

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten**

Wirkstoffe: Propranololhydrochlorid 80 mg,  
Triamteren 25 mg, Hydrochloro-  
thiazid 12,5 mg

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen  
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, gelbe Filmtablette mit einer einseitigen  
Bruchkerbe.  
Die Filmtablette kann in gleiche Hälften ge-  
teilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie aller Schweregrade.  
Das Kombinationsarzneimittel **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** wird  
nur dann empfohlen, wenn der Blutdruck  
mit einer der Einzelkomponenten allein nicht  
ausreichend gesenkt werden konnte.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung ist individuell einzustellen.  
Allgemeine Dosierungsempfehlung für Er-  
wachsene und Jugendliche über 50 kg KG:  
2-mal täglich 1 Filmtablette.

#### Hinweis:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber-  
und Nierenfunktion ist die Elimination des  
Propranolol-Anteils von **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** reduziert, so  
dass unter Umständen eine Dosisreduktion  
erforderlich ist.

#### Art und Dauer der Anwendung

Filmtabletten unzerkaut mit etwas Flüssig-  
keit zu den Mahlzeiten einnehmen.  
Zur Überwachung der Therapie empfehlen  
sich regelmäßige Puls- und Blutdruckkon-  
trollen, der Ruhepuls sollte nicht unter  
45 Schläge/min abfallen.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht  
begrenzt. Sie richtet sich nach Art und  
Schwere der Erkrankung.

Nach Langzeitbehandlung sollte **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** – be-  
sonders bei Vorliegen einer ischämischen  
Herzkrankheit – ausschleichend (d.h. über  
7–10 Tage) abgesetzt werden, da ein ab-  
ruptes Absetzen zu einer akuten Ver-  
schlechterung des Zustandes des Patienten  
führen kann.

### 4.3 Gegenanzeigen

**Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten**  
darf nicht angewendet werden bei  
– Überempfindlichkeit gegenüber Proprano-  
lol oder anderen  $\beta$ -Rezeptorenblo-

ckern sowie gegen Triamteren, Hydro-  
chlorothiazid oder Sulfonamide (mögli-  
che Kreuzreaktionen beachten)

- manifester Herzinsuffizienz
- Schock
- AV-Block II. oder III. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syn-  
drome)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als  
50 Schläge pro Minute vor Behandlungs-  
beginn)
- Hypotonie
- Azidose
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. bei  
Asthma bronchiale)
- Spätstadien peripherer Durchblutungs-  
störungen
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemm-  
stoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Nie-  
reninsuffizienz mit stark eingeschränkter  
Harnproduktion; Kreatinin-Clearance un-  
ter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin  
über 1,8 mg/100 ml)
- Anurie
- Praecoma und Coma hepaticum
- Hyperkaliämie
- therapieresistenter Hypokaliämie
- Hyperkalzämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie
- Schwangerschaft
- Stillzeit

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Über-  
wachung ist erforderlich bei

- AV-Block I. Grades
- Diabetikern mit stark schwankenden Blut-  
zuckerwerten (wegen möglicher schwerer  
hypoglykämischer Zustände)
- längerem strengem Fasten und schwerer  
körperlicher Belastung (wegen möglicher  
schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit Phäochromozytom (Ne-  
bennierenmarktumor); **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** erst  
nach vorheriger  $\alpha$ -Blockade verabreichen
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunk-  
tion (siehe 4.2.)
- Patienten mit eingeschränkter Nieren-  
funktion (Niereninsuffizienz bei einem Se-  
rumkreatinin zwischen oberem Normal-  
wert [1,5] und 1,8 mg/100 ml bzw. leicht-  
er Einschränkung der Kreatinin-Clearan-  
ce [30–60 ml/min]; siehe 4.8. und 4.2.)

#### Schwangerschaft:

Bei Patientinnen mit Schwangerschafts-  
wunsch sollte eine Umstellung auf eine al-  
ternative blutdrucksenkende Behandlung  
mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwan-  
gere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft  
festgestellt, ist die Behandlung mit **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** unver-  
züglich zu beenden und, wenn erforderlich,  
eine alternative Therapie zu beginnen (siehe  
Abschnitt 4.3 und 4.6).

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

$\beta$ -Rezeptorenblocker können die Empfind-  
lichkeit gegenüber Allergenen und die  
Schwere anaphylaktischer Reaktionen er-  
höhen. Deshalb ist eine strenge Indika-  
tionsstellung bei Patienten mit schweren  
Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vor-  
geschichte und bei Patienten unter Desen-  
sibilisierungstherapie (Vorsicht, überschie-  
ßende anaphylaktische Reaktionen) gebo-  
ten.

Die Therapie mit **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** sollte abge-  
brochen werden bei:

- Kreatininspiegel über 180 mmol/l =  
1,8 mg/100 ml und/oder einer Kreatinin-  
Clearance unter 30 ml/min
- schweren gastrointestinalen Störungen
- zentralnervösen Störungen
- Blutbildveränderungen.

#### Überwachungsmaßnahmen

Bei langfristiger Anwendung von **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** sollen  
initial häufige Kaliumkontrollen durchgeführt  
werden. Im weiteren Verlauf sind die harn-  
pflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen und  
das Kreatinin zu kontrollieren.

Insbesondere bei Patienten mit einge-  
schränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clea-  
rance 30–60 ml/min, Serum-Kreatinin-Kon-  
zentration 1,5–1,8 mg/100 ml) muss die  
Serum-Kaliumkonzentration wegen der Ge-  
fahr einer Hyperkaliämie besonders sorgfältig  
überwacht werden.

Besonders bei Patienten mit gleichzeitiger  
Herzglykosid-, Glukokortikoid- oder Laxan-  
tientherapie sowie bei geriatrischen Patien-  
ten, Patienten mit eingeschränkter Nieren-  
oder Leberfunktion und mit Diabetes mellitus  
müssen Kalium, Kreatinin bzw. Glukose im  
Plasma häufiger kontrolliert werden.

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

Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäureman-  
gel (Leberzirrhose bei chronischem Alkohol-  
abus, Gravidität mit Mangelernährung)  
sollte auf Veränderungen des Blutbildes ge-  
achtet werden, da Triamteren (als schwacher  
Folsäureantagonist) unter diesen Bedingun-  
gen das Entstehen einer Megaloblastose  
begünstigen kann.

#### Labortests

**Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten**  
muss vor Prüfung der Nebenschilddrüsen-  
funktion und mindestens drei Tage vor  
Durchführung eines Glukosetoleranztests  
abgesetzt werden.

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** und  
Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren  
Wirkung sowohl verstärkt bzw. verlängert als  
auch abgeschwächt werden. Warnzeichen  
einer Hypoglykämie – insbesondere Tachy-

kardie und Tremor – sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Die antihypertensive Wirkung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** kann durch andere Antihypertensiva, Diuretika oder  $\beta$ -Rezeptorenblocker sowie durch Nitratre, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva oder Alkohol verstärkt werden.

Durch zusätzliche Gabe von ACE-Hemmern kann es zu einem stark überschießenden Blutdruckabfall sowie zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen, der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren.

Außerdem ist die Gefahr einer Hyperkaliämie erhöht. Die Gefahr einer Hyperkaliämie besteht ebenfalls bei gleichzeitiger Gabe von Kaliumsalzen oder anderen kaliumsparenden Arzneimitteln.

Die antihypertensive und diuretische Wirkung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** kann vermindert werden durch gleichzeitige Anwendung von Salicylaten oder anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Indometacin).

Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung des Salicylates auf das ZNS verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und gelegentlich zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** und Antiarrhythmika können sich addieren. Bei gleichzeitiger Anwendung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika wie Disopyramid (wie Disopyramid) ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotension, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Hinweis:

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika wie Disopyramid bei Patienten, die mit **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** und Herzglykosiden, Reserpin,  $\alpha$ -Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Überleitung kommen.

Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** beendet wurde. Anschließend kann

Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** und Noradrenalin oder Adrenalin ist ein Blutdruckanstieg möglich.

Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** eingenommen werden.

Die Wirkung serumharnsäuresenkender Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** und Arzneimitteln, die zu Kalium- und Magnesiumverlusten führen, z. B. kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxantien (chron. Abusus), Amphotericin B, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylate, können Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzglykosiden verstärkt werden.

Durch den Wirkstoff Triamteren kann die Wirkung von Herzglykosiden jedoch auch herabgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** und Narkotika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die negativ inotrope Wirkung der beiden vorgenannten Arzneimittel kann sich addieren.

Die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Curare-Typ kann durch **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** verstärkt oder verlängert werden.

Für den Fall, dass **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxantien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** informiert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insb. Granulozytopenie) zu rechnen.

Die Wirkung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** kann durch Cimetidin verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Lithiumtherapie wird die kardio- und neurotoxische Wirkung von Lithium verstärkt.

Colestyramin und Colestipol vermindern die Resorption des Hydrochlorothiazid-Anteils von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten**.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft:

Die Anwendung von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere wäh-

rend 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.

Da die Wirkstoffe in die Muttermilch übertreten und Hydrochlorothiazid die Laktation hemmt, dürfen stillende Mütter nicht mit **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** behandelt werden bzw. müssen abstillen.

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann 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

Die Nebenwirkungen von **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** werden nachfolgend nach System-Organ-Klassen zusammengefasst und nach Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ , einschließlich Einzelfälle); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

##### Psyche und psychiatrische Erkrankungen

**Häufig:** Schlafstörungen\*, Nervosität\*, Benommenheit\*, depressive Verstimmungen\*, Alpträume\*, Halluzinationen\*, Verwirrtheit\*.

##### Nervensystem

**Häufig:** Müdigkeit\*, Kopfschmerzen\*, Schwindelgefühl\*, Parästhesien.

##### Verdauungstrakt

**Häufig:** Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Pankreatitis, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum.

**Gelegentlich:** Mundtrockenheit

##### Stoffwechsel und Ernährung

**Sehr häufig:** Hyperurikämie, die bei entsprechend veranlagten Patienten zu Gichtanfällen füh-

**Häufig:**

ren können. Anstieg der Blutfette (Cholesterin, Triglyceride). Erhöhte Magnesiumausscheidung mit dem Harn.

**Sehr selten:**

Verminderter Magnesiumgehalt im Blut, Appetitlosigkeit, vorübergehender Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Blut. Hyperamylasämie  
Harnsteinbildung, Gewichtszunahme

**Häufigkeit nicht bekannt:**

- Unter der Therapie mit **Propra. comp.-ratiopharm®** kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Unter Propra-nolol wurde bei meist normalem Gesamtcholesterin eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyceride im Blut beobachtet.
- Unter **Propra. comp.-ratiopharm®** können ein erhöhter Blutzuckerspiegel und eine erhöhte Zuckerausscheidung mit dem Harn auftreten.
- Ein latenter Diabetes mellitus kann erkennbar werden, ein manifestes Diabetes mellitus kann sich verschlechtern. Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Behandlung mit **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen eines erniedrigten Blutzuckers, insbesondere erhöhte Herzschlagfolge und Zittern der Finger, können verschleiert werden.
- Bei Patienten mit Hyperthyreose können unter symptomatischer Therapie mit **Propra. comp.-ratiopharm®** die klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (Tachykardie und Tremor) verschleiert sein.
- Aufgrund des Anteils an harntreibenden Wirkstoffen (Diuretika) kann es bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung von **Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zu erniedrigter oder erhöhter Kalium-, ein erniedrigter Chlorid- sowie ein erhöhter Calciumspiegel im Blut. Die folgenden Beschwerden können dadurch auftreten:
  - Mundtrockenheit und Durst
  - Muskelverspannungen
  - Kopfschmerzen, Nervosität, Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Verwirrheitszustände
  - Schwäche
  - Herzklopfen, Schwindel, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen
- Durch den Gehalt an dem Wirkstoff Triamteren kann es zu einer metabolischen Azidose kommen.
- Bei hoher Dosierung können auf die verstärkte Harnausscheidung zurückzuführende Flüssigkeits- und Natriumverluste auftreten, die sich häufig als Durst, Schwächegefühl, Muskelschmerzen, Nervosität, Herzklopfen, orthostatische Regulationsstörungen äußern. Bei exzessiver Harnausscheidung kann es infolge der Dehydratation und verminderter zirkulierender Blutmenge zur Bluteindickung und gelegentlich zu Krampfanfällen, Benommenheit, Kreislaufkollaps

und zu einem akuten Nierenversagen sowie als Folge der Bluteindickung – insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von Venenerkrankungen – zu Thrombosen und/oder Embolien kommen.

- Eine **Hypokaliämie** kann die folgenden Beschwerden verursachen:
  - Übelkeit, Erbrechen
  - Teilnahmslosigkeit (Apathie)
  - verminderte Spannung der Skelettmuskulatur, Schwäche der glatten Muskulatur mit Verstopfung, Darmlähmung
  - EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen, gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden
- Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Haut und Unterhautzellgewebe

**Häufig:** Schwitzen\*, Allergische Hautreaktionen (z. B. Rötung, Juckreiz, Hautausschläge)

**Gelegentlich:** Nesselsucht, kutaner Lupus erythematodes und gesteigerte Lichtempfindlichkeit

**Sehr selten:** Haarausfall, Schuppenflechte, Verschlechterung einer bestehenden Schuppenflechte, Schuppenflechte-ähnliche Hautausschläge.

Skelettmuskulatur, Bindegewebe und Knochen

**Gelegentlich:** Muskelschwäche, Muskelkrämpfe [z. B. Wadenkrämpfe].

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

Gefäße

**Häufig:** Verstärkter Blutdruckabfall, anfallsartiger, kurz dauernde Bewusstlosigkeit

**Gelegentlich:** Gefäßentzündung

**Häufigkeit nicht bekannt:**

Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen, sowie bei Patienten mit Raynaud-Syndrom.

Herz

**Häufig:** Tachykardie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (atrioventrikuläre Überleitungsstörungen), Verstärkung einer Herzmuskelschwäche mit Ödemen, Atemnot bei Belastung.

**Sehr selten:** Verstärkung von Angina pectoris Anfällen.

Atemwege, Brustraum und Mittelfell

**Gelegentlich:** Akute (interstitielle) Lungenentzündung.

**Sehr selten:** allergisches Lungenödem; systemische anaphylaktische Reaktion durch zirkulierende Immunkomplexe

**Häufigkeit nicht bekannt:**

Atemnot bei Patienten mit Neigung zu Verkrampfungen der Bronchien (insbesondere bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen).

Augen

**Gelegentlich:** Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (zu beachten beim Tragen von Kontaktlinsen)

**Sehr selten:** Sehstörungen. Entzündungen der Horn- und Bindehaut des Auges.

Ohren

**Sehr selten:** Hörstörungen, Ohrensau-sen.

Geschlechtsorgane

**Sehr selten:** Libido- und Potenzstörung, Induratio penis plastica [Peyronie's disease].

Blut und Lymphsystem

**Sehr selten:** Thrombozytopenie mit dadurch bedingten kleinfleckigen Einblutungen in Haut und Schleimhaut (Purpura), Leukopenie, Agranulozytose auch in Verbindung mit Infektneigung und schwerer Allgemeinsymptome, aplastische/megaloblastäre Anämie, vermehrter Zerfall roter Blutkörperchen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa.

Niere und Harnwege

**Gelegentlich:** interstitielle Nephritis

**Sehr selten:** Verschlimmerung eines akuten Nierenversagens sowie Nierenentzündungen mit nachfolgendem akutem Nierenversagen. Verschlechterung der Nierenfunktion bei schweren Nierenfunktionsstörungen

Leber und Galle

**Gelegentlich:** Gelbsucht, akute Gallenblasenentzündung (insbesondere bei bestehendem Gallensteinleiden).

**Sehr selten:** Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT), Hepatitis.

**Häufigkeit nicht bekannt:**

Bei vorbestehendem Gallensteinleiden kann eine akute Gallenblasenentzündung auftreten

Immunsystem

**Sehr selten:** pseudoallergische (anaphylaktoide) Schockreaktionen

**Häufigkeit nicht bekannt:**

- Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und erhöhte Schwere anaphylaktischer Reaktionen, d. h. akuter allergischer Allgemeinreaktionen.
- überschießenden anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Therapie zur Schwächung bzw. Aufhe-



- bung der allergischen Reaktionsbereitschaft (Desensibilisierungstherapie)
- Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe (bei chronischer Diuretika-Einnahme)

Allgemeine Erkrankungen

**Häufig:** Müdigkeit\*

**Gelegentlich:** Arzneimittelfieber

\* Diese Erscheinungen sind gewöhnlich leichter Art und vorübergehend

#### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### a) Symptome der Intoxikation

#### Propranolol

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt.

Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock führen.

Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

#### Triamteren/Hydrochlorothiazid

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeitsverlusts und der Elektrolytveränderungen abhängig (siehe auch 4.8).

Erste Anzeichen einer Überdosierung von Triamteren können Schwäche, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Parästhesien, Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit sowie spitze, hohe T-Wellen im EKG sein.

Dem Wirkmechanismus entsprechend können unter Überdosierung von Hydrochlorothiazid eine anhaltende Diurese, bedrohliche Störungen des Elektrolythaushalts (insbesondere Hypokaliämie mit Herzrhythmusstörungen) und ein Blutdruckabfall eintreten.

### b) Therapie von Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** abgebrochen werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

#### Propranolol

Als Gegenmittel können gegeben werden:

- Atropin:  
0,5–2,0 mg intravenös als Bolus

- Glukagon:  
initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion
- Sympathomimetika in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Effekt:  
Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Adrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachtherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können  $\beta_2$ -Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin i. v. gegeben werden.

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

#### Triamteren/Hydrochlorothiazid

In Abhängigkeit von den Laborparametern Elektrolytausgleich, Volumensubstitution und EKG-Kontrolle.

Eine Azidose kann notfalls durch isotone Bikarbonatinfusion rasch kompensiert werden. Triamteren und Hydrochlorothiazid sind nicht dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe:

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, nicht-selektiv, Thiazide und andere Diuretika

#### ATC-Code:

C07DA05

#### Propranolol

Propranololhydrochlorid ist ein lipophiler, nicht-kardioselektiver  $\beta$ -Rezeptorenblocker mit membranstabilisierender Wirkung ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA). Propranololhydrochlorid hemmt sowohl die  $\beta_1$ - als auch die  $\beta_2$ -Rezeptoren. Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität.

Propranololhydrochlorid 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 distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium- gegen Kalium- und Wasserstoff-Ionen, so dass eine verstärkte Natriurese 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 antihypertensive Wirkung von Triamteren beruht vermutlich initial auf einer Verminderung des Extrazellulärvolumens und später auf einer Senkung der Natriumkonzentration in den Gefäßwänden. Die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur für sympathische Erregung wird vermindert.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazid.

Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der fröhdistale 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 Bikarbonatausscheidung, und die Chlorausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln. Hydrochlorothiazid wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder Alkalose erhalten. Als Mechanismus der antihypertensiven Wirkung werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Durch die Kombination des  $\beta$ -Blockers Propranolol mit den Diuretika Triamteren und Hydrochlorothiazid ergibt sich eine additive blutdrucksenkende Wirkung. Daher lassen sich mit **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** auch solche Formen der Hypertonie wirksam behandeln, bei denen eine Blutdrucksenkung durch  $\beta$ -Blocker oder Diuretika allein nicht mehr ausreicht.

Gleichzeitig wird durch die fixe Kombination eines kaliumsparenden (Triamteren) und eines kaliumverlierenden Diuretikums (Hydrochlorothiazid) eine weitgehende Kaliumneutralität der Therapie mit **Propa. comp.-ratiopharm® Filmtabletten** gewährleistet.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Propranolol

Nach oraler Applikation wird Propranololhydrochlorid zu mehr als 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Propranololhydrochlorid unterliegt einem ausgeprägten „First-pass-Effekt“. Die absolute systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 30 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1–2 Stunden erreicht.

Die Plasmaproteinbindung von Propranololhydrochlorid beträgt ca. 90 %, das relative Verteilungsvolumen beträgt 3,6 l/kg.

Einer der beim Abbau von Propranololhydrochlorid in der Leber entstehenden Metaboliten (4-Hydroxypropranolol) besitzt ebenfalls  $\beta$ -blockierende Wirkung. Konzentration und Halbwertszeit sind jedoch gering. Propranololhydrochlorid und seine Metaboliten werden zu über 90 % – davon weniger als 1 % der applizierten Dosis unverändert – renal eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit von Propranololhydrochlorid liegt bei normaler Nierenfunktion im Durchschnitt zwischen 3 und 4 Stunden. Bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate – insbesondere bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung – mit einer verlängerten Wirkung von Propranololhydrochlorid gerechnet werden.

#### Triamteren

Triamteren wird nach oraler Gabe rasch zu etwa 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt

resorbiert. Wegen eines hepatischen First-pass-Metabolismus erreicht die absolute orale Bioverfügbarkeit nur etwa 50 %. Die Plasmaproteinbindung beträgt 50–55 %, das Verteilungsvolumen 2–3 l/kg KG. Triamteren unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus in der Leber und wird dort überwiegend in den schwächer wirksamen Hydroxy-Triamteren-Schwefelsäure-Ester übergeführt. Die Ausscheidung erfolgt zu einem geringen Teil unverändert renal und biliär. Zum überwiegenden Teil wird es in Form seines Hauptmetaboliten vorzugsweise renal ausgeschieden (tubuläre Sekretion); die Elimination über die Galle mit den Fäzes ist gering. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Triamteren und seinem Metaboliten beträgt jeweils etwa 3 Stunden, die biologische Halbwertszeit (Wirkhalbwertszeit) bezüglich der kaliumretinierenden Wirkung ist wesentlich länger. Triamteren ist gering plazentagängig. Ein aktiver Transportmechanismus wird angenommen. Triamteren geht in die Muttermilch über.

#### 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 Plasmaproteine gebunden. Die 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 ( $\geq 95\%$ ), 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 HWZ 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 verabfolgten 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 der Kinetik von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### ● Akute Toxizität

LD<sub>50</sub> (mg/kg KG) *Propranololhydrochlorid*

	p.o.	i.p.	i.v.	s.c.
Ratte	466	76	21	115
Maus	320	105	22	208
Kaninchen	600	–	7,5	–

LD<sub>50</sub> (mg/kg KG) *Triamteren*

	p.o.	i.p.
Maus	619	79
Ratte	1693	351

LD<sub>50</sub> (mg/kg KG) *Hydrochlorothiazid*

	i.p.	i.v.	p.o.
Maus	578	590	2830
Ratte	234	990	1270
Kaninchen	–	461	–
Hund	–	250	–

Siehe auch 4.9.

#### ● Chronische Toxizität

##### *Propranolol*

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen traten keine toxischen Nebenwirkungen auf.

##### *Triamteren*

Die Toleranzdosis bei der Maus liegt über 30 mg/kg KG/Tag. Bei der Ratte liegt die toxische Grenzdosis bei 40 mg/kg KG, beim Hund bei 18 mg/kg KG.

##### *Hydrochlorothiazid*

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität von Hydrochlorothiazid am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

#### ● Mutagenität

##### *Propranolol*

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf relevante mutagene Wirkungen.

##### *Triamteren*

Untersuchungen an Knochenmark von Mäusen zeigten 6, 16 und 24 Stunden nach p.o. Gabe von 25, 125 und 250 mg Triamteren/kg KG keinen klastogenetischen Effekt. Orale Gaben von 5–300 mg/kg KG/Tag über 5 Tage an Mäuse zeigten keine Veränderungen der Hämatopoese im Sinne eines Folatantagonismus. 5–100 mg/kg KG/Tag über 5 Tage erzeugten an weiblichen Mäusekeimzellen keine letalen Mutationen.

##### *Hydrochlorothiazid*

In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ.

#### ● Kanzerogenität

##### *Propranolol*

In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential.

##### *Triamteren/Hydrochlorothiazid*

Langzeitstudien an Nagetieren ergaben keine Hinweise auf kanzerogene Eigenschaften von Triamteren und Hydrochlorothiazid.

#### ● Reproduktionstoxizität

##### *Propranolol*

Das embryotoxische Potential von Propranolol wurde an zwei Tierarten (Ratte und Maus) untersucht. Bei hohen Dosierungen wurden bei den behandelten Muttertieren extrem kleine Feten gefunden. Bei beiden

Tierarten ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Propranolol.

##### *Triamteren*

Bei Mäusen und Ratten traten vermehrt Gaumenspalten auf.

Auf teratogene Wirkungen beim Menschen liegen keine Hinweise vor.

##### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Bei Exposition in der 2. Hälfte der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie durch Hydrochlorothiazid ausgelöst werden. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushaltes der Schwangeren auf den Fetus sowie eine verminderte Plazentadurchblutung sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Cellulosepulver, Copovidon, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Kolloidales Siliciumdioxid, Chinolingelb (E104), Titandioxid (E171), 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

Packung mit 20, 50 und 100 Filmtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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:

30.11.1983

Datum der Verlängerung der Zulassung:

10.08.2006

# Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten

**ratiopharm**  
GmbH

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt