

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält
80 mg Propranololhydrochlorid,
25 mg Triamteren,
12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, gelbe Filmtablette mit einer einseitigen Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie aller Schweregrade. Das Kombinationsarzneimittel *Propra. comp.-ratiopharm[®]* wird empfohlen, wenn der Blutdruck mit einer der Einzelkomponenten alleine nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist individuell einzustellen.

Die empfohlene Dosierung ist 2-mal täglich eine Tablette. Die Tabletten werden morgens und am späten Nachmittag eingenommen.

Bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen sollte die Dosis verringert werden.

Art und Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen, *Propra. comp.-ratiopharm[®]* unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach dem Essen einzunehmen.

Zur Überwachung der Therapie empfiehlt sich generell eine Pulskontrolle: Der Puls sollte in Ruhe nicht unter 45 Schläge pro Minute abfallen. Besteht neben dem Hochdruck eine Erkrankung der Herzkranzgefäße, sollte *Propra. comp.-ratiopharm[®]* wegen der möglichen Gefahr einer akuten Verschlechterung der Angina pectoris nicht plötzlich abgesetzt werden.

Die Behandlung mit *Propra. comp.-ratiopharm[®]* ist in der Regel eine Langzeittherapie. Eine Unterbrechung oder Änderung der Therapie darf nur auf ärztliche Anordnung hin erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Betarezeptorenblocker, sowie gegen Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- manifeste Herzinsuffizienz
- Schock
- AV-Block II. oder III. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialer Block
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn)
- Hypotonie

- Azidose
- bronchiale Hyperreagibilität
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter Harnproduktion; Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- Anurie
- Praecoma und Coma hepaticum
- Hyperkaliämie
- therapieresistente Hypokaliämie
- Hyperkalzämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie
- Schwangerschaft
- Stillzeit

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit *Propra. comp.-ratiopharm*® behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin). Verapamil i.v. erst 48 Stunden nach dem Absetzen von *Propra. comp.-ratiopharm*® verabreichen.

Da keine Erfahrungen mit der Anwendung bei Kindern vorliegen, darf *Propra. comp.-ratiopharm*® bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei

- AV-Block I. Grades
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- längerem strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarktumor); *Propra. comp.-ratiopharm*® erst nach vorheriger Alpha-Blockade verabreichen
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Niereninsuffizienz bei einem Serum-Kreatinin zwischen 1,5 mg/100 ml und 1,8 mg/100 ml bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance [30-60 ml/min])

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem 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).

Schwere anaphylaktische Reaktionen

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

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transients 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 Arzneimiteleinahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss möglicherweise in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin zählt zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelverschlussglaukom zu entwickeln.

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 *Propra. comp.-ratiopharm[®]* 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.

Notwendige Überwachungsmaßnahmen

Die Serum-Kaliumkonzentration muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wegen Hyperkaliämiegefahr besonders überwacht werden (Kreatinin-Clearance zwischen 30-60 ml/min und/oder Serumkreatinin zwischen 1,5 und 1,8 mg/100 ml). Dasselbe gilt für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Diabetes mellitus.

Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. bei Leberzirrhose bei chronischem Alkoholabusus) sollte auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Triamteren (als schwacher Folsäureantagonist) unter diesen Bedingungen das Entstehen einer Megaloblastose begünstigen kann. Gegebenenfalls kann die Therapie unter Gabe von Folsäure fortgeführt werden.

Bei langfristiger Anwendung von Hydrochlorothiazid sollen initial häufige Kaliumkontrollen durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf sind die harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen und das Kreatinin zu kontrollieren.

Besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Herzglykosid-, Glucocorticoid- oder Laxanzientherapie sowie bei geriatrischen Patienten sind Kalium, Kreatinin bzw. Glucose im Plasma häufiger zu kontrollieren.

Einer engmaschigen Überwachung der Elektrolyte und des Kreatinins bedürfen auch Patienten mit primär verändertem Elektrolyt- und Wasserhaushalt.

Während der Therapie mit hydrochlorothiazidhaltigen Präparaten sollte auf ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.

Da unter der Therapie mit anderen Betarezeptorenblockern schwere Leberschäden beobachtet wurden, sollten die Leberwerte regelmäßig überprüft werden.

Besondere Patientengruppen

Koronare Herzkrankheit

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollte das Absetzen der Therapie ausschleichend erfolgen, um eine Verschlechterung des Krankheitsbildes zu vermeiden.

Nierenfunktionsstörungen

In der Literatur sind Einzelfälle beschrieben, in denen es bei niereninsuffizienten Patienten zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion unter Propranolol gekommen ist.

Leberfunktionsstörungen

Bei leberinsuffizienten Patienten kommt es, in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leberfunktionseinschränkung, zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit von Propranolol.

Psoriasis

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Betarezeptorenblockern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

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 *Propra. comp.-ratiopharm[®]* unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Labortests

Propra. comp.-ratiopharm[®] muss vor Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens drei Tage vor Durchführung eines Glukosetoleranztests abgesetzt werden.

Doping

Die Anwendung von Propra. comp.-ratiopharm[®] kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Propra. comp.-ratiopharm[®] als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung von Propra. comp.-ratiopharm[®] kann durch Diuretika, Antihypertensiva, Betarezeptorenblocker, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Narkotika, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Cimetidin und Alkohol verstärkt werden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Propra. comp.-ratiopharm[®] und Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika, da es infolge der additiven Wirkung auf den Sinus- und AV-Knoten zu verstärktem Blutdruckabfall (Hypotension), stark verminderter Herzfrequenz (Bradykardie) oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Während der Behandlung mit Propra. comp.-ratiopharm[®] sollte die intravenöse Verabreichung unterbleiben (Ausnahme: Intensivmedizin). Verapamil darf erst 48 Stunden nach Absetzen von Propra. comp.-ratiopharm[®] intravenös verabreicht werden.

Unter Behandlung mit Propra. comp.-ratiopharm[®] und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen der Propranolol-Komponente in Propra. comp.-ratiopharm[®] und Narkotika bzw. Antiarrhythmika können sich addieren.

Die negativ chronotrope und dromotrope Wirkung von Propranolol können bei gleichzeitiger Anwendung von Reserpin, Alpha-Methyldopa, Guanfacin, Herzglykosiden und/oder Clonidin verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Propra. comp.-ratiopharm[®] und Adrenalin, Noradrenalin oder MAO-Hemmstoffen sowie nach abrupter Beendigung einer Clonidin-Gabe kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin soll erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Propra. comp.-ratiopharm[®] beendet wurde. Die Behandlung mit Propra. comp.-ratiopharm[®] soll erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin begonnen werden.

Bei Behandlung mit Propra. comp.-ratiopharm[®] und zusätzlicher Gabe von ACE-Hemmern sind ein stark überschießender Blutdruckabfall sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglich; eine Diuretikabehandlung sollte daher 2-3 Tage vor Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Salicylsäurederivate und nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Diclofenac) vermindern die antihypertensive und diuretische Wirkung von Propra. comp.-ratiopharm[®]. Bei Patienten, die unter Behandlung mit Propra. comp.-ratiopharm[®] eine Hypovolämie entwickeln, kann es zu akutem Nierenversagen kommen.

Hochdosiertes Salicylat in Kombination mit Propra. comp.-ratiopharm[®] kann die toxische ZNS-Wirkung des Salicylats verstärken.

Bei zusätzlicher Gabe von Indometacin, ACE-Hemmern, anderen kaliumsparenden Arzneimitteln oder Kaliumsalzen erhöht sich die Gefahr des Auftretens einer Hyperkaliämie.

Durch die unterschiedliche Wirkung der Einzelsubstanzen kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika sowohl verstärkt (Propranolol) als auch vermindert (Hydrochlorothiazid) werden. Die Zeichen einer Hypoglykämie, besonders der schnelle Puls (Tachykardie), können maskiert oder abgemildert werden; daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Behandlung mit Propra. comp.-ratiopharm[®] entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

Bei Diuretika-induzierter Hypokaliämie kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalis oder Catecholaminen zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Propra. comp.-ratiopharm[®] und kaliuretischen Diuretika, Corticosteroiden, Laxanzien (chron. Abusus), Amphotericin B, Carbenoxolon, Penicillin G, ACTH sowie Salicylaten kann es zu verstärkten Kaliumverlusten kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarktoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Bei gleichzeitiger Lithium-Therapie wird die kardio- und neurotoxische Wirkung aufgrund einer verminderten Ausscheidung des Lithiums verstärkt.

Infolge der additiven negativ-inotropen Wirkung von Anästhetika und Propranolol und der Verstärkung des muskelrelaxierenden Effektes von Curare-ähnlichen Arzneimitteln durch Thiazide sollte der Anästhesist über die Behandlung mit *Propra. comp.-ratiopharm[®]* informiert werden.

Die Wirksamkeit von serumharnsäuresenkenden Medikamenten, Noradrenalin und Adrenalin kann abgeschwächt werden.

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch Colestipol und Cholestyramin vermindert.

Gleichzeitige Gabe von *Propra. comp.-ratiopharm[®]* und Chininid führt zu einer Verminderung der Chinidinausscheidung.

Die Wirkung von Propranolol kann durch Cimetidin-haltige Arzneimittel verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen den Hydrochlorothiazid-Anteil von *Propra. comp.-ratiopharm[®]* beschrieben worden.

Aus pharmakokinetischen Studien geht hervor, dass es zwischen Propranolol und Chinidin bzw. Propafenon, Rifampicin, Theophyllin, Warfarin, Thioridazin sowie Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp wie Nifedipin, Nisoldipin, Nicardipin, Isradipin und Lacidipin zu Wechselwirkungen kommen kann, da Leberenzymssysteme, die Propranolol und diese Wirkstoffe metabolisieren, beeinflusst werden können.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von *Propra. comp.-ratiopharm[®]* in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

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

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

Ausreichende Studien zur Anwendung von Propranololhydrochlorid bei schwangeren Frauen liegen nicht vor.

Propranolol passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut wirksame Konzentrationen.

Triamteren ist plazentagängig. Hinweise für eine teratogene Wirkung liegen jedoch nicht vor.

Stillzeit

Propranolol akkumuliert in der Muttermilch und erreicht dort wirksame Konzentrationen. Hydrochlorothiazid und Triamteren treten in die Muttermilch über. Hydrochlorothiazid hemmt die Laktation. Daher dürfen stillende Mütter nicht mit *Propra. comp.-ratiopharm[®]* behandelt werden bzw. sollten abstillen.

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

Die Therapie mit *Propra. comp.-ratiopharm[®]* bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Propra. comp.-ratiopharm® werden nachfolgend nach System-Organ-Klassen (MedDRA) zusammengefasst und nach Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

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 nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems¹

Sehr häufig: Dosis- und altersabhängige Wasser- und Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie, damit verbunden Allgemeinsymptome wie Mundtrockenheit, Durst, Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen.

Häufig: Erhöhung der harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen (Azotämie), Ausbildung von Harnsteinen, metabolische Azidose.

Gelegentlich: Konvulsionen, Verwirrheitszustände, Kreislaufkollaps, akutes Nierenversagen, Thrombosen und Embolien (infolge zu starker Dehydratation und Hypovolämie), Thrombozytopenie, Purpura.

Sehr selten: Megaloblastäre, aplastische und hämolytische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose.

Nicht bekannt: Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Hauterscheinungen wie Pruritus, Hautrötung, Hautausschlag, Urtikaria, kutaner Lupus erythematodes.

Gelegentlich: Chronische Photosensibilität, Arzneimittelfieber, Vaskulitis, Ikterus.

Sehr selten: Anaphylaktoide Reaktionen, Verschlimmerung eines akuten Nierenversagens sowie abakterielle interstitielle Nephritiden mit konsekutivem akutem Nierenversagen, plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik, Verstärkung allergischer Reaktionen, die auf übliche Adrenalindosen nicht ansprechen (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperglykämie und Glukosurie, und zwar sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus bzw. mit Kaliummangel.
Erhöhung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel im Serum.
Eine in der Regel asymptomatische Hyperurikämie, die jedoch bei prädisponierten Patienten Gichtanfälle auslösen kann.
Ein latenter oder manifester Diabetes oder eine latente oder manifeste Gicht kann sich bei Dauerbehandlung verschlechtern.²

Häufig: Haarausfall, Hyperamylasämien, Pankreatitiden, akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis.

Gelegentlich: Auftreten einer nicht bekannten Zuckerkrankheit oder Verschlechterung einer bereits bestehenden (Zeichen des absinkenden Blutzuckers [z. B. schnelle Herzschlagfolge] können verschleiert werden).

Nicht bekannt: Verminderung des HDL-Cholesterins im Blut.

Hypoglykämische Zustände nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung.

Bei Patienten mit Hyperthyreose können die klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (Tachykardie und Tremor) maskiert sein.

Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe (bei chronischer Diuretika-Einnahme).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien und Kältegefühl an den Gliedmaßen, Muskelverspannungen, Herzklopfen, Nervosität.

Gelegentlich: Schlafstörungen

Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

Selten: Depressive Verstimmungen, Albträume, Halluzinationen, ein der Myasthenia gravis ähnliches Krankheitsbild.

