1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Triamtereen Costero 50 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Triamtereen Costero 50 mg bevat 50 mg triamtereen per tablet.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 131 mg tarwezetmeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ronde, gele tablet met breukstreep en de inscriptie “Triamtereen 50”.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Triamtereen Costero 50 mg kan worden gebruikt voor de behandeling van patiënten:
- 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 thiazide-diuretica of andere diuretica alleen.

Bij de behandeling van arteriële hypertensie is triamtereen een waardevol adjuvans, aangezien het de kaliumdepletie voorkomt die door het langdurig toedienen van diuretica veroorzaakt kan worden. Hoewel triamtereen zelf geen antihypertensieve werking heeft, kan het een additief effect uitoefenen op de activiteit van gelijktijdig toegediende antihypertensieve geneesmiddelen.

Door het kaliumsparend effect van triamtereen is Triamtereen Costero 50 mg in combinatie met thiaziden 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 een versterking van de werking van gelijktijdig toegediende digitalis-glycosiden, zou kunnen leiden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Wanneer Triamtereen Costero 50 mg alleen wordt gegeven

De gebruikelijke dosering voor volwassenen is 3 tot 4 tabletten per dag (150-200 mg/dag) in twee giften (’s morgens en ’s avonds). De aanbevolen maximale dosis is 300 mg per dag. Bij gebruik in combinatie met andere diuretica dient deze dosering eerst te worden verlaagd en vervolgens te worden aangepast op geleide van de toestand van de patiënt.
Elke vorm van kaliumsuppletie dient gestaakt als Triamtereen Costero 50 mg een bestaande diuretische therapie vervangt of hieraan wordt toegevoegd.

Aanbevolen wordt om Triamtereen Costero 50 mg in te nemen na de maaltijden om misselijkheid te voorkomen.
Een maximaal therapeutisch effect is eerst na enige dagen behandeling te verwachten. De behandeling van oedemen en hypertensie is niet steeds hetzelfde en dient daarom regelmatig geëvalueerd te worden en te worden aangepast aan de toestand van de patiënt.

Wanneer Triamtereen Costero 50 mg samen met een thiazide-diureticum wordt toegediend

Bij de behandeling van oedemen

De toediening van Triamtereen Costero 50 mg in combinatie met een thiazide-diureticum is bruikbaar bij allerlei oedemen, die al dan niet refractair waren voor behandeling, en verlaagt tevens het risico van een kaliumdepletie. In Triamtereen/Epitizide en Triamtereen/Hydrochloorthiazide is triamtereen respectievelijk met epitizide en hydrochloorthiazide gecombineerd. Epitizide en hydrochloorthiazide zijn thiazide-diuretica.

Begindosis

In het begin van de gecombineerde behandeling verdient het de voorkeur, gezien de sterke werkzaamheid van de combinatie, met een lage dosering aan te vangen om een te snelle en te plotselinge uitscheiding van vocht en elektrolyten te vermijden.
Vervolgens verhoogt men slechts dan de dosering, wanneer dat noodzakelijk blijkt. Een dagelijkse toediening, die in het begin noodzakelijk kan zijn om de oedemen te doen verminderen, mag zonder dringende reden niet langer dan één week worden voortgezet.
Indien een langduriger dagelijkse behandeling noodzakelijk is, mag deze slechts geschieden onder laboratoriumcontrole (ureum, elektrolyten).

Onderhoudsdosis

Na de beginperiode gaat men over op de onderhoudsdosis, die intermitterend wordt toegepast, om de andere dag, of gedurende drie van de zes dagen.

Bij de behandeling van hypertensie

Bij hypertensiepatiënten kan de combinatie van Triamtereen Costero 50 mg met een thiazide-diureticum worden gebruikt indien een voortdurende natriuretische therapie aangewezen is en men niet wil dat een

hypokaliëmie optreedt.
Van het thiazide-diureticum wordt in dit geval de helft toegediend van de dosis die gebruikelijk is bij de toediening van dit product alleen; hierbij wordt dan als begindosis 50 mg triamtereen (1 tablet) per dag gevoegd. Daarna kan de dosering aangepast worden aan de toestand van de patiënt, waarbij de activiteit van Triamtereen Costero 50 mg afgestemd moet worden op de activiteit van het te combineren thiazide-diureticum.

Pediatrische patiënten
Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Triamtereen Costero 50 mg bij kinderen.

Wijze van toediening
Tabletten innemen bij de maaltijd met wat water. Tabletten niet kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Triamtereen Costero 50 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten:
- met een overgevoeligheid voor Triamtereen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- met hyperkaliëmie, bijvoorbeeld ten gevolge van uremie;
- met een ernstige leverinsufficiëntie (bijvoorbeeld ten gevolge van cirrose);
- die een progressieve nierinsufficiëntie vertonen, met een toenemende oligurie en uremie gedurende de behandeling;
- met een verminderde nierfunctie, waarbij de serumcreatinine hoger is dan 200 µmol/l;
- die andere kaliumsparende middelen gebruiken (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel zeldzaam voorkomend bij behandeling met Triamtereen Costero 50 mg, is hyperkaliëmie een ernstige conditie die aanleiding kan geven tot 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 Triamtereen Costero 50 mg op een thiazide-diureticum alleen tot de kaliumwaarden tot normaal zijn teruggekeerd.

Vooral bij patiënten met hartritmestoornissen is een regelmatige controle van de serumkaliumspiegel noodzakelijk.

Vanwege de kaliumsparende eigenschappen van triamtereen is hypokaliëmie bij gebruik van Triamtereen Costero 50 mg in combinatie met thiazides ongewoon, maar kan echter in enkele gevallen voorkomen, wanneer de triamtereen-component onvoldoende compensatie biedt voor het kaliumverlies ten gevolge van de thiazide-component of het ziektebeeld. De myocardiale effecten van digitalis kunnen hierdoor versterkt worden. Bij deze patiënten kunnen verschijnselen van een digitalisintoxicatie optreden bij eerder getolereerde doses van digitalis.

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

Hyperuricemie is ook waargenomen, soms met een jichtaanval.

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

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

Uit *in vitro* studies is gebleken, dat triamtereen het gebruik van folinezuur door de delende cel remt, waarschijnlijk door competitie van triamtereen en folinezuur of zijn natuurlijk reductieproduct, dihydrofolinezuur, voor het enzym dihydrofolinezuur-reductase. Bij patiënten met latente foliumzuurdeficiëntie (alcoholische levercirrose, graviditeit) kan triamtereen een megaloblastische en/of macrocytaire anemie induceren (zie rubriek 4.6 en 4.8). Bij deze groep patiënten wordt geadviseerd Triamtereen Costero 50 mg niet te combineren met foliumzuurantagonisten vanwege het theoretisch verhoogde risico op ontwikkelende foliumzuurdeficiëntie.

Triamtereen kan, onder bepaalde lichtomstandigheden, mogelijk de urine blauw kleuren.

Hulpstoffen

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Tarwezetmeel
Dit middel bevat slechts een zeer kleine hoeveelheid gluten (uit tarwezetmeel) en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken als de patiënt coeliakie heeft.

Eén tablet bevat niet meer dan 13,1 microgram gluten.

Als de patiënt een tarweallergie heeft, mag dit geneesmiddel niet worden ingenomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kaliumsupplementen en/of kaliumsparende diuretica (spironolacton, amiloride) mogen niet gelijktijdig met Triamtereen worden toegepast wegens risico voor het ontstaan van een potentieel ernstige hyperkaliëmie (zie rubriek 4.3).

Behandeling met “Angiotensin-Converting-Enzyme” (ACE) remmers kan resulteren in een verhoging van de

serum-kaliumspiegel. Bij gelijktijdige toediening van dit type geneesmiddel en Triamtereen Costero 50 mg is voorzichtigheid geboden.

Bij combinatie van Triamtereen Costero 50 mg met thiazide-diuretica, moet men bedacht zijn op de mogelijkheid van verstoringen van de elektrolytenbalans wanneer men hoge doses gebruikt voor langdurige behandeling of bij patiënten met een zoutarm dieet.

Disopyramide versterkt het ongunstige effect van hyperkaliëmie en kan een matige hyperkaliëmie bij gebruik van Triamtereen Costero 50 mg levensbedreigend maken.

Bij diabetici kan de behoefte aan insuline gewijzigd worden.

Lithium preparaten moet men in het algemeen niet combineren met diuretica daar diuretica de renale uitscheiding van lithium verlagen 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 triamtereen en indomethacine.
Voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten aan wie deze geneesmiddelen gelijktijdig wordt voorgeschreven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Over het gebruik van Triamtereen Costero 50 mg in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.
Aangezien triamtereen de placentabarrière passeert en aantoonbaar is in navelstrengbloed, moeten bij toepassing van Triamtereen Costero 50 mg bij zwangere vrouwen de te verwachten voordelen worden afgewogen tegen mogelijke nadelige gevolgen voor de foetus. Triamtereen Costero 50 mg remt het gebruik van folinezuur door de delende cel (zie ook rubriek 4.4 en 4.8). De toepassing van Triamtereen Costero 50 mg dient dus beperkt te worden tot oedeem t.g.v. pathologische oorzaken en bij zwangerschappen slechts te gebruiken na overleg met de arts.

Borstvoeding
Triamtereen gaat over in de moedermelk. Borstvoeding tijdens het gebruik staken.

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 bij deelname aan het verkeer, het bedienen van machines etc.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Triamtereen Costero 50 mg.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.
De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Niet bekend: bloeddyscrasieën zoals neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, megaloblastische en/of macrocytaire anemie (zie rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: anafylaxie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Niet bekend: jicht, bloed elektrolyten abnormaal.

Zenuwstelselaandoeningen
Niet bekend: duizeligheid, hoofdpijn.

Maagdarmstelselaandoeningen
Niet bekend: droge mond, misselijkheid, braken, diarree[#1].

Huid- en onderhuidaandoeningen
Niet bekend: huiduitslag, urticaria, purpura, fotosensitiviteitsreactie.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Niet bekend: spierspasmen.

Nier- en urinewegaandoeningen
Niet bekend: nierfalen, interstitiële nefritis, nefrolithiasis[#2], verminderde glomerulaire filtratiesnelheid[#3].

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Niet bekend: asthenie.

[#1] Nadruk moet worden gelegd op het feit, dat misselijkheid en braken ook een teken kunnen zijn van

een verstoorde elektrolytenbalans (zie rubriek 4.4).

#2 Het gebruik van triamtereen kan het ontstaan van nierstenen tot gevolg hebben. Deze nierstenen zijn geheel of ten dele samengesteld uit triamtereen en zijn metabolieten.

#3 (tot uitdrukking komend door verhoogde spiegels van BUN, creatinine en/of urinezuur). 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.

4.9 Overdosering

Er bestaan geen gegevens over overdosering van Triamtereen Costero 50 mg. Indien overdosering zou optreden, 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. Toepassing van onmiddellijke maagspoeling kan zinvol zijn. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: kaliumsparende diuretica.
ATC-code: C03D B02.

De werkzame stof triamtereen verhindert de terugresorptie na natrium-ionen in de distale tubuli. De werking is onafhankelijk van aldosteron en compenseert goeddeels de kaliuretische werking van thiazide-diuretica, chloorthalidon en furosemide met een lichte potentiëring van het natriuretische effect. De werking begint na 2-4 uur en houdt 7-9 uur aan.
De fractie van het gefiltreerde natrium, dat het distale gedeelte van de tubulus bereikt, is relatief klein en de uitgewisselde hoeveelheid is afhankelijk van de activiteit van de minerale corticosteroïden. Derhalve is de mate van natriurese en diurese, zoals veroorzaakt door de blokkering van het uitwisselingsmechanisme, noodzakelijkerwijze gelimiteerd. Toename van de hoeveelheid beschikbare natrium en de mate van minerale corticoïde activiteit zal diurese en het kaliumsparend effect doen vergroten indien meer proximale diuretica worden gebruikt.
Triamtereen Costero 50 mg veroorzaakt soms een toename van serum kaliumspiegel, waardoor hyperkaliëmie kan ontstaan. Hierdoor ontstaat echter geen alkalose, omdat geen excessieve excretie van titreerbaar zuur of ammonium plaatsvindt.

De werkzame stof triamtereen in combinatie met thiazide-diuretica remt de tubulaire terugresorptie van

natrium en veroorzaakt een sterke toename van de water- en zoutuitscheiding.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De biologische beschikbaarheid van triamtereen is 30-70%. De C_{max} is 41 ± 20 µg/l 1-2 uur na inname van 50 mg triamtereen (1 tablet Triamtereen Costero 50 mg).

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

Biotransformatie
Triamtereen ondergaat een sterk “first-pass”-effect in de lever, waarbij ondermeer een actieve metaboliet, de sulfaatester van hydroxytriamtereen, wordt gevormd. De plasmaconcentratie-ratio triamtereen/actieve metaboliet bedraagt 0,1.

Eliminatie
Triamtereen 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 triamtereen. Triamtereen 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

Tarwezetmeel, cellulose (E460), voorverstijfseld aardappelzetmeel, natrium aardappelzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat (E572).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PE of PP potten
PVC/Alu blisters

Triamtereen Costero 50 mg is verpakt in potten à 100, 250, 500 en 1000 tabletten, in blisterverpakkingen à 30, 90 en 500 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Costero B.V.
Olympisch Stadion 24
1076 DE Amsterdam
Nederland

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

RVG 55974

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 11 april 1984
Datum van laatste verlenging: 11 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 16 januari 2025.

1224.1v.EV