

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Arelix mite 3 mg Tabletten
Arelix 6 mg Tabletten
Arelix RR 6 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arelix mite 3 mg Tabletten
1 Tablette enthält 3 mg Piretanid.

Arelix 6 mg Tabletten
1 Tablette enthält 6 mg Piretanid.

Arelix RR 6 mg Retardkapseln
1 Hartkapsel, retardiert, enthält 6 mg Piretanid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Arelix mite 3 mg Tabletten
Tablette.

Gelblich weiße, runde Tabletten mit Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Arelix 6 mg Tabletten
Tablette.

Gelblich weiße, längliche Tabletten mit Bruchkerbe. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Arelix RR 6 mg Retardkapseln
Hartkapsel, retardiert (Retardkapsel).
Hartgelatine kapseln der Größe 4 mit orangefarbenem Oberteil und hellgrünem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Ausscheidung von Ödemen, bei Herzinsuffizienz zur Herzentlastung, bei Ödemen infolge Erkrankung der Nieren oder der Leber. Leichte bis mittelschwere Hypertonie; bei schwerer Hypertonie in Kombination mit anderen, nicht diuretisch wirkenden Antihypertonika.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden.

Es gelten folgende Richtdosen für Erwachsene:

Arelix mite 3 mg Tabletten
Ödeme

In der Anfangsphase erhalten Erwachsene im Allgemeinen einmal täglich 1–2 Arelix mite 3 mg Tabletten (entsprechend 3–6 mg Piretanid pro Tag).

Die weitere Dosierung richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten.

Für die Dauerbehandlung älterer und empfindlicher Patienten reicht oft einmal täglich 1 Arelix mite 3 mg Tablette (entsprechend 3 mg Piretanid pro Tag) aus.

Bluthochdruck

Bei leichtem bis mittelschwerem Bluthochdruck empfiehlt es sich, die Behandlung mit zweimal täglich 2 Arelix mite 3 mg Tabletten

(entsprechend 12 mg Piretanid pro Tag) einzuleiten. Nach 2–4 Wochen sollte die Dosierung, je nach Ansprechen des Patienten, auf die Erhaltungsdosis, meist einmal täglich 2 Arelix mite 3 mg Tabletten (entsprechend 6 mg Piretanid pro Tag), erniedrigt werden.

Arelix 6 mg Tabletten
Ödeme

In der Anfangsphase erhalten Erwachsene im Allgemeinen einmal täglich 1 Arelix 6 mg Tablette (entsprechend 6 mg Piretanid pro Tag). Die weitere Dosierung richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten.

Für die Dauerbehandlung älterer und empfindlicher Patienten reicht oft einmal täglich ½ Arelix 6 mg Tablette (entsprechend 3 mg Piretanid pro Tag) aus. Dafür stehen auch Tabletten mit der niedrigeren Wirkstoffstärke zur Verfügung.

Bluthochdruck

Bei leichtem bis mittelschwerem Bluthochdruck empfiehlt es sich, die Behandlung mit zweimal täglich 1 Arelix 6 mg Tablette (entsprechend 12 mg Piretanid pro Tag) einzuleiten. Nach 2–4 Wochen sollte die Dosierung, je nach Ansprechen des Patienten, auf die Erhaltungsdosis, meist einmal täglich 1 Arelix 6 mg Tablette (entsprechend 6 mg Piretanid pro Tag), erniedrigt werden.

Arelix RR 6 mg Retardkapseln
Ödeme

Bei Ödemen erhalten Erwachsene im Allgemeinen einmal täglich 1 Arelix RR 6 mg Retardkapsel (entsprechend 6 mg Piretanid pro Tag). Die weitere Dosierung richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten und kann gegebenenfalls erhöht werden.

Bluthochdruck

Zur Behandlung des leichten bis mittelschweren Bluthochdrucks empfiehlt es sich, anfangs 1–2 Arelix RR 6 mg Retardkapseln täglich (entsprechend 6–12 mg Piretanid pro Tag) einzunehmen. Für die Dauertherapie genügt in den meisten Fällen einmal täglich 1 Arelix RR 6 mg Retardkapsel (entsprechend 6 mg Piretanid pro Tag).

Ältere Patienten

Üblicherweise ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch ist auf eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion zu achten.

Kinder und Jugendliche

Da für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, darf Arelix bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden.

Art der Anwendung

Die Einnahme sollte vorzugsweise morgens nach dem Frühstück oder mittags nach der Mahlzeit unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. ½ bis 1 Glas Wasser) erfolgen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Anweisung des Arztes.