Sehr selten: Verstärkung einer bestehenden Myasthenia gravis.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Einschränkung des Tränenflusses (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Konjunktivitis.

Sehr selten: Sehstörungen, Keratokonjunktivitis.

Nicht bekannt: Aderhauterguss, akute Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Verstärkung einer Herzinsuffizienz, Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen, unerwünschter Blutdruckabfall.

Sehr selten: Verstärkung von Angina-pectoris-Anfällen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Synkope

Sehr selten: Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen (z. B. Claudicatio intermittens, Raynaud'sche Krankheit).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Obstruktive Ventilationsstörungen, akute (interstitielle) Lungenentzündung.

Sehr selten: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall).

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Völlegefühl.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Allergische Hautreaktionen (siehe auch „Erkrankungen des Immunsystems“), Schwitzen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe)

Sehr selten: Erkrankung der Gelenke mit Befall eines oder mehrerer Gelenke (bei Langzeitanwendung).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Entstehen von Nierensteinen³.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Libido- und Potenzstörungen

Untersuchungen

Sehr selten: Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum.

¹ Propra. comp.-ratiopharm[®] enthält die Wirkstoffe Propranolol, Hydrochlorothiazid und das kaliumsparende Triamteren. Die Kombination von Hydrochlorothiazid und Triamteren reduziert die Gefahr des Auftretens von hoher oder zu niedriger Kaliumspiegel im Blut, zu hoher Magnesiumspiegel im Urin sowie einer gesteigerten Digitalisglykosidempfindlichkeit und von Herzrhythmusstörungen. Anzeichen eines Kaliummangels sind Übelkeit, Erbrechen, Teilnahmslosigkeit, Erschlaffung der Muskulatur, Verstopfung bis hin zur Darmlähmung und EKG-Veränderungen.

Zu hohe Magnesiumspiegel im Urin äußern sich nur selten in einem Magnesiummangel, da Magnesium aus dem Knochen freigesetzt wird.

² Es empfiehlt sich daher, bei längerfristiger Anwendung die Blutzucker- und Harnsäurewerte sowie die Serumelektrolyte (vor allem Kalium wegen der Möglichkeit des Auftretens einer Hypo- bzw. Hyperkalämie) zu kontrollieren.

³ Bei den meisten Patienten fanden sich jedoch Hinweise auf früher schon aufgetretene Oxalat- oder Uratsteine, die nicht im Zusammenhang mit einer Einnahme von Propra. comp.-ratiopharm[®] standen.

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 Abschnitte 4.4 und 5.1).

Besondere Hinweise

Arzneimittel, die Betarezeptorenblocker enthalten (z. B. Propra. comp.-ratiopharm[®]), können in Einzelfällen eine Psoriasis vulgaris auslösen, die Symptome dieser Krankheit verschlechtern oder zu psoriasiformen Hautausschlägen führen.

Bei Einnahme auf nüchternen Magen können Übelkeit und Erbrechen, evtl. auch Diarrhö auftreten. Diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel vermeiden, wenn *Propra. comp.-ratiopharm[®]* nach dem Essen eingenommen wird.

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

Zeichen einer Überdosierung der Betablocker-Komponente sind Bradykardie und Hypotonie; eine vorbestehende Herzinsuffizienz kann dekompensieren, bei Asthmatikern ist eine Erhöhung des Atemwegwiderstandes möglich.

Bei ersten Anzeichen einer Überdosierung der Diuretika-Komponenten (Blutdruckabfall, Schwäche, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Parästhesien, Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit, EKG-Veränderungen im Sinne von Hyper- oder Hypokaliämie) ist die Therapie mit *Propra. comp.-ratiopharm[®]* abzusetzen.

Eine Therapie mit *Propra. comp.-ratiopharm[®]* sollte abgebrochen werden bei einem Kreatininspiegel über 1,8 mg/100 ml bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, einer therapieresistenten Entgleisung des Elektrolythaushaltes, orthostatischen Beschwerden, Überempfindlichkeitsreaktionen, starken gastrointestinalen Beschwerden, zentralnervösen Störungen, Pankreatitis, Blutbildveränderungen, akuter Cholecystitis, Vaskulitis und Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit.

Bei Anzeichen einer Azidose ist es ausreichend, die Therapie auf ein alkalisierendes Diuretikum (Schleifendiuretikum vom Furosemidtyp) umzustellen. Notfalls kann durch isotone Bicarbonatinfusion die akute Entgleisung rasch kompensiert werden.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Magenentleerung, Gabe von Aktivkohle, Elektrolytausgleich und Flüssigkeitszufuhr zur Verhinderung einer Triamterenauskristallisation in der Niere.

Als Antidot gegen die Betablocker-Komponente können folgende Substanzen allein oder nacheinander verabreicht werden:

- Atropin i.v. 0,5 – 2 mg als Bolus
- Glucagon i.v. initial 1 – 5 (10) mg, anschließend 2-2,5 mg/h als Dauerinfusion wird zunehmend bei vorwiegend kardialen Symptomen empfohlen
- Sympathomimetika in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Adrenalin

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bronchospasmen können in der Regel durch Beta-2-Sympathomimetika wie Salbutamol zum Inhalieren (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) behoben werden. Zur Aufhebung der durch Propranolol herbeigeführten Betablockade können hohe Dosen erforderlich sein, die entsprechend ihrer Wirkung titriert werden sollten. Auch Aminophyllin i.v., Ipratropiumbromid als Inhalationsnebel oder Glucagon (1-2 mg i.v.) können gegeben werden. In schweren Fällen können Sauerstoffbehandlung oder künstliche Beatmung erforderlich sein.

Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Ein spezifisches Antidot gegen die Diuretika-Komponenten ist nicht bekannt:

- bei Hypotonie/Hypovolämie: Volumensubstitution, Dopamin
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie; bei allergischem Schockgeschehen sind zusätzlich Glucocorticoidgaben angezeigt
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution bzw. bei gleichzeitiger metabolischer Azidose Substitution mit Kaliumhydrogencarbonat
- bei Hyperkaliämie: weitere Kaliumzufuhr unterbinden; Glucose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat); Ionenaustauscher oral oder rektal; Hämo- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz
- bei Azidose: Hydrogencarbonatlösung-Infusion
- bei allergischen Reaktionen: je nach Art und Ausprägung kann eine Volumensubstitution mit Glucocorticoidgabe notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-**Adrenorezeptorantagonisten**, nichtselektiv, Thiazide und andere Diuretika

ATC-Code: C07DA25

Propranolol

Propranolol ist ein lipophiler Betarezeptorenblocker mit etwa gleichstarker Hemmwirkung auf Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren. Propranolol wirkt membranstabilisierend ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA), senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikustonus die Frequenz und Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität und kann durch Hemmung von Beta-2-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Triamteren

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Triamteren reduziert am spätdistalen Teil des Tubulus den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoffionen, so dass eine verstärkte Natriuresis erfolgt; die renale Ausscheidung von Kalium wird verringert. Es kommt zur Ausscheidung eines alkalischen Harns und zu einer geringgradigen metabolischen Azidose.

Durch vermehrte Wasser- und Natriumelimination wirkt Triamteren schwach antiödematös. Die blutdrucksenkende Wirkung von Triamteren beruht vermutlich initial auf einer Verminderung des Extrazellulärvolumens und später auf einer Senkung der Natrium-Konzentration in den Gefäßwänden. Die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur für sympathische Erregung ist vermindert.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazid. Thiazide wirken (wie auch Triamteren) direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Calcium vermindert ausgeschieden.

Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Bicarbonatausscheidung, und die Chloridausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln. Wie andere organische Säuren wird Hydrochlorothiazid aktiv im proximalen Tubulus sezerniert.

Durch metabolische Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Als Mechanismus der antihypertensiven Wirkung werden ein veränderter Natriumgehalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin und Angiotensin II diskutiert.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

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

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 (≥ 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

Propranolol

Propranolol wird zu mehr als 90 % aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und beim ersten Durchgang durch die Leber zu etwa 70 % metabolisiert, so dass seine absolute Bioverfügbarkeit bei ca. 30 % liegt. Das Ausmaß des First-pass-Effektes weist eine hohe individuelle Variabilität auf, so dass die Plasmaspiegel im Verhältnis von 1 : 20 schwanken können. Nach chronischer Gabe wird Propranolol nahezu vollständig metabolisiert, wobei bis zu 18 verschiedene Metaboliten identifiziert werden konnten. Das 4-Hydroxy-Derivat besitzt eine schwache betasympatholytische Wirkung. Das Verteilungsvolumen von Propranolol beträgt 3,6 l/kg, die Plasmaeiweißbindung 93 %.

Die Elimination von Propranolol erfolgt - bezogen auf die oral applizierte Form - zu mehr als 90 % in Form der Metaboliten und zu weniger als 1 % in Form von unveränderter Substanz. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3 bis 4 Stunden. Die Gesamtkörper-Clearance liegt mit 1.000 ml/min in der Größenordnung des Blutflusses durch die Leber. Dies deutet auf die vorwiegend hepatische Elimination hin.

Bei Lebererkrankung ist infolge einer geringeren Metabolisierungskapazität der Leberenzyme sowie einer Abnahme der Leberdurchblutung mit einer höheren systemischen Bioverfügbarkeit, einer Zunahme des Verteilungsvolumens und der Plasmahalbwertszeiten sowie einer Abnahme der Gesamtkörper-Clearance zu rechnen. Demnach muss in diesem Fall die Dosis reduziert werden.

Triamteren

Nach oraler Gabe wird Triamteren schnell enteral resorbiert. Die Zeit bis zum Erreichen der höchsten Plasmakonzentration beträgt 1,5-3 h. Es erfolgt eine weitgehend vollständige Metabolisierung zu zwei aktiven Metaboliten, wobei primär am aromatischen Kern in p-Stellung hydroxyliert wird. Es entsteht p-Hydroxytriamteren. Daraus erfolgt fast vollständig in einem 2. Schritt die Bildung des Hauptmetaboliten p-Hydroxytriamterensulfatester, der bereits wenige Minuten nach oraler Applikation im Plasma von Probanden nachgewiesen werden kann, und zwar in 10-fach höherer Konzentration als natives Triamteren.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4-7 Stunden. Die Elimination von Triamteren und seinen Metaboliten erfolgt renal durch Filtration und tubuläre Ausscheidung; biliäre Ausscheidung findet nur in geringem Umfang statt. Die Bioverfügbarkeit von Triamteren liegt zwischen 30 und 70 %, die Eiweißbindung zwischen 43 und 53 %.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60-75 % resorbiert. Nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. werden Plasmaspitzenkonzentrationen von 142 ng/ml nach 2-5 Stunden erreicht, nach 50 mg Hydrochlorothiazid p.o. 260 ng/ml nach 2-4 Stunden. Hydrochlorothiazid wird zu 65 % an Plasmaeiweiß gebunden.

Die veränderte Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3-6 Stunden und hält 6-12 Stunden an. Bei antihypertensiver Anwendung tritt eine Wirkung erst nach 3-4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (> 95 %). Nach oraler Einzeldosis werden 50-70 % der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6-8 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz tritt eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der Halbwertszeit ein. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltraten (< 10 ml/min GFR) konnten nur noch 10 % der verabreichten Dosis im Urin nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen weisen auf kompensatorische extrarenale Eliminationswege hin (Galle).

Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid; Untersuchungen zur Kinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Propranololhydrochlorid/Triamteren/Hydrochlorothiazid

Akute Toxizität (LD₅₀)

Spezies	oral
Maus	910 mg/kg
Ratte	1.310 mg/kg
Hund	790 mg/kg

Die Prüfung an männlichen und weiblichen Tieren ergab für den Hund keinen Unterschied, bei weiblichen Ratten und Mäusen lag der LD₅₀-Wert geringfügig höher.

Chronische Toxizität

Die Prüfung der chronischen Toxizität erstreckte sich über 3 Monate und wurde an der Ratte und am Hund durchgeführt. Dabei ergaben sich selbst bei Verabreichung letaler Dosen keine substanzspezifischen organischen Veränderungen. Einzig eine Erhöhung des Harnsäurespiegels wurde beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Die Prüfung an Ratten und Kaninchen zeigte, dass Propranololhydrochlorid/Triamteren/Hydrochlorothiazid keine teratogene Wirkung besitzt.

Triamteren

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Triamteren wurde bei Ratten und Mäusen untersucht. Nach oraler Gabe betrug die LD₅₀ bei der Maus 285 mg/kg KG. Bei i.v. Verabreichung an Mäusen wurden LD₅₀-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 LD₅₀-Wert von 40 mg/kg KG ermittelt.

Reproduktionstoxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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.

Hydrochlorothiazid

Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Die LD₅₀-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.

Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Zur teratogenen Wirkung beim Menschen siehe Abschnitt 4.6.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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 Potenzial von Hydrochlorothiazid.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Cellulosepulver
Copovidon
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Kolloidales Siliciumdioxid
Chinolingelb (E 104)
Titandioxid (E 171)
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.)
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterverpackungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3995.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. November 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig