Dicumarol induzierte Hypoprothrombinämie beim Hund.

#### Subchronische und chronische Toxizität

Ratten vertrugen orale Timololmaleat-Dosen bis zu 25 mg/kg pro Tag 54 und 67 Wochen lang ohne klinische oder postmortale Anzeichen von Toxizität. Hunde vertrugen ebenfalls orale Dosen von 25 mg/kg pro Tag 54 Wochen lang ohne nachteilige Veränderungen des psychischen Verhaltens, der ophthalmologischen Untersuchungen, der laborchemischen und postmortalen Befunde. Die einzige arzneimittelbedingte Veränderung war eine Abnahme der Herzfrequenz.

Eine über 8 Wochen verabreichte orale Dosis von 1.000 mg/kg pro Tag (ca. 830fach höher als die für den Menschen empfohlene Maximaldosis\*) rief bei Ratten Ptyalismus, Muskelzittern, Sedierung, geringere Gewichtszunahme und eine minimale postmortale Veränderung in Form einer Stauungsmilz hervor. Bei Hunden wirkten sehr hohe Dosen

Timololmaleat (200 oder 400 mg/kg pro Tag) toxisch. Spuren proteinhaltiger Harnzylinder und erweiterte Nierentubuli konnten bei Hunden, die 50 mg/kg pro Tag oder mehr erhalten hatten, nachgewiesen werden. Ebenso wurde eine geringgradige tubuläre Nephrose bei einer Dosierung von 100 oder 400 mg/kg pro Tag beobachtet.

\* Beruhend auf einem Körpergewicht von 50 kg

### Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Weder in einer 81-wöchigen Untersuchung an Mäusen noch in einer über 105 Wochen sich erstreckenden Prüfung an Ratten zeigten Dosen bis zu 45 mg/kg pro Tag bzw. 25 mg/kg pro Tag irgendwelche Anzeichen potenzieller Karzinogenität.

In einer 2-Jahres-Studie mit Timololmaleat an Ratten war bei männlichen Tieren eine signifikante Zunahme ( $p \leq 0,05$ ) von Nebennieren-Phäochromozytomen zu verzeichnen; es kamen dabei Dosen zur Anwendung, die 300fach höher als die für den Menschen empfohlenen Maximaldosen (1 mg/kg pro Tag) waren. Erhielten Ratten Dosen, die dem 25-100fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosen entsprachen, so wurden diese geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht beobachtet. In einer lebenslangen Studie an Mäusen war die Inzidenz benigner und maligner Lungentumoren sowie benigner polypöser Uterustumoren bei weiblichen Mäusen unter 500 mg/kg pro Tag signifikant ( $p \leq 0,05$ ) höher als bei 5 oder 50 mg/kg pro Tag. In der Gruppe, die 500 mg/kg pro Tag erhalten hatte, war auch ein signifikantes Ansteigen von Adenokarzinomen der Mamma zu verzeichnen, verbunden mit Erhöhungen der Serum-Prolaktinspiegel; bei Dosen von 5 oder 50 mg/kg pro Tag waren die Serum-Prolaktinspiegel der weiblichen Mäuse nicht relevant verändert.

Bei Nagetieren kam es unter verschiedenen anderen therapeutisch verwendeten Substanzen, welche die Serum-Prolaktin-Konzentrationen erhöhen, zur Zunahme der Häufigkeit von Adenokarzinomen der Mamma, beim Menschen konnte jedoch keine Korrelation zwischen Serum-Prolaktin-Spiegeln und Mamma-Tumoren nachgewiesen werden. Außerdem waren bei weiblichen Personen im Erwachsenenalter bei Dosen bis zu 60 mg Timololmaleat - also der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis - keine klinisch bedeutsamen Änderungen der Serum-Prolaktin-Konzentrationen nachzuweisen.

Bei weiblichen Mäusen kam es unter Dosen von 500 mg/kg pro Tag zu einem statistisch signifikanten Ansteigen ( $p \leq 0,05$ ) der Inzidenz von Neoplasmen.

Timololmaleat hatte *in vivo* (Maus), im Mikronukleustest und in der Zytogeneseprüfung (Dosen bis zu 800 mg/kg) sowie *in vitro* in der Neoplasmen-Transformationsprüfung (Dosis bis zu 100 mcg/ml) kein mutagenes Potenzial. Im Ames-Test zeigten höchste Konzentrationen von Timololmaleat, 5.000 und 10.000 mcg pro Platte, eine statistisch signifikante Erhöhung ( $p \leq 0,05$ ) der Rückmutationsrate nur in 7 Testreihen; mit TA 100 jedoch keine Veränderungen bei den übrigen 3 Stämmen. Bei den Testreihen TA 100 konnte weder eine Dosisabhängigkeit beobachtet werden, noch erreichte die Rückmutationsrate im Vergleich zu den Kontrollen den Faktor 2, der als Kriterium für einen positiven Ames-Test gilt.

### Reproduktionstoxikologie

Teratologische Untersuchungen an Mäusen und Kaninchen mit Dosen bis zu 50 mg/kg pro Tag, die der für den Menschen empfohlenen 50fachen Maximaldosis entsprechen, zeigten keine fetalen Missbildungen. Obwohl mit diesen Dosen bei Ratten eine verzögerte fetale Ossifikation beobachtet wurde, kam es zu keinen negativen Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung der Nachkommenschaft. Bei Mäusen waren Dosen von 1.000 mg/kg pro Tag (entspricht dem 1.000fachen der für den

Menschen empfohlenen Maximaldosis) für die Muttertiere toxisch und führten zu vermehrter fetaler Resorption. Eine Zunahme fetaler Resorption, jedoch ohne toxische Schädigung der Muttertiere, wurde auch bei Kaninchen gesehen, mit Dosierungen, die der für den Menschen empfohlenen 100fachen Maximaldosis entsprechen.

Reproduktions- und Fertilitätsstudien an Ratten ergaben keine negativen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität, wenn Dosen zur Anwendung kamen, die dem 150fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entsprachen.

### **Toxikologische Eigenschaften von Amiloridhydrochlorid**

#### Akute Toxizität

Die akute orale LD<sub>50</sub> von Amiloridhydrochlorid betrug bei Mäusen 56 mg/kg und bei Ratten, abhängig von der Rasse, 36 mg/kg - 85 mg/kg (auf die Base bezogen). Der Tod trat 18 bis 72 Stunden nach der Verabreichung ein. Beagle-Hunde, die orale Einzeldosen von 20 mg/kg - 640 mg/kg erhalten hatten, überlebten ohne Ausnahme.

#### Subchronische und chronische Toxizität

In einer 78-wöchigen chronischen Toxizitätsstudie an Ratten betrug die über mehrere Wochen tolerierte Maximaldosis 10 mg/kg/Tag (berechnet als Amiloridhydrochlorid). Bei dieser Dosierung, jedoch nicht bei 2,5 mg/kg/Tag oder 5 mg/kg/Tag, wurden eine Verminderung der Gewichtszunahme und des Serum-Natriums sowie ein Kaliumanstieg beobachtet.

Hunde, die während 58 Wochen 2, 4 oder 8 mg/kg/Tag Amiloridhydrochlorid (auf die Base bezogen) erhalten hatten, zeigten eine leichte Abnahme des Körpergewichtes und des Serumbikarbonats sowie einen geringfügigen Anstieg des Serum-Kaliums. Diese Werte normalisierten sich jedoch nach der 4. Woche wieder. Regelmäßige Untersuchungen des Elektrolytgleichgewichtes zeigten die Dosisabhängigkeit der Diurese, Natriurese und Chloridausscheidung sowie eine leichte Verminderung der Kaliumausscheidung.

Mikroskopisch wurde bei Ratten und Hunden eine dosisabhängige Hyperplasie der Zona glomerulosa festgestellt, die als physiologische und reversible Reizbeantwortung betrachtet wird. Zwei von vier Hunden, die täglich 10 mg/kg Amiloridhydrochlorid (auf die Base bezogen) erhalten hatten, entwickelten in der 5. Woche eine Anorexie und starben. Es waren u.a. folgende Symptome aufgetreten: Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Azotämie und EKG-Veränderungen. Die Obduktion ergab bei zwei Hunden Magen-Darm-Geschwüre; die übrigen Hunde waren unauffällig. Geschwüre wurden bei weiteren Studien an Hunden und anderen Tierarten nicht gefunden. Rhesusaffen vertrugen 49 Wochen lang Dosen bis zu 8 mg/kg/Tag (Amilorid-Base).

#### Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Mit verschiedenen Stämmen von *Salmonella typhimurium* zeigte Amiloridhydrochlorid im Ames-Test keine mutagene Aktivität.

Eine 92-wöchige Verabreichung von bis zu 10 mg/kg/Tag Amiloridhydrochlorid (das 25fache der Maximaldosis für die Anwendung beim Menschen) zeigte bei Mäusen keine tumorerzeugende Wirkung. Amiloridhydrochlorid wurde darüber hinaus je 104 Wochen lang männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 6 mg/kg/Tag bis zu 8 mg/kg/Tag (das 15-20fache der Maximaldosis für die Anwendung beim Menschen) verabreicht, ohne dass eine karzinogene Wirkung nachgewiesen wurde.

#### Reproduktionstoxikologie von Hydrochlorothiazid und Amiloridhydrochlorid

Teratologische Studien wurden bei Ratten und Mäusen mit Kombinationen von Amiloridhydrochlorid und Hydrochlorothiazid durchgeführt. Bei Dosierungen bis zum 25fachen der beim Menschen empfohlenen maximalen Tagesdosis traten keine fetalen Schädigungen auf. Bei denselben Dosierungen ergaben sich bei Ratten keine Hinweise auf eine Fertilitätsminderung. Eine peri- und postnatale Studie bei Ratten zeigte bei der genannten Dosierung eine verminderte Gewichtszunahme des Muttertieres während und nach der Tragzeit. Das Körpergewicht lebend geborener junger Hunde war sowohl bei der Geburt als auch in der Entwöhnungsphase in diesem Dosierungsbereich vermindert.

### **Toxikologische Eigenschaften von Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid erwies sich in akuten und chronischen Toxizitätsuntersuchungen als relativ gering toxisch.

#### Akute Toxizität

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

In tierexperimentellen akuten Toxizitätsstudien an Mäusen war die LD<sub>50</sub> größer als 10 g/kg KG bei oraler Gabe von Suspension und 884 mg/kg KG bei intravenöser Gabe. Bei Ratten war die akute LD<sub>50</sub> größer als 10 g/kg KG bei oraler Gabe von Suspension und 3.130 mg/kg KG bei intraperitonealer Verabreichung der Suspension. Beim Kaninchen lag die akute LD<sub>50</sub> für die intravenöse Gabe bei 461 mg/kg KG und beim Hund betrug sie etwa 1.000 mg/kg KG. Hunde tolerierten wenigstens 2 g/kg KG oral ohne Anzeichen von Toxizität.

#### Chronische Toxizität

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

#### Kanzerogenität

Hydrochlorothiazid wurde männlichen und weiblichen Ratten und Mäusen in Dosen bis zu 2.000 bzw. 5.000 ppm 2 Jahre lang mit der Nahrung verabreicht. Eine kanzerogene Wirkung der Substanz konnte dabei nicht nachgewiesen werden.

#### Mutagenität

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

#### Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta.

Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Bei Exposition in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie durch Hydrochlorothiazid ausgelöst werden. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushaltes der Schwangeren auf den Feten sowie eine verminderte Plazentadurchblutung sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiaziddiuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Magnesiumstearat,  
Farbstoff: Indigocarmin (E 132).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Haltbarkeit beträgt 36 Monate.

Arzneimittel dürfen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Originalpackung mit 50 Tabletten (N2)  
Originalpackung mit 100 Tabletten (N3)

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Teofarma S.r.l.  
Via F.lli Cervi, 8  
27010 Valle Salimbene (PV)  
ITALIEN  
Telefax: 0039 0382 525845  
E-mail: servizioclienti@teofarma.it

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

381.00.00

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

06.06.1980/29.08.2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

06/2015

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig