



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Turfa® gamma, 50 mg/25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Tablette enthält 98 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, gewölbte, blassgelbe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie
- Chronische Herzinsuffizienz
- Kardiale, hepatische oder renale Ödeme

Turfa® gamma wird angewendet bei Erwachsenen. Die fixe Kombination aus Hydrochlorothiazid und Triamteren ist nicht als Initialtherapie geeignet, außer bei Patienten, bei denen eine Hypokaliämie unbedingt vermieden werden soll (wie z. B. Patienten mit Diuretika-induzierter Hypokaliämie, Herzrhythmusstörungen in der Anamnese, Digitalistherapie, schweren Leberfunktionsstörungen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bluthochdruck

Bei Behandlungsbeginn morgens und bei Bedarf auch mittags je 1 Tablette einnehmen. Zur Dauerbehandlung genügt meist 1 oder ½ Tablette pro Tag (morgens).

Zusätzliche Therapie mit ACE-Hemmern: Turfa® gamma soll 3 Tage vor der Therapie mit ACE-Hemmern abgesetzt oder die Dosis deutlich reduziert werden, um einen überschießenden Blutdruckabfall zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Ödeme

Zu Behandlungsbeginn bis zum Einsetzen der Diurese morgens und mittags jeweils 1–2 Tabletten einnehmen. Die Dosierung bei Dauerbehandlung richtet sich nach dem Grad der Ausschwemmung. Als Erhaltungsdosis genügt ½ Tablette täglich bzw. 1 Tablette jeden 2. Tag (morgens). Diese Dosis kann bis zu 2 Tabletten täglich (jeweils 1 Tablette morgens und mittags) erhöht werden.

Herzinsuffizienz

Die Dosierung sollte in Abhängigkeit vom Untersuchungsbefund variiert werden. Dabei spielt eine regelmäßige Gewichtskontrolle und die Festlegung eines Sollgewichtes eine dominierende Rolle. Um einen ausgeglichenen Hydratationsgrad herbeizuführen, sollte die Anwendung von 1 Tablette bzw. 2 Tabletten pro Tag ausreichen.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Dosis reduzieren und/oder Dosierungsintervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4). Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min sollte die Dosierung von ½ Tablette pro Tag nicht überschritten werden. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min darf Turfa® gamma nicht mehr angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Ältere Patienten können empfindlicher reagieren, daher Dosis reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Turfa® gamma bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen, daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen.

Bei einer Tagesdosis von einer halben bzw. einer Tablette sollte diese morgens eingenommen werden.

Bei Verordnung von 2 x täglich 1–2 Tabletten sollten diese morgens und mittags eingenommen werden.

Eine zeitliche Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe und andere Thiazide sowie gegen Sulfonamid-Derivate (mögliche Kreuzreaktionen beachten), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, Serum-Kreatinin ca. 1,8 mg/dl und darüber)
- Oligurie, Anurie
- Glomerulonephritis
- Nierensteine (auch anamnestisch)
- Störungen des Elektrolytstoffwechsels wie Hyper- oder Hypokaliämie, Hyperkalzämie oder schwere Hyponatriämie
- gleichzeitige Gabe von anderen kaliumsparenden Diuretika oder gleichzeitige Kalium-Zufuhr
- Hypovolämie
- schwere Leberfunktionsstörung (Praecoma und coma hepaticum)
- Schwangerschaft
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei:

- Hypotonie
- koronarer bzw. cerebraler Sklerose
- eingeschränkter Nierenfunktion: Oberhalb eines Serum-Kreatinin-Wertes von 1,5 mg/dl bzw. 130 µmol/l sollte verstärkt auf das Auftreten einer Hyperkaliämie geachtet werden (evtl. EKG-Kontrolle). Gegebenenfalls ist die Dosis zu reduzieren oder das Präparat abzusetzen.
- eingeschränkter Leberfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung

kung können geringe Änderungen im Elektrolyt- bzw. Flüssigkeitsgleichgewicht zu Leberkoma führen.

- Hyperurikämie bzw. Gicht: Eine latente oder manifeste Hyperurikämie kann sich bei Dauerbehandlung verschlechtern.
- Diabetes mellitus: Ein latenter oder manifester Diabetes kann sich bei Dauerbehandlung verschlechtern.
- älteren Patienten und Patienten mit geringem Harnvolumen: Erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie.
- Lupus erythematodes (auch anamnestisch)
- Pankreatitis
- Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. bei Leberzirrhose oder chronischem Alkoholabusus): Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (Leberzirrhose, chronischer Alkoholabusus) soll auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Turfa® gamma unter diesen Bedingungen das Entstehen einer megaloblastären Anämie begünstigen kann. Daher sollte das komplette Blutbild vor und während der Therapie kontrolliert werden. Gegebenenfalls kann die Therapie unter Gabe von Folsäure (z. B. in Form von Ca-Folinat) fortgeführt werden.
- zusätzlicher Therapie mit ACE-Hemmern (siehe auch Abschnitt 4.2 und 4.5): Die Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer soll nur bei bestehender Hypokaliämie durchgeführt und schon bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion gemieden werden. Zu Beginn einer zusätzlichen Therapie mit ACE-Hemmern besteht das Risiko einer überschießenden Blutdrucksenkung. Daher ist der Blutdruck nach der Applikation verschieden lang (je nach Art des ACE-Hemmers) zu überwachen.
- Porphyrie: Patienten mit einer bekannten Porphyrie sollten Turfa® gamma nicht einnehmen, da Hydrochlorothiazid mit akuten Porphyrie-Attacken assoziiert wurde.

Bei zu starkem Blutdruckabfall genügt es meistens, dass sich der Patient hinlegt und eventuell die Beine hochlagert. Gegebenenfalls kann eine physiologische Kochsalzlösung infundiert werden.

Vor und während der Behandlung sollen regelmäßig die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Calcium-Ionen), Flüssigkeitshaushalt, Nierenfunktion (Kreatinin, Harnsäure und Harnstoff), Körpergewicht und gegebenenfalls die Leberfunktion kontrolliert werden, vor allem bei längerer Anwendung, älteren Patienten, Diabetikern, Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, bei Kombination mit nicht-steroidalen Antirheumatika sowie bei zusätzlicher Kortikoidtherapie.

Während einer Langzeittherapie mit Turfa® gamma sollten die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride) sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Therapie mit Hydrochlorothiazid-haltigen Präparaten sollte auf ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.



Symptome von Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen können sein: Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Hypotonus der Skelettmuskulatur, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie, gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen aber auch EKG-Veränderungen.

Wenn es während der Therapie zu Hyperkaliämie, progressiver Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion bzw. Anurie kommt, ist Turfa® gamma abzusetzen.

Bei Hypokaliämie werden kaliumhaltige Nahrungsmittel empfohlen.

Bei der Anwendung von Turfa® gamma wird durch die beiden Wirkstoffe (Hydrochlorothiazid und Triamteren) eine Verstärkung aller therapeutischen Wirkungen herbeigeführt, wobei jedoch die Hydrochlorothiazid-induzierte Kaliurese durch Triamteren gehemmt wird, so dass ein relativ kaliumneutrales Diuretikum entsteht. Turfa® gamma beeinflusst den Säure-Basen-Haushalt nicht nachteilig und wirkt auch bei erhöhtem Aldosteronspiegel. Eine gleichzeitige Kalium- oder Magnesiumsubstitution ist in der Regel nicht erforderlich.

Bei Operationen soll der Anästhesist über die Therapie mit Turfa® gamma informiert sein.

Bei einer Kombinationstherapie mit Lithium soll die Dosis von Lithium um ca. 50 % reduziert und Plasmaspiegelkontrollen zur Dosisanpassung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine intensive Sonnenbestrahlung sollte während der Therapie mit Turfa® gamma vermieden werden.

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

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

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Symptome beinhalten eine akut einsetzende Verringerung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen.

Als Erstmaßnahme ist die Arzneimittelaufnahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin zählt zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelverschlussglaukom zu entwickeln.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von

nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen. Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Turfa® gamma abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

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).

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Turfa® gamma

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Kombination mit:

- anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie Diuretika, Betarezeptorenblockern, Nitraten, Vasodilatoren und Alkohol kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.
- ACE-Hemmern sind ein stark überschießender Blutdruckabfall sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglich; der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren. ACE-Hemmer können, besonders bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz, zusätzlich zu einer Hyperkaliämie führen.
- Salicylsäurederivaten und nicht-steroidalen Antirheumatika (z. B. Indometacin) können die antihypertensive bzw. diuretische Wirkung herabgesetzt und das Risiko einer Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz bzw. akuten Nierenversagens erhöht sein. In Kombination mit hochdosiertem Salicylat kann Turfa® gamma die toxische ZNS-Wirkung des Salicylats verstärken.
- Arzneimitteln, die die Serumharnsäure reduzieren, kann die harnsäuresenkende Wirkung herabgesetzt sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und gleichzeitiger Allopurinol-Therapie sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen möglich.
- Insulin oder oralen Antidiabetika, kann deren blutzuckersenkende Wirkung vermindert werden.
- Cumarin-Antikoagulantien kann deren gerinnungshemmende Wirkung herabgesetzt sein.
- Barbituraten, Phenothiazinen und trizyklischen Antidepressiva kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt sein.
- Lithium (diese Kombination nach Möglichkeit vermeiden) wird dessen renale Clearance herabgesetzt und deshalb dessen kardio- und neurotoxische Wirkung verstärkt (siehe Abschnitt 4.4.).
- Glukokortikoiden, ACTH, Laxantien, kaluretischen Diuretika (z. B. Furosemid), Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylaten können die Hydrochlorothiazid-bedingten Kaliumverluste verstärken.
- Herzglykosiden ist zu beachten, dass bei einer (wegen Hydrochlorothiazid) möglichen Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist und somit deren Wirkungen und Nebenwirkungen verstärkt werden.
- Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolyisen durch die Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.
- Sympathomimetika (z. B. Adrenalin und Noradrenalin) kann deren Wirkung abgeschwächt werden, respektive können Sympathomimetika die antihypertensive Wirkung von Turfa® gamma reduzieren.
- Beta-Rezeptorenblockern besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie.
- Kaliumsalzen oder anderen kaliumsparenden Arzneimitteln wird die Gefahr einer Hyperkaliämie erhöht.
- Arzneimitteln, die zu einer Hyponatriämie führen können (z. B. Trimethoprim, Ami-



triptylin, Cyclophosphamid, Chlorpropamid, Carbamazepin), wird, besonders bei älteren Patienten, die Gefahr einer schweren Hyponatriämie erhöht.

- Östrogenen und/oder Progesteronen (z. B. in kombinierten Kontrazeptiva) kann die diuretische Wirkung reduziert sein. Eine mögliche Hyperkaliämie könnte (wegen des kaliumsparenden Triamterens) auftreten.
- Amantadin kann die renale Ausscheidung von Amantadin herabgesetzt werden. Nebenwirkungen von Amantadin können sich dadurch verstärken.
- Ciclosporin kann es zu einer Hyperkaliämie kommen, besonders bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz.
- Zytostatika (Cyclophosphamid, Fluorouracil und Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität zu rechnen.
- Colestipol und Colestyramin (Anionenaustauscher) wird die Resorption von Hydrochlorothiazid vermindert. Turfa[®] gamma daher entweder ca. 2 Stunden vor diesen einnehmen, oder ca. 4 Stunden nach dem Anionenaustauscher.
- Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ können diese eine verstärkte und verlängerte Wirkung aufweisen.
- Chinidin kommt es zu einer Verminderung der Chinidinausscheidung.

Wechselwirkung mit Laborparametern:

- Turfa[®] gamma soll bei diabetischer Nephropathie mindestens 3 Tage vor einem Glukose-Toleranztest wegen des Risikos einer Hyperkaliämie abgesetzt werden.
- Nebenschilddrüsen-Funktionstest: Turfa[®] gamma soll vorher abgesetzt werden.
- Bentiromid-Test (Pankreas-Funktionstest): Turfa[®] gamma soll mindestens 3 Tage vorher abgesetzt werden. Der PBI-Wert kann reduziert sein.
- Triamteren und Chinidin haben ähnliche Fluoreszenzspektren, was bei der Bestimmung von Chinidin mittels fluorometrischer Assays zu falschen Werten führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Triamteren ist plazentagängig. Hinweise für eine teratogene Wirkung liegen jedoch nicht vor. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimenons. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

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

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

Stillzeit

Hydrochlorothiazid und Triamteren treten in die Muttermilch über. Hydrochlorothiazid hemmt die Laktation. Daher dürfen stillende Mütter nicht mit Turfa[®] gamma behandelt werden bzw. müssen abstillen.

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

Turfa[®] gamma hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn oder Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome:

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- oder Elektrolytverlustes (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie) 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, Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen führen.

Eine Hyperkaliämie kann klinisch durch Allgemeinsymptome (Müdigkeit, allgemeines Schwäche- und Unlustgefühl), kardiovaskuläre (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall) und neurologische Symptome (Paräs-

Organsystemklassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie	Megaloblastäre und aplastische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelfieber, allergische Reaktionen		Anaphylaktoide Reaktionen	



Fortsetzung der Tabelle

Organsystemklassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Dosis- und altersabhängige Wasser und Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypochlorämie sowie Hypercalcämie. Hyperglykämie und Glukosurie, Erhöhung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel im Serum sowie eine in der Regel asymptotische Hyperurikämie, die jedoch bei prädisponierten Patienten Gichtanfälle auslösen kann		Hyperkaliämie (besonders bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion), metabolische Azidose, metabolische Alkalose	Hypomagnesiämie		
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrheitszustände infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese			
Erkrankungen des Nervensystems	Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Apathie infolge von Wasser- und Elektrolytstörungen				Parästhesie	
Augenerkrankungen		Geringgradige Sehstörungen	Einschränkung der Bildung der Tränenflüssigkeit		Xanthopsie, akutes Engwinkelglaukom, transiente Myopie	Aderhauterguss
Herzkrankungen		Herzklopfen	Synkope, orthostatische Regulationsstörungen, Hypotonie, EKG-Veränderungen, Kreislaufkollaps infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese	Herzrhythmusstörungen		
Gefäßerkrankungen			Allergische Reaktionen wie Vaskulitis. Thrombosen und Embolien (infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese)			



Fortsetzung der Tabelle

Organsystem- klassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ /10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Akute interstitielle Pneumonitis	Plötzlich auftre- tendes (vermutlich allergisches) Lungenödem mit Schocksympto- matik, Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts		Pankreatitis, Hyperamylasämie, Obstipation	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö; gastro- intestinale Beschwerden		Sialadenitis, Subileus bis hin zum paralytischen Ileus (infolge einer Hypokaliämie)	
Leber- und Gallenerkran- kungen		Akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis	Ikterus			
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes			Allergische Haut- erscheinungen wie Pruritus, Haut- rötung, Hautaus- schlag, Urtikaria und chronische Photosensibilität, kutaner Lupus erythematodes		Stevens-Johnson- Syndrom, Lyell- Syndrom	
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochenerkran- kungen		Muskelverspan- nungen, Hypotonus der Skelettmuskulatur infolge einer Hypo- kaliämie	Konvulsionen infolge Dehydra- tion und Hypo- volämie bei exzes- siver Diurese, Muskelkrämpfe			
Erkrankung der Nieren- und Harnwege		Hypermagnesiurie, Erhöhung von Harnstoff (BUN) und/oder Kreatinin im Serum, Harn- steinbildung	Akutes Nieren- versagen infolge Dehydratation und Hypovolämie bei exzessiver Diurese		Interstitielle Nephritis, nephro- gener Diabetes insipidus	
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse			Potenzstörungen			

thesien, schlaffe Paralysen, Apathie, Verwirrheitszustände) in Erscheinung treten.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen.

Durch den Triamteren-Anteil von Turfa[®] gamma kann sich eine metabolische Azidose ausbilden.

b) Therapie:

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Turfa[®] gamma umgehend abgesetzt werden.

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 Turfa[®] gamma zu vermindern.

Neben der Überwachung der vitalen Parameter müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Therapeutische Maßnahmen:

- bei Hypovolämie: Volumensubstitution
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie
- bei Hyperkaliämie:
 - weitere Kaliumzufuhr unterbinden
 - Glukose-Insulin-Infusion
 - Ionenaustauscher oral oder rektal
 - Häm- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz

- Calciumgluconat langsam i. v. (bei digitalisierten Patienten kontraindiziert)
- β₂-Agonisten i. v.
- Schleifendiuretika bei erhaltener Nierenfunktion
- bei Azidose: Hydrogencarbonat-Infusion
- Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Low-ceiling-Diuretika und Kalium sparende Mittel
ATC-Code: C03EA21

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend am fröhdistalen Tubulus die Natrium- und Chloridresorption (via Na-CI-Cotransporter) und führt dadurch zu einer vermehrten Ausscheidung von Natrium, Chlorid und se-



kundär von Wasser. Die erhöhte Kalium-Ausscheidung beruht auf einem vermehrten Natrium-Kalium-Austausch im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr.

Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bicarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydrase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird. Hydrochlorothiazid wirkt bei Hypertonikern zusätzlich antihypertensiv, wobei der Mechanismus dieses Effektes bislang nicht ausreichend geklärt ist.

Triamteren hemmt im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr die Resorption von Natrium, bewirkt dadurch sekundär eine vermehrte Ausscheidung von Wasser und hemmt durch die positive Ladung im Lumen die Sekretion von Kalium.

Die Kombination der beiden Diuretika wirkt daher additiv bezüglich der Natriurese und Diurese und Triamteren schwächt einen durch Hydrochlorothiazid bedingten Kalium-Verlust ab.

Wirkungseintritt: Hydrochlorothiazid: innerhalb von ca. 2 Stunden; Triamteren: innerhalb von ca. 2–4 Stunden.

Wirkungsdauer: Hydrochlorothiazid: ca. 6–12 Stunden, Triamteren: ca. 7–9 Stunden.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs:

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ($\geq 50\,000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu ca. 70 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 65 %. Es wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (> 95 %).

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–8 Stunden. Die Elimination ist bei eingeschränkter Nierenfunktion verzögert (Kumulation möglich).

Triamteren wird nach oraler Gabe rasch enteral resorbiert. Über eine Bioverfügbarkeit

von ca. 50 % wird berichtet, die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 60 %. Triamteren wird größtenteils in der Leber metabolisiert, offenbar mittels Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A2. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. Die Ausscheidung der Metabolite und etwas unveränderten Triamterens erfolgt vorwiegend renal. Die Metabolisierung ist bei eingeschränkter Leberfunktion vermindert, die Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion verzögert (Kumulation möglich).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Triamteren

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Triamteren wurde bei Ratten und Mäusen untersucht. Nach oraler Gabe betrug die LD_{50} bei der Maus 285 mg/kg KG. Bei i. v.-Verabreichung an Mäusen wurden LD_{50} -Werte von 41 mg/kg KG (nach 24 h) bzw. 34 mg/kg KG (nach 14 Tagen) gefunden. Für Ratten wurde nach i. v. Gabe ein LD_{50} -Wert von 40 mg/kg KG ermittelt.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Untersuchungen zur Mutagenität (Ames-Test, Chromosomenaberration und Schwesterchromatidaustausch) ergaben keine gültigen Anhaltspunkte für ein mutagenes Risiko.

Aufgrund der fehlenden mutagenen Eigenschaften wurden bisher keine Untersuchungen zur Kanzerogenität durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

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

Hydrochlorothiazid

Akute Toxizität

Die Prüfungen der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Die LD_{50} -Werte lagen nach oraler Applikation bei Mäusen oberhalb von 15,9 g/kg KG, bei Ratten oberhalb von 2,75 g/kg KG und bei Hunden oberhalb von 2 g/kg KG.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität von Hydrochlorothiazid an Ratten und Hunden zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

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

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Hydrochlorothiazid.

Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stärke (löslich)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Tabletten.

Turfa® gamma ist in Packungen zu 20, 30, 50, 90, 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Telefon: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
E-Mail: info@woerwagpharma.com

Mitvertrieb

AAA-Pharma GmbH
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2663.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Oktober 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt