



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

pertenso® N 2,5 mg/25 mg/60 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält:
2,5 mg Bendroflumethiazid
25 mg Hydralazinhydrochlorid
60 mg Propranololhydrochlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (orangefarbenes Oberteil und gelbes Unterteil) mit weißem bis cremefarbenem Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwerste Hypertonieformen, wenn eine vorausgegangene Therapie mit den Einzelsubstanzen nicht zu einer ausreichenden Blutdruckeinstellung geführt hat

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Höhe der Tagesdosis und die Verteilung der Hartkapseln über den Tag bestimmt der Arzt. Soweit nichts anderes verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:
2mal täglich 1 Hartkapsel *Pertenso N*.

Art der Anwendung

Die Hartkapseln sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Zur Überwachung der Therapie empfiehlt sich generell Pulskontrolle: Der Puls sollte in Ruhe nicht unter 50 Schläge/min abfallen.

Wird die Behandlung mit *Pertenso N* nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt, soll sie nicht abrupt, sondern grundsätzlich ausschleichend beendet werden. Die Behandlung mit *Pertenso N* ist in der Regel eine Langzeittherapie. Eine Unterbrechung oder Änderung darf nur auf ärztliche Anordnung hin erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Pertenso N ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Beta-Rezeptorenblocker, Dihydralazin sowie andere Thiazide oder Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- manifester Herzinsuffizienz
- frischem Myokardinfarkt
- AV-Block II. oder III. Grades
- Bradykardie (Ruhepuls vor Behandlungsbeginn unter 50 Schlägen pro Minute)
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialem Block
- Hypotonie
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (ausgenommen MAO-B-Hemmstoffe)
- idiopathisch und medikamentös induziertem Lupus-erythematoses
- Aortenaneurysma

- Herzklappenstenosen
- hypertropher Kardiomyopathie
- isolierter Rechtsherzinsuffizienz infolge pulmonaler Hypertonie
- akuter Glomerulonephritis
- Hypovolämie
- Hyperkalzämie
- Gicht
- Schock
- maligner Hypertonie
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale)
- schwerer Lebererkrankungen (Coma hepaticum)
- schwerer Nierenerkrankungen (Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml, Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min)
- schwerer Durchblutungsstörungen des Gehirns, der Herzkranzgefäße und der peripheren Gefäße (Arme, Beine)
- therapieresistenter Hypokaliämie, Hyponatriämie, metabolischer Azidose

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit *Pertenso N* behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten
- Hypoglykämieeigung z. B. bei längerem Fasten und schwerer körperlicher Belastung
- Phäochromozytom: *Pertenso N* erst nach vorheriger Alphablockade verabreichen
- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.8)
- Hypotonie

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

Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgesichte und bei Patienten mit Desensibilisierungstherapie (Vorsicht: überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

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

Besondere Vorsicht ist bei Langsam-Acetylierern geboten, die den Wirkstoff Hydralazin langsam abbauen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Pertenso N* nicht einnehmen.

Die Anwendung von *Pertenso N* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von *Pertenso N* kann zu Wechselwirkungen mit folgenden Mitteln führen:

Siehe Tabelle

Aus pharmakokinetischen Studien geht hervor, dass es zwischen Propranololhydrochlorid und Chinidin bzw. Propafenon, Rifampicin, Theophyllin, Warfarin, Thioridazin sowie Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp wie Nifedipin, Nisoldipin, Nifedipin, Isradipin und Lacidipin zu Wechselwirkungen kommen kann, da Leberenzymssysteme, die Propranololhydrochlorid und diese Wirkstoffe metabolisieren, beeinflusst werden können. Die Konzentrationen von Propranololhydrochlorid und diesen Wirkstoffen im Blut können verändert werden, so dass gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe auch Wechselwirkungen mit Calciumantagonisten vom Nifedipintyp).

Arzneimittel	Wechselwirkung
Wirkungsverstärkung	
Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, gefäßerweiternde Mittel, Alkohol, Diuretika, Nitroglycerin	Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung
Blutdrucksenkende Mittel	Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung, Bradykardie (cave ACE-Hemmer)
Calciumantagonisten vom Typ Verapamil, Diltiazem, Antiarrhythmika (wie z. B. Disopyramid)	Hypotonie, Rhythmusstörungen z. B. Bradykardie (deshalb sollte während der Behandlung mit <i>Pertenso N</i> die i. v. Verabreichung von Calciumantagonisten und Antiarrhythmika unterbleiben)
Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ	Verstärkte Blutdrucksenkung, gelegentlich Ausbildung einer Herzinsuffizienz
Chinidin	Verminderte Chinidinausscheidung
Cimetidin	Wirkungsverstärkung durch Erhöhung des Plasmapropranololspiegels

Fortsetzung Tabelle auf Seite 2

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel	Wechselwirkung
Wirkungsverstärkung	
Diazoxid	Überwachung des Patienten wegen der Möglichkeit eines bedrohlichen Blutdruckabfalles erforderlich, Anstieg von Blutzucker und Harnsäure
Glucocorticoide, Laxativa	Vermehrte Kaliumausscheidung
Herzglykoside	Glykosidwirkung bei Kaliummangel verstärkt. Es kann zu Rhythmusstörungen kommen
Lithium	Die kardio- und neurotoxische Wirkung von Lithium in höherer Dosierung kann durch Saluretika wie Bendroflumethiazid verstärkt werden.
Narkotika	Da die Herzleistung während einer Narkose beeinträchtigt werden kann, sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Pertenso N informiert werden.
Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien	Verstärkung der muskelrelaxierenden Wirkung
Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin und Guanfacin	Verstärkter Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz, zu Clonidin siehe unten
Katecholamine	Vasokonstriktion und damit Blutdruckanstieg vermindert
Colestyramin	Verminderte Absorption von Thiaziden
Salicylate, nichtsteroidale Antiphlogistika	Abschwächung der antihypertensiven und diuretischen Wirkung. Die toxische Wirkung hoher Dosen von Salizylaten auf das ZNS kann verstärkt werden.
Urikosurika	Verminderung der harnsäuresenkenden Wirkung
Andere Wechselwirkungen	
Insulin, orale Antidiabetika	Verstärkung einer Hypoglykämie (unter Propanolol), hyperglykämische Wirkung (unter Bendroflumethiazid). Die Symptome einer Hypoglykämie (besonders die Tachykardie) sind maskiert oder abgemildert. Bei Patienten ohne Kohlenhydratstoffwechselstörungen wurden bisher keine signifikanten Veränderungen des Blut-Glukosespiegels beobachtet. Bei Diabetikern kann jedoch in Einzelfällen eine Anpassung der Diät und/oder der Dosis von Antidiabetika notwendig sein.
Monoaminoxidase-Hemmer	Der Blutzucker kann abfallen, krisenhafter Blutdruckanstieg, aber auch Blutdruckabfall sind möglich.
Clonidin	Bei gleichzeitiger Behandlung mit Pertenso N – entsprechend anderen betablockerhaltigen Kombinationen – und Clonidin darf dieses erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor Pertenso N nicht mehr verabreicht wurde. Man vermeidet damit eine vorübergehende überschießende Sympathikuswirkung (wichtig besonders für Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Herzinfarkt).
Kokain	Vorsicht ist geboten bei der Gabe von Propanolol und bekanntem Kokainabusus. Es liegen Hinweise aus der Literatur vor, dass die gleichzeitige Gabe von Propanolol bei Kokainintoxikation zu akutem Myocardsyndrom führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Pertenso N darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann besonders bei Behandlungsbeginn die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum

Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn 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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich:
Rhinitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:
aplastische Anämie
Gelegentlich:
Thrombozytopenie oder Purpura

Selten:
Anämie, Leukopenie

Sehr selten:
Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:
anaphylaktische Reaktionen (z. B. Exantheme, Urtikaria, Pruritus)

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hyperkalzämie, Flüssigkeitsverluste aufgrund gesteigerter Diurese, metabolische Alkalose

Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Anstrengung kann es zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer entstehenden Hypoglykämie (z. B. Schwitzen, Unruhe, Tachykardie, Tremor) können verschleiert werden.

Bei disponierten Patienten können Gichtanfälle ausgelöst werden.

Es kann zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurde eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyceride im Plasma beobachtet.

In seltenen Fällen kann ein latenter Diabetes mellitus in Erscheinung treten oder ein bereits bestehender sich verschlechtern.

Bei älteren Patienten, Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Dialysepatienten, Patienten mit begleitender antidiabetischer Therapie und bei chronisch leberkranken Patienten kann sehr selten eine Hypoglykämie auftreten (siehe Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Nicht bekannt:
Hyperkalzämie, Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:
Schlafstörungen, depressive Verstimmungen/Depression, Alpträume, Halluzinationen, Orientierungsstörung

Gelegentlich:
Psychosen

Selten:
Angstzustände

Erkrankungen des Nervensystems

Erkrankungen peripherer Nerven (periphere Neuropathie)

Häufig:

Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Benommenheit, Verwirrtheit, Nervosität, Parästhesien an den Gliedmaßen

Gelegentlich:

Es kann zu einem der Myasthenia gravis ähnlichen Krankheitsbild kommen.

Sehr selten:

Verstärkung einer bestehenden Myasthenia gravis

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

verminderter Tränenfluss (vor allem beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Konjunktivitis

Seiten:

Keratokonjunktivitis, Sehstörungen, Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit

Herzkrankungen

Häufig:

verstärkter Blutdruckabfall, Bradykardie, Synkope, Palpitationen, Atrioventrikulärer Block, Verstärkung einer Herzmuskelschwäche

Sehr selten:

Bei Patienten mit Angina pectoris ist eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.

Aufgrund des in *Pertenso N* enthaltenen Hydralazins können in Einzelfällen zusätzlich vermehrte Angina pectoris-Anfälle auftreten.

Gefäßerkrankungen

Häufig:

Kältegefühl an den Gliedmaßen

Gelegentlich:

verstärkter Blutdruckabfall mit Orthostase

Seiten:

bei zuvor bestehenden Venenerkrankungen Thrombosen und Embolien, Vasculitis

Sehr selten:

Eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens – vorübergehend zu Behandlungsbeginn – und bei Patienten mit Raynaud'scher Krankheit wurde beobachtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums

Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes kann es bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (z.B. bei asthmoider Bronchitis) zu Atemnot kommen.

Seiten:

akute interstitielle Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Vorübergehend können Magen-Darmbeschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Beschwerden im Bauchraum, Verstopfung (Obstipation), Durchfall) auftreten.

Gelegentlich:

Mundtrockenheit, Hyperamylasämie

Seiten:

Pankreatitis

Sehr selten:

in Einzelfällen paralytischer Ileus

Nicht bekannt:

Sklerosierende Peritonitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Seiten:

bei vorbestehender Cholelithiasis: akute Cholezystitis
Leberfunktionsstörungen, Ikterus

Sehr selten:

in Einzelfällen Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:

Schwitzen, (allergische) Hautreaktionen (z.B. Hautausschläge, Juckreiz), Haarausfall, Hautrötung (Flush)

Gelegentlich:

erhöhte Photosensibilität

Seiten:

photoallergisches Exanthem, Urtikaria

Sehr selten:

Beta-Rezeptorenblocker (z.B. Propranolol) können eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Krankheit verschlechtern oder zu psoriasiformen Hautausschlägen führen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich:

Muskelschwäche, Muskelkrämpfe (z.B. Wadenkrämpfe) und Muskelschmerzen (z.B. Verspannungen)

Sehr selten kann ein reversibles, Lupus erythematoses-ähnliches Syndrom (bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz und „Langsam-Acetylierern“) mit Fieber, bestimmten Hautreaktionen, Muskel- und Gelenksbeschwerden, Konjunktivitis, Glomerulonephritis sowie dem Nachweis von antinukleären Antikörpern auftreten. Beim Auftreten eines LE-ähnlichen Syndroms ist *Pertenso N* sofort abzusetzen.

Sehr selten:

wurde bei Langzeittherapie Arthropathie (Mono- und Polyarthritis) beobachtet.
Rheumaähnliche Gelenkschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Seiten:

akute interstitielle Nephritis

Sehr selten:

Miktionsstörungen
Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde über eine Verschlechterung der Nierenfunktion berichtet. Deshalb sollte während der Therapie mit *Pertenso N* die Nierenfunktion entsprechend überwacht werden.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten:

Libido- und Potenzstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

Müdigkeit

Gelegentlich:

Ödeme

Vereinzelte kommt es zu Fieber.

Untersuchungen

Im Verlauf der Behandlung kann es zu einer Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut, häufig mit einer Verminderung des Serumkalium- und Serumnatriumspiegels kommen. Daher sind unter der Behandlung mit *Pertenso N* regelmäßige Kontrollen der Kaliumwerte im Serum erforderlich, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig Digitalispräparate erhalten.

Es kann zu Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hyperkalzämie und Flüssigkeitsverlusten aufgrund gesteigerter Diurese kommen. Es kann zur metabolischen Azidose kommen.

Vor allem bei Patienten, die zuckerkrank sind oder unter Gicht leiden, müssen regelmäßig die entsprechenden Kontrollen der Stoffwechsellage (Harnsäure, Nüchternblutzucker) erfolgen.

Gelegentlich:

tritt vor allem zu Behandlungsbeginn ein reversibler Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe (Harnstoff, Kreatinin) auf.

Sehr selten:

kann es zu einer Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum kommen.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Beta-Rezeptoren-Blocker (Propranolol)
Bradykardie, Schwindel, Blutdruckabfall, Blässe, Ohnmacht (Adams-Stokes-Anfälle möglich), evtl. Bronchospasmus und Krämpfe, ggf. Herzinsuffizienz, Herzstillstand, Oligurie, Azidose, evtl. auch zentrale Erregung

Diuretikum (Bendroflumethiazid)

Eventuelle gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen; durch vermehrte Urinausscheidung Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes mit möglicher Kalium- bzw. Natriumverarmung und Blutdruckabfall; Exsikkose; Somnolenz; Digitalisüberempfindlichkeit!

Vasodilatator (Hydralazin)

Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle; Blutdruckabfall und Tachykardie (hier antagonisiert durch Propranolol), Herzschmerzen, Dyspnoe; Nasenschleimhautschwellung, Konjunktivitis, Flush, Urtikaria; Flüssigkeitsretention (hier antagonisiert durch Bendroflumethiazid); in schweren Fällen Parästhesien; Tremor, Muskelkrämpfe.

Therapie

Sofort Erbrechen, Kohle (10 g), Plasmaexpander, Magenspülung, Kohleinstillation.

Bei Einnahme einer Überdosis *Pertenso N*, z. B. in suizidaler Absicht, ist primär innerhalb weniger Stunden mit einer ausgeprägten Hypotension, vorwiegend infolge Vasodilatation, zu rechnen, während die reflektorischen Auswirkungen auf das Herz durch den Betablocker weitgehend kompensiert werden dürften.

Darüber hinaus ist eine länger andauernde verstärkte Diurese zu erwarten. Volumensubstitution mit Plasmaexpandern wie Haes 6 %, Elektrolyt-, Natrium-, Kalium- und Wasserhaushalt-Korrekturen.

Im weiteren Verlauf ist damit zu rechnen, dass die klinischen Zeichen der akuten Vasodilatation zugunsten einer stärkeren Betablockerwirkung zurücktreten.

Dabei treten bei entsprechend disponierten Patienten eventuell auf:

Bradykardie, AV-Blockierung: Atropin ½–1 mg oral oder i.v., Wiederholung bei Bedarf

am Bronchialsystem Obstruktion: Theophyllin i.v.

bei Thrombosegefahr: Heparinprophylaxe
Kontrollen der Nieren- und Leberfunktion
Blutbildkontrollen

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, nichtselektiv, und Thiazide ATC-Code: C07BA

Wirkungsmechanismus

Propranolol hemmt kompetitiv katecholamininduzierte Stimuli, die über β_1 - und β_2 -Rezeptoren vermittelt werden.

Durch Senkung von Herzfrequenz und Schlagvolumen und Verlangsamung der Erregungsleitung im AV-Knoten wird die Herzarbeit verringert.

Hydralazin bewirkt eine Vasodilatation fast ausschließlich der arteriellen Strombahn besonders im Bereich der peripheren Widerstandsgefäße. Dadurch kommt es zu einer starken Reduktion des peripheren Widerstandes und zu einer Senkung des Blutdruckes. Der diastolische Druck nimmt hierbei stärker ab.

Bendroflumethiazid greift am aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife und am proximalen Teil des distalen Tubulus an. Die Natrium- und Chlorid-Ionen-Rückresorption wird gehemmt, während die Hydrogencarbonat-Ionen-Konzentration nahezu unverändert bleibt. Herzminutenvolumen, peripherer Widerstand und Blutdruck nehmen ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Propranolol wird nach peroraler Gabe rasch und nahezu vollständig (über 90 %) absorbiert, unterliegt aber einem stark ausgeprägten First-Pass-Effekt während der Leberpassage. Maximale Plasmakonzentrationen von unverändertem Propranolol werden nach 1 bis 2 h erreicht. Die Elimina-

tionshalbwertszeit beträgt 2 bis 6 h, die Plasmaproteinbindung ca. 95 %.

Propranolol wird praktisch vollständig zu inaktiven Metaboliten abgebaut und diese größtenteils (über 90 %) mit dem Urin ausgeschieden.

Propranolol ist plazentagängig und erscheint u. U. in wirksamen Konzentrationen in der Muttermilch.

Hydralazin wird nach peroraler Gabe rasch und gut (mindestens 86 % der Dosis) absorbiert und stark metabolisiert. Maximale Plasmakonzentrationen von unverändertem Hydralazin werden nach 0,5 bis 2 h erreicht. Die Eliminationszeit beträgt 2 bis 6 h, die Plasmaproteinbindung ca. 90 %. Hydralazin wird praktisch abgebaut und über den Urin ausgeschieden. Hydralazin ist plazentagängig und erscheint in der Muttermilch.

Bendroflumethiazid wird nach peroraler Gabe gut (ca. 80 %) absorbiert und stark metabolisiert. Maximale Plasmakonzentrationen von unveränderten Bendroflumethiazid werden nach 2 bis 3 h erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 3 h.

Bendroflumethiazid wird zu 70 % metabolisiert und biliär eliminiert. 30 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Thiazide sind plazentagängig und erscheinen in der Muttermilch.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei einmaliger oraler Applikation an Maus und Ratte ergab sich eine LD₅₀ im Bereich von 600–800 mg/kg. Beim Hund liegt dieser Wert bei 1600 mg/kg. Die chronische Toxizität wurde an Ratte und Hund über einen Zeitraum von 6 Monaten geprüft. Effekte, die für die therapeutische Verwendung von Bedeutung sind, ergaben sich hierbei nicht.

Teratogenitätsprüfungen an Ratte und Kaninchen ließen keinen Hinweis auf ein teratogenes Risiko erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid; **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisenoxidhydrat (E 172), Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen!

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Blisterpackungen aus PVC/PVDC-Alu-Folie
Packungen mit 30, 60 und 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Telefon: 03834/8539-0
Telefax: 03834/8539-398
E-Mail: info@cheplapharm.com
www.cheplapharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

2535.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29.03.1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.08.2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt