

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Triamteren/Hydrochloorthiazide Accord 50/25 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Triamteren 50 mg en hydrochloorthiazide 25 mg per tablet.

Hulpstoffen: elke tablet bevat 116,15 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Licht oranje tot perzikkleurige, ronde, biconvexe, ongecoate tabletten met inscriptie "C" en "F" aan beide zijden van de breukstreep en een onbedrukte achterzijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Triamteren/Hydrochloorthiazide Accord 50/25 mg kan worden gebruikt voor de behandeling van patiënten:

- met een lichte tot matige hypertensie
- met oedemen ten gevolge van decompensatio cordis
- met oedemen ten gevolge van nefrotisch syndroom, waarbij de nierfunctie goed is of matig gestoord
- die, al dan niet ten gevolge van hyperaldosteronisme, onvoldoende reageren op benzothiazinediuretica alleen.

Door het kaliumsparende effect van triamteren is Triamteren/Hydrochloorthiazide Accord 50/25 mg vooral aangewezen bij patiënten met ernstige kaliumdepletie, bij patiënten bij wie een kaliumdepletie dreigt te ontstaan of bij wie een hypokaliëmie tot andere risico's, zoals bijvoorbeeld aritmieën of versterking van de werking van gelijktijdig toegediende digitalisglycosiden, zou kunnen leiden (zie ook rubriek 4.5).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling van hypertensie en oedeem is afhankelijk van de individuele patiënt. Daarom dient regelmatig de conditie van de patiënt geëvalueerd te worden.

Volwassenen

Hypertensie

De gebruikelijke aanvangs- en onderhoudsdosering is 1 tablet 1 maal daags na de maaltijd. Voor sommige patiënten kan een onderhoudsdosering van een ½ tablet per dag voldoende zijn.

Bij onvoldoende bloeddrukdaling kan de dosering worden verhoogd tot 2 tabletten per dag. Verlaging van de dosering van andere gelijktijdige toegediende antihypertensiva kan noodzakelijk zijn (zie ook rubriek 4.5).

Oedeem

De gebruikelijke aanvangs - en onderhoudsdosering is 1 tablet 1 maal daags na de maaltijd. Bij sommige patiënten kan 1 tablet om de andere dag voldoende zijn.

De dagelijkse maximumdosis mag niet meer bedragen dan 4 tabletten. Bij deze dosering kunnen meer bijwerkingen optreden.

Het kaliumsparende effect van het middel neemt dan niet in verhouding tot de dosis toe, zodat de kans op hypokaliëmie stijgt.

Als een bestaande antihypertensieve therapie wordt uitgebreid met Triamteren/Hydrochloorthiazide, is het raadzaam de dosering van Triamteren/Hydrochloorthiazide Accord 50/25 mg te halveren. Omgekeerd als de patiënt reeds op Triamteren/Hydrochloorthiazide Accord 50/25 mg staat, is het raadzaam de dosering van het antihypertensivum dat aan Triamteren/Hydrochloorthiazide wordt toegevoegd, bijvoorbeeld een bètablokker te halveren.

Indien een behandeling met Triamteren/Hydrochloorthiazide moet worden gestaakt, verdient het aanbeveling om dit geleidelijk te doen, teneinde een reactief kaliumverlies te voorkomen.

Kinderen

Er is onvoldoende informatie over het gebruik van Triamteren/Hydrochloorthiazide Accord 50/25 mg bij kinderen.

4.3. Contra-indicaties

Triamteren/Hydrochloorthiazide Accord 50/25 mg mag niet worden gebruikt bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- met hyperkaliëmie, zoals bijvoorbeeld ten gevolge van uremie
- met een ernstige leverinsufficiëntie (bijvoorbeeld op grond van levercirrose)
- die een progressieve nierinsufficiëntie vertonen, met een toenemende oligurie en uremie gedurende de behandeling
- bij patiënten met een verminderde nierfunctie, waarbij de serumcreatinine hoger is dan 200 µmol/l
- die andere kaliumsparende middelen gebruiken
- die overgevoelig zijn voor sulfonamide- of sulfonamidederivaten bevattende geneesmiddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpheid of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

Daar Triamteren/Hydrochloorthiazide Accord 50/25 mg een combinatie is van twee diuretica, moet men bedacht zijn op de mogelijkheid van verstoringen van de elektrolytenbalans wanneer men hoge doses gebruikt voor langdurige behandeling, bij patiënten met een zoutarm dieet en bij patiënten met aandoeningen die van invloed kunnen zijn op de elektrolytenbalans, zoals hartinsufficiëntie, nieraandoeningen en levercirrose.

Hyponatriëmie komt zelden voor, echter voorzichtigheid wordt aanbevolen bij oudere patiënten met een nierfunctiestoornis.

Regelmatige bepalingen van de serumelektrolyten moeten gedurende de behandeling worden uitgevoerd, in het bijzonder als de elektrolytenbalans reeds vóór aanvang van de behandeling verstoord is.

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij patiënten met maligne aandoeningen of hyperparathyreoïdie, aangezien thiazidebevattende diuretica hypercalciëmie kunnen veroorzaken.

Geringe kortdurende verhogingen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels kunnen in verband worden gebracht met een behandeling met thiazidebevattende diuretica.

Hoewel zeldzaam voorkomend bij behandeling met Triamteren/Hydrochloorthiazide, is hyperkaliëmie een ernstige conditie die aanleiding kan geven tot het hartritmestoornissen.

De patiënt moet geen extra kalium innemen, hetzij via dieet of kaliumzouten, tenzij een hypokaliëmie optreedt of er sprake is van duidelijk onvoldoende opname van kalium met het voedsel. Mocht als gevolg van corrigerende maatregelen hyperkaliëmie optreden, dan moet de toediening van extra kalium onmiddellijk worden gestaakt en de patiënt worden omgezet van Triamteren/Hydrochloorthiazide op een thiazide-diureticum alleen tot de kaliumwaarden tot normaal zijn teruggekeerd.

Vooraf bij patiënten met hartritmestoornissen is een regelmatige controle van de serum-K⁺ spiegel noodzakelijk.

Vanwege de kaliumsparende eigenschappen van triamteren is hypokaliëmie bij gebruik van Triamteren/Hydrochloorthiazide ongewoon, maar kan echter in enkele gevallen voorkomen,

wanneer de triamteren-component onvoldoende compensatie biedt voor het kaliumverlies ten gevolge van de thiazide-component of het ziektebeeld of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken zoals corticosteroiden, corticotropine, amfotericine B en carbenoxolon.

De myocardiale effecten van digitalis kunnen hierdoor versterkt worden bij patiënten met een hypokaliëmie. Bij deze patiënten kunnen verschijnselen van een digitalis-intoxicatie veroorzaakt worden bij eerder getolereerde doses van digitalis.

Patiënten met nier - respectievelijke leverinsufficiëntie mogen niet met het middel worden behandeld zonder nauwlettende en frequente controle van de serumelektrolyten en het bloedureumgehalte.

Mocht hypokaliëmie ontstaan gedurende een langere therapie met hoge doses, dan moeten corrigerende maatregelen worden genomen zoals kaliumsupplement of een verhoging van kaliumrijk voedsel.

Door hydrochloorthiazide kan Triamteren/Hydrochloorthiazide hyperglykemie en glucosurie veroorzaken bij patiënten die aanleg hebben voor diabetes.

Hyperuricemie kan ook worden waargenomen, eventueel met jichtaanval.

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide.

Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Triamteren/Hydrochloorthiazide te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Patiënten moeten regelmatig onderzocht worden voor wat betreft mogelijke bloeddyscrasieën, andere idiosyncratische reacties of leverbeschadiging.

Leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie werden in zeldzame gevallen met thiaziden waargenomen.

Terughoudendheid is geboden bij patiënten met nierstenen in de anamnese aangezien triamteren de aangroei van stenen zou kunnen bevorderen (zie ook rubriek 4.8).

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals

beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met een zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie en glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kaliumsupplementen en/of kaliumsparende diuretica (spironolacton, amiloride) mogen niet gelijktijdig met Triamteren/Hydrochloorthiazide worden toegepast wegens risico voor het ontstaan van een potentieel ernstige hyperkaliëmie.

Triamteren/Hydrochloorthiazide oefent een antihypertensief effect uit.

Als een bestaande antihypertensieve therapie wordt uitgebreid met Triamteren/Hydrochloorthiazide, is het raadzaam de dosering Triamteren/Hydrochloorthiazide Accord 50/25 mg te halveren.

Omgekeerd als de patiënt reeds op Triamteren/Hydrochloorthiazide staat, is het raadzaam de dosering van het antihypertensivum dat aan Triamteren/Hydrochloorthiazide wordt toegevoegd, bijvoorbeeld een bètablokker te halveren (zie ook rubriek 4.2).

Disopyramide versterkt het ongunstige effect van hyperkaliëmie en kan een matige hyperkaliëmie bij gebruik van Triamteren/Hydrochloorthiazide levensbedreigend maken. Bij diabetici kan de behoefte aan insuline gewijzigd worden.

Behandeling met “Angiotensin-Converting-Enzyme” (ACE) remmers kan resulteren in een verhoging van de serumkaliumspiegel. Bij gelijktijdige toediening van dit type geneesmiddel en Triamteren/Hydrochloorthiazide is voorzichtigheid geboden.

Lithium preparaten moet men in het algemeen niet combineren met diuretica daar diuretica de renale uitscheiding van lithium verlaagt en daardoor het risico op een lithiumintoxicatie toeneemt.

In de literatuur wordt de laatste jaren melding gemaakt van interacties tussen diuretica en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's); resulterend in een acute vermindering van de nierfunctie. Deze interactie is ook beschreven voor triamteren en indometacine. Voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten aan wie deze geneesmiddelen gelijktijdig wordt voorgeschreven.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Triamteren/Hydrochloorthiazide samen wordt toegediend met geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken, zoals corticosteroiden, corticotropine, amfotericine B of carbenoxolon.

De myocardiale effecten van hartglycosiden en niet-depolariserende musculaire blokkerende

agentia kunnen hierdoor worden versterkt bij patiënten met een hypokaliëmie; verschijnselen van een digitalisintoxicatie kunnen optreden bij eerdere getolereerde doses van digitalis.

Gelijktijdig gebruik met chloorpropamide kan de kans op ernstige hyponatriëmie doen toenemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van triamteren/hydrochloorthiazide in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Beperkte ervaring met triamteren tijdens de zwangerschap wijzen niet direct op een schadelijk effect. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid van triamteren bij dierproeven. Triamteren passeert waarschijnlijk de placenta. Aangezien triamteren het folaatmetabolisme remt valt een nadelig effect niet uit te sluiten. Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester. Dierstudies met hydrochloorthiazide zijn ontoereikend. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme kan hydrochloorthiazide 'tijdens het tweede en derde trimester een verminderde foeto-placentale perfusie, icterus foetalis en neonatorum, verstoring van de elektrolytenbalans, en trombocytopenie veroorzaken.

Triamteren/Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden bij zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op een verminderd plasmavolume en placenta hypoperfusie, zonder een positief effect op het verloop van de ziekte. Triamteren/Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in de zelden voorkomende gevallen waarbij geen andere behandeling gebruikt kan worden.

Borstvoeding

Hydrochloorthiazide gaat in kleine hoeveelheden over in moedermelk. Thiaziden kunnen de melkproductie verminderen. Er zijn onvoldoende humane gegevens over excretie van triamteren. Bij dieren is triamterenexcretie in melk aangetoond.

Triamteren/hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt tijdens de lactatieperiode.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid. Wanneer de bijwerking duizeligheid optreedt, kan het reactievermogen verminderd zijn. Men dient hiermee rekening te houden bij werkzaamheden en situaties die oplettendheid vereisen zoals bijvoorbeeld bij deelname aan het verkeer, het bedienen van machines etc.

4.8 Bijwerkingen

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenische purpura.

Bij patiënten met latente foliumzuurdeficiëntie (alcoholische levercirrose, graviditeit) kan triamteren een megaloblastische en/of macrocytaire anemie induceren.

Niet bekend: bloeddyscrasieën zoals neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, jicht (zie ook rubriek 4.4).

Uit in vitro studies is gebleken, dat triamteren het gebruik van folinezuur door de delende cel remt, waarschijnlijk door competitie van triamteren en folinezuur of zijn natuurlijk reductieproduct, dihydrofolinezuur, voor het enzym dihydrofolinezuur-reductase.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: anafylaxie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hyperglycemie, hypercalcemie, hyperuricemie, hyperlipidemie, verstoorde elektrolyten balans (zie ook rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: slapte, duizeligheid, hoofdpijn.

Hartaandoeningen

Niet bekend: arrhythmieën, hypotensie.

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: misselijkheid en braken, diarree, constipatie, droge mond.

Nadruk moet worden gelegd op het feit, dat braakneigingen en braken ook een teken kunnen zijn van een verstoorde elektrolytenbalans (zie ook rubriek 4.4), pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: geelzucht.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: fotosensitiviteit.

Niet bekend: huiduitslag, urticaria, purpura

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: systemische lupus erythematoses (SLE)

Niet bekend: spierkrampen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: nierfalen

Niet bekend: interstitiële nefritis.

Het gebruik van triamteren kan het ontstaan van nierstenen tot gevolg hebben. Deze nierstenen zijn geheel of ten dele samengesteld uit triamteren en zijn metaboliëten. Bij chronische behandeling daalt bij vele patiënten, vooral bij degenen die voor aanvang van de behandeling reeds een licht gestoorde nierfunctie hadden, de glomerulusfiltratie meer dan op grond van de diuretische therapie op de nierdoorstroming kan worden verwacht. Hierdoor kan het ureumgehalte tot abnormale waarden stijgen. Regelmatige controle van de nierfunctie tijdens de behandeling is daarom noodzakelijk. Dit effect op de glomerulusfiltratie is reversibel.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: zwakte

Onderzoeken

Niet bekend: verminderde glomerulaire filtratiesnelheid (tot uitdrukking komend door verhoogde spiegels van BUN, creatinine en/of urinezuur), afwijkingen van leverenzym.

Oogaandoeningen: choroïdale effusie (frequentie niet bekend)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanome huidkanker: Op basis van de beschikbare gegevens uit epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Indien overdosering optreedt, kan men theoretisch verwachten dat stoornissen in de elektrolytenbalans de belangrijkste effecten zullen zijn. Andere symptomen, zoals braakneigingen en braken, gastro-intestinale stoornissen en zwakheid, kunnen voorkomen. Hypotensie kan optreden en, indien zij sterk uitgesproken is, kunnen 'vasopressoren' gebruikt worden om de bloeddruk te normaliseren.

Toepassing van onmiddellijke maagspoeling kan zinvol zijn. Bepalingen van elektrolyten- en vloeistoffenbalans moet zorgvuldig uitgevoerd worden. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diureticum in combinatie met kaliumsparende stof. ATC-code: C03E A01.

Triamteren/Hydrochloorthiazide is een diureticum/antihypertensivum, waarin de natriuretische en bloeddrukverlagende werking van triamteren en hydrochloorthiazide is gecombineerd, doch het kaliumsparende effect van triamteren de kaliuretische werking van hydrochloorthiazide goeddeels kan compenseren. Hierdoor kunnen kaliumverlies en verstoring van het zuurbase-evenwicht worden beperkt.

De werkzame stof triamteren verhindert de terugresorptie van natriumionen in de distale tubuli. De werking is onafhankelijk van aldosteron en compenseert goeddeels de kaliuretische werking van thiazide-diuretica, chloortalidon en furosemide met een lichte potentiëring van het natriuretische effect. De werking begint na 2-4 uur en houdt 7-9 uur aan.

De werkzame stof hydrochloorthiazide remt de turbulaire terugresorptie van natrium en veroorzaakt een sterke toename van de water - en zoutuitscheiding. De diuretische werking begint ongeveer 1 uur na toediening en houdt gemiddeld 12 uur aan: de twaalf uur durende werking beïnvloedt nauwelijks het normale diureseritme.

Hydrochloorthiazide verlaagt bovendien een verhoogde bloeddruk en potentieert het effect van specifieke antihypertensiva (zie ook rubriek 4.5).

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Triamteren

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van triamteren is 30-70%. De C_{max} is 66 ± 20 µg/l 1-2 uur na inname van 50 mg triamteren (in combinatie met 25 mg hydrochloorthiazide).

Distributie

De eiwitbinding bedraagt 55%, de actieve metaboliet is voor 93% gebonden.

Biotransformatie

Triamteren ondergaat een sterk “first-pass”-effect in de lever, waarbij ondermeer een actieve

metaboliet, de sulfaatester van hydroxytriamteren, wordt gevormd. De plasmaconcentratie-ratio triamteren/actieve metaboliet bedraagt 0,1.

Eliminatie

Triamteren wordt deels met de urine uitgescheiden, 4% onveranderd en 20-50% als actieve metaboliet. De plasmahalfwaardetijd bedraagt circa 4 uur, doch de werkelijke terminale halfwaardetijd is mogelijk langer. De eliminatie van de actieve metaboliet verloopt parallel aan die van triamteren. Triamteren passeert de placentabarrière en gaat over in de moedermelk.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide -gelijktijdig toegediend met triamteren bedraagt 95%. De C_{max} is 155 ± 95 µg/l 2-3 uur na inname van 25 mg hydrochloorthiazide (in combinatie met 50 mg triamteren).

Distributie

Hydrochloorthiazide bindt zich sterk aan erythrocyten. De erythrocyten/plasmaratio bedraagt circa 3.5.

Biotransformatie

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd, maar wordt snel met de urine uitgescheiden.

Eliminatie

Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd met de urine uitgescheiden. De eliminatie uit het plasma verloopt bifasisch, met een halfwaardetijd van 2 uur en na 8 -12 uur een terminale fase met een halfwaardetijd van 9 uur. Hydrochloorthiazide passeert de placentabarrière en gaat over in de moedermelk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat microkristallijne cellulose (E 460)
Natrium zetmeel glycolaat talk (E 553B)
colloidaal siliciumdioxide (E 551)
magnesiumstearaat (E 470B)
copovidon zonnegeel FCF (E 110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen (PP) fles met polyethyleen (PE) schroefdop, 100, 250, 500, 1000, 2000 en 5000 tabletten.

Tabletten verpakt in PVC/Al en PVC/PVdC-Alu blisterverpakking per 10 stuks. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V., Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Triamteren/Hydrochloorthiazide Accord 50/25 mg: RVG 55610

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 november 1984

Datum van laatste verlenging: 26 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 17 december 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG (www.cbg-meb.nl)