4.3 Gegenanzeigen

Arelix darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Piretanid, gegen Sulfonamidderivate (mögliche Kreuzallergie mit Piretanid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- Nierenversagen mit Anurie/Oligurie,
- Coma und Praecoma hepaticum,
- schwerer Hypokaliämie,
- schwerer Hyponatriämie,
- Hypovolämie oder Dehydratation,
- stillenden Frauen.

Im ersten Trimenon einer Schwangerschaft darf Arelix nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Da für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, darf Arelix bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie,
- Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers),
- Patienten mit Gicht (regelmäßige Kontrolle der Harnsäure im Serum),
- Patienten mit einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose),
- Patienten mit Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung,
- Patienten mit Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom,
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen,
- koronarer Herzkrankheit.

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Patienten mit Prostatahyperplasie) darf Piretanid nur angewendet werden, wenn für freien Harnabfluss gesorgt wird, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Blase führen kann.

Während einer lang dauernden Therapie mit Piretanid sollten in regelmäßigen Abständen die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium, Chlorid und Bicarbonat), die Serumwerte von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sowie die Glucosekonzentration im Serum kontrolliert werden.

Bei Kaliumverlusten (z. B. infolge von Erbrechen, Diarrhö, Laxanzienabusus) oder Kaliummangel infolge von Begleiterkrankungen (z. B. Leberzirrhose) ist eine kaliumreiche Kost oder medikamentöse Kaliumsubstitution angezeigt. Generell ist während der Behandlung eine kaliumreiche Kost (mageres Fleisch, Kartoffeln, Bananen, Tomaten, Spinat, Blumenkohl, getrocknete Früchte) bei mäßiger Kochsalzeinschränkung zu empfehlen.

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust sollte unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Beim nephrotischen Syndrom muss Piretanid wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen vorsichtig dosiert werden.

Üblicherweise ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch ist auf eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion zu achten.

Während der Behandlung mit Piretanid sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

Die Anwendung von Arelix kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Anwendung von Arelix als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

Wichtige Hinweise zu bestimmten sonstigen Bestandteilen

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Arelix RR 6 mg Retardkapseln nicht einnehmen, da sie Sucrose enthalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen Piretanid und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

Antibiotika

Die nierenschädigende Wirkung bestimmter Antibiotika (z. B. Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) sowie die gehörschädigende Wirkung von Aminoglykosiden (z. B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) kann bei gleichzeitiger Gabe von Piretanid verstärkt werden. Auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die gleichzeitige Anwendung der vorgenannten Arzneimittel mit Piretanid sollte daher vermieden werden. Wenn eine solche Kombination erforderlich ist, muss verstärkt die Hörfunktion überwacht werden.

Cisplatin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cisplatin und Piretanid ist mit der Möglichkeit eines Hörschadens zu rechnen. Eine forcierte Diurese mit Piretanid in niedriger Dosierung im Anschluss an eine Cisplatin-Behandlung darf nur während einer positiven Flüssigkeitsbilanz angewandt werden; andernfalls könnte es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität von Cisplatin kommen.

Methotrexat

Methotrexat wird durch renale tubuläre Sekretion über den organischen Anionen-Transporter 3 (OAT3) ausgeschieden und kann die Wirkung von Arelix, einem Substrat von OAT3, verringern.

Diuretika und andere Arzneimittel mit blutdrucksenkender Wirkung

Die blutdrucksenkende Wirkung von Piretanid kann durch andere Diuretika, blutdrucksenkende Arzneimittel (z. B. Betarezeptorenblocker), Nitrate, Barbiturate, Phentiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren sowie durch Alkohol verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Piretanid und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

ACE-Hemmer

Unter der Behandlung mit Piretanid besteht, insbesondere bei Patienten mit einem Flüssigkeits- oder Salzverlust, bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blut-

druckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretikabehandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Nicht steroidale Antiphlogistika, Salicylate
Nicht steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure) können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Piretanid abschwächen.

Bei der gleichzeitigen Therapie mit hoch dosierten Salicylaten kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem durch Piretanid verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Piretanid eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nicht steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Insulin, orale Antidiabetika, harnsäure-senkende Arzneimittel, Sympathomimetika
Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie blutdruck erhöhenden Sympathomimetika (z. B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Piretanid abgeschwächt sein. Bei diabetischer Stoffwechsellage kann eine Steigerung der Dosis gleichzeitig verabreichter Antidiabetika notwendig werden.

Herzwirksame Glykoside

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Behandlung mit Piretanid entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist. Dadurch können Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside verstärkt werden. Es kann zu Herzrhythmusstörungen kommen.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern können

Es besteht ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen (Kammerarrhythmien inklusive Torsade de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalls verursachen können (z. B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III), und beim Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Arzneimittel, die die Kaliumausscheidung erhöhen können

Bei gleichzeitiger Anwendung von Piretanid und Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, kaliuretischen Diuretika oder Laxanzien sowie bei häufigem Genuss von Lakritze kann es zu verstärkten Kaliumverlusten mit dem Risiko einer Hypokaliämie kommen.

Lithium

Die gleichzeitige Gabe von Piretanid und Lithium kann über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardo- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums führen. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithiumsalzen behandelt werden, den Lithiumspiegel sorgfältig zu überwachen.

Muskelrelaxanzien

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ kann durch Piretanid verstärkt

oder verlängert werden. Für den Fall, dass Piretanid vor der Anwendung peripherer curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Piretanid informiert werden.

Probeneid

Probeneid kann die Wirkung von Piretanid abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Piretanid liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Im ersten Trimenon einer Schwangerschaft darf Piretanid nicht angewendet werden. Zur Beurteilung der Sicherheit einer Anwendung in den späteren Phasen einer Schwangerschaft liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Solange keine weiteren Daten verfügbar sind, darf Piretanid im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft nur kurzfristig bei zwingender Indikation verabreicht werden. Dabei darf nur die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt werden.

Diuretika sind jedoch für die routinemäßige Therapie von Hypertonie und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, da sie die Perfusion der Plazenta beeinträchtigen und damit das intrauterine Wachstum. Falls Piretanid bei Herz- oder Niereninsuffizienz der Schwangeren verabreicht werden muss, sind Elektrolyte und Hämatokrit zu überwachen und die Entwicklung eines Oligohydramnions ist auszuschließen.

Stillzeit

Piretanid ist während der Stillzeit kontraindiziert, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Gegebenenfalls ist abzustillen.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie.

Selten: Leukopenie.

Häufigkeit nicht bekannt: Hämokonzentration.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen; diese können als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen bei „Haut und Unterhautzellgewebe“), selten als Vaskulitis, Blutbildveränderungen (siehe Nebenwirkungen bei „Blut und Lymphsystem“) oder Arzneimittelfieber in Erscheinung treten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Piretanid führt zu einer verstärkten Ausscheidung von Natrium und Chlorid und infolgedessen von Wasser. Auch die Ausscheidung anderer Elektrolyte (insbesondere Kalium, Kalzium und Magnesium) ist erhöht. Häufig werden während einer Piretanid-Therapie als Folge der vermehrten Elektrolytausscheidung Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beobachtet. Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium) angezeigt.

Die mögliche Entwicklung von Elektrolytstörungen wird durch zugrunde liegende Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz), Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5) und Ernährung beeinflusst.

Infolge erhöhter renaler Natriumverluste kann es – insbesondere bei eingeschränkter Zufuhr von Natriumchlorid – zu einer Hyponatriämie mit entsprechender Symptomatik kommen. Häufig beobachtete Symptome eines Natriummangelzustandes sind Apathie, Wadenkrämpfe, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrheitszustände.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten extrarenalen Kaliumverlusten (z. B. bei Erbrechen, chronischer Diarrhö, Laxanzienabusus) kann als Folge erhöhter renaler Kaliumverluste eine Hypokaliämie auftreten, die sich in neuromuskulärer (Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen), intestinaler (Erbrechen, Obstipation, Meteorismus), renaler (Polyurie, Polydipsie) und kardialer (Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen) Symptomatik äußern kann.

Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen. Außerdem kann ein durch andere Erkrankungen, z. B. der Leber, der Nebennierenrinde oder des Magen-Darm-Traktes, bedingter Kaliummangel verstärkt werden.

Erhöhte renale Kalzium- und Magnesiumverluste können zu einer Hypokalzämie bzw. Hypomagnesiämie führen. Dies kann sich z. B. in Form von neuromuskulärer Übererregbarkeit, Tetanie und Herzrhythmusstörungen äußern.

Dehydratation und Hypovolämie können besonders bei älteren Patienten auftreten. Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste unter Behandlung mit Piretanid kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Häufig kommt es unter Therapie mit Piretanid zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Unter Piretanid kann ein Anstieg des Cholesterins und der Triglyzeride im Serum auftreten.

Unter der Behandlung mit Piretanid kann es zu einer Verminderung der Glucosetoleranz und zu einer Hyperglykämie kommen. Dies kann bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden.

Gelegentlich kann es zu einem reversiblen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Blut kommen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Hörstörungen, wie Tinnitus und Taubheit (manchmal irreversibel), wurden unter Schleifendiuretika berichtet.

Gefäßerkrankungen

Bei übermäßiger Diurese können Kreislaufbeschwerden, insbesondere bei älteren Patienten, auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen äußern. Bei exzessiver Diurese kann es infolge von Dehydratation und Hypovolämie zum Kreislaufkollaps und zur Hämokonzentration kommen. Infolgedessen kann – insbesondere beim Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten – eine erhöhte Neigung zu Thrombosen auftreten. Selten: Vaskulitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Magen-Darm-Beschwerden, z. B. Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Durchfall.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: akute Cholangitis mit intrahepatischer Cholestase, Erhöhung der Lebertransaminasen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergische Haut- und Schleimhautreaktionen, z. B. Juckreiz, Hautausschlag, Nesselsucht (Urtikaria), makulopapulöse Exantheme und Erytheme, Erytheme multiforme, Lichtüberempfindlichkeit der Haut (Photosensibilität).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelkrämpfe, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und unabhängig von Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Unter Piretanid kann es vorübergehend zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff kommen. Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) können durch Piretanid auftreten bzw. verschlechtert werden. Es kann zur Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen kommen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Als Folge der Blutdrucksenkung kann es zu erektiler Impotenz kommen.

Allgemeine Erkrankungen

Selten: fieberhafte Zustände.

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

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes abhängig. Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen. Bei stärkeren Flüssigkeitsverlusten kann es zu ausgeprägter Hypovolämie, Dehydratation, Kreislaufkollaps und Hämokonzentration mit Thromboseneigung kommen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten.

Durch plötzlich einsetzende Harnflut kann es (z. B. bei Patienten mit Prostatahypertrophie) zu einer Harnsperrung mit akuter Überdehnung der Blase kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit Piretanid 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 Piretanid zu vermindern.

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

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Patienten mit Prostatahypertrophie oder mit Bewusstseinsstörungen) muss für freien Harnabfluss gesorgt werden.

Therapeutische Maßnahmen

- Bei Hypovolämie und Hyponatriämie: Natrium- und Volumensubstitution.
- Bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie.
- Bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution bzw. bei gleichzeitiger metabolischer Azidose Substitution mit Kaliumhydrogencarbonat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, High-ceiling-Diuretika, ATC-Code: C03CA03.

Piretanid ist ein Schleifendiuretikum. Der Wirkmechanismus besteht in der Blockierung des Na⁺/K⁺/2Cl⁻-Carriers im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife. Auf diese Weise wird die Rückresorption von Natrium- und Chloridionen gehemmt. Die fraktionale Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35% des glomerulär filtrierten Natriums betragen. Als Folge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distal-tubulären K⁺-Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca²⁺- und Mg²⁺-Ionen. Neben den Verlusten an vorgenannten Elektrolyten kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung metabolische Alkalose kommen.

Die antihypertensive Wirkung von Piretanid wird neben dem diuretischen Effekt auf die Normalisierung einer gestörten Elektrolytbalance zurückgeführt, hauptsächlich auf eine Reduktion der bei essenziellen Hypertonikern erhöhten Aktivität des freien Ca²⁺ in den Zellen der arteriellen Gefäßmuskulatur. Dadurch wird vermutlich die erhöhte Kontraktilität bzw. Ansprechbarkeit der Gefäße gegenüber körpereigenen pressorischen Substanzen, wie z.B. Katecholaminen, reduziert. Das Absinken des erhöhten Blutdrucks parallel zur intrazellulären Ca²⁺-Aktivität (gemessen in Erythrozyten) nach Piretanid-Gabe spricht für einen solchen Zusammenhang. Zudem bewirkt Piretanid prostaglandinvermittelt und diureseunabhängig eine Zunahme der venösen Kapazität.

Während die diuretische Wirkung in der Regel schnell, d.h. innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme, beginnt und nach 4 bis 6 Stunden abgeklungen ist, stellt sich die blutdrucksenkende Wirkung langsam und schonend über 1 bis 2 Wochen ein. Eine 24 Stunden anhaltende Blutdrucksenkung kann dann mit einer Einmalgabe pro Tag erreicht werden.

Unter Behandlung mit Piretanid bleiben glomeruläre Filtrationsrate und renaler Plasmafluss stabil.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Der Wirkstoff Piretanid der *Arelix mite 3 mg Tabletten* und *Arelix 6 mg Tabletten* wird nach oraler Gabe schnell resorbiert. Die maximale Serumkonzentration von Piretanid ist etwa 1 Stunde nach Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Piretanid aus *Arelix mite 3 mg Tabletten* und *Arelix 6 mg Tabletten* beträgt 80–90%. Es treten nur geringe inter- und intraindividuelle Schwankungen auf.

Der Wirkstoff Piretanid der *Arelix RR 6 mg Retardkapseln* wird verzögert resorbiert. Die maximale Serumkonzentration von Piretanid ist etwa 2 Stunden nach Einnahme

erreicht. Die relative Bioverfügbarkeit von Piretanid aus *Arelix RR 6 mg Retardkapseln* beträgt im Vergleich zu den Tabletten 85–90%, wenn man die Wiederfindung von unverändertem Piretanid im Urin zugrunde legt.

Verteilung

Die Serumproteinbindung von Piretanid beträgt etwa 90%.

Biotransformation

Es werden wenige hydroxylierte Metaboliten als Konjugate in Urin und Faeces gefunden, Hauptmetabolit ist dabei ein Gamma-Aminobutanolderivat von Piretanid.

Elimination

Piretanid wird überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren; bei Patienten mit normaler Nierenfunktion werden 40 bis 70% einer gegebenen Dosis im Urin gefunden. Die renale Ausscheidung geschieht in erster Linie über eine Sekretion in den proximalen Tubulus.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Piretanid etwa 1 bis 1,7 Stunden, bei Patienten mit Niereninsuffizienz bis zu 9 Stunden. Weder bei nierengesunden noch bei niereninsuffizienten Patienten wurde eine Kumulation beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur SicherheitAkute und chronische Toxizität

Die akute orale Toxizität war bei den getesteten Tierarten gering.

Aus den Ergebnissen der chronischen Tierversuche an Ratte, Hund und Affe geht hervor, dass Piretanid eine große therapeutische Breite besitzt.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Keine der an Mäusen und Ratten durchgeführten Untersuchungen zeigte einen Hinweis auf eine etwaige Kanzerogenität von Piretanid. Mutagenitätsuntersuchungen in mehreren Systemen verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden an Mäusen, Ratten und Kaninchen bei oraler und intravenöser Verabreichung von Piretanid durchgeführt. In diesen Untersuchungen ergab sich kein Anhalt für eine Beeinflussung der Fertilität oder der Gravidität, der fetalen und postnatalen Entwicklung der Feten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Arelix mite 3 mg Tabletten/Arelix 6 mg Tabletten

Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid.

Arelix RR 6 mg Retardkapseln

Algeldrat, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Erythrosin (E 127), Gelatine, Indigocarmin (E 132), Maisstärke, Povidon K 25, Sucrose, Schellack, Stearinsäure, Titan-dioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Alle Darreichungsformen von Arelix sind 3 Jahre haltbar.

Nach Anbruch der Schüttpackung sind die Tabletten bzw. Hartkapseln, retardiert, 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arelix mite 3 mg Tabletten/Arelix 6 mg Tabletten

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Arelix RR 6 mg Retardkapseln

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Arelix mite 3 mg Tabletten

Blisterpackung
Packungen mit 20, 50, 100, 300, 400 Tabletten.

Braune Weithalsglasflasche (Schüttpackung)
Packungen mit 500 Tabletten.

Arelix 6 mg Tabletten

Blisterpackung
Packungen mit 20, 50, 100, 400 Tabletten.

Beutel aus Polyethylen in einer Dose (Schüttpackung)
Packungen mit 500 Tabletten.

Arelix RR 6 mg Retardkapseln

Blisterpackung
Packungen mit 20, 50, 100, 300, 400 Hartkapseln, retardiert.

Beutel aus Polyethylen in einer Dose (Schüttpackung)
Packungen mit 500 Hartkapseln, retardiert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Arelix mite 3 mg Tabletten: 1646.01.00
Arelix 6 mg Tabletten: 1646.00.00
Arelix RR 6 mg Retardkapseln: 1646.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Arelix mite 3 mg Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung:
15.09.1981
Datum der letzten Verlängerung:
06.07.2009

Arelix 6 mg Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:
15.09.1981
Datum der letzten Verlängerung:
06.07.2009

Arelix RR 6 mg Retardkapseln

Datum der Erteilung der Zulassung:
22.06.1983
Datum der letzten Verlängerung:
06.07.2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt