

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril Piretanid Winthrop 5 mg/6 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5 mg Ramipril und 6 mg Piretanid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Gelblich weiße, längliche Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie. Ramipril Piretanid Winthrop ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Ramipril allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grundsätzlich sollte die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung einschleichend begonnen werden.

Die Gabe der fixen Kombination Ramipril Piretanid Winthrop wird erst nach vorangegangener individueller Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d. h. Ramipril und Piretanid) empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

#### *Hinweis:*

Da es bei der Umstellung von der Monotherapie auf die Kombination Ramipril Piretanid Winthrop und bei Erhöhung der Dosierung von Ramipril bzw. Piretanid – insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen/Diarrhö, Diuretikavorbehandlung), Herzinsuffizienz oder schwerer Hypertonie – zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen kann, sind diese Patienten mindestens 8 Stunden ärztlich zu überwachen.

#### Dosierung

In der Regel wird die fixe Kombination Ramipril Piretanid Winthrop nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination aus Ramipril und Piretanid angewendet, wenn die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit eine Normalisierung des Blutdrucks bewirkt werden konnte. In den meisten Fällen beträgt die Dosierung 1 Tablette Ramipril

Piretanid Winthrop (5 mg Ramipril und 6 mg Piretanid) täglich. Die tägliche Maximaldosis von 2 Tabletten Ramipril Piretanid Winthrop (10 mg Ramipril und 12 mg Piretanid) sollte nicht überschritten werden.

Bei Patienten, die mit einem Diuretikum vorbehandelt sind und bisher noch keinen ACE-Hemmer erhalten haben, ist zu erwägen, dieses wenigstens 2 bis 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Ramipril Piretanid Winthrop abzusetzen oder zumindest in der Dosis zu verringern.

*Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) und älteren Patienten:*

Die Doseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten). Die Erhaltungsdosis beträgt ½ Tablette Ramipril Piretanid Winthrop, die Maximaldosis 1 Tablette Ramipril Piretanid Winthrop täglich.

*Kinder und Jugendliche:*

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

### Art der Anwendung

Ramipril Piretanid Winthrop Tabletten sind unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit (etwa ½ Glas Wasser) vor, während oder nach einer Mahlzeit einzunehmen. Grundsätzlich wird empfohlen, die verordnete Tagesmenge morgens auf einmal einzunehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Ramipril Piretanid Winthrop darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Ramipril, einen anderen ACE-Hemmer, Piretanid sowie Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- anamnestisch bekanntem Angioödem (z. B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie),
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril Piretanid Winthrop darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5),
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatininkonzentration im Blut über 1,8 mg/dl; Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min),
- Nierenarterienstenose (beidseitig bzw. einseitig bei Einzelniere),
- Zustand nach Nierentransplantation,
- hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher Kardiomyopathie,
- primärem Hyperaldosteronismus,
- schweren Leberfunktionsstörungen (Praecoma/Coma hepaticum) oder primärer Lebererkrankung,
- klinisch relevanten Elektrolytstörungen, die sich durch Behandlung mit Ramipril Piretanid Winthrop verschlechtern können (z. B. Hyponatriämie, Hypokaliämie),
- Hypovolämie oder Dehydratation,
- hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten,
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Ramipril Piretanid Winthrop nicht angewendet werden bei:

- Nephropathie, die mit Steroiden, nicht steroidal Antiphlogistika, Immunmodulatoren und/oder

- zytotoxischen Substanzen behandelt wird,
- Dialysepatienten,
  - dekompenzierter Herzinsuffizienz,
  - Kindern.

Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril Piretanid Winthrop mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril Piretanid Winthrop oder anderen ACE-Hemmern und extrakorporalen Therapieverfahren, die zum Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen führen, ist zu vermeiden, da schwere anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können (siehe folgende Beispiele).

So darf während der Therapie mit Ramipril Piretanid Winthrop keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril,natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) und keine LDL-(Low-density-Lipoprotein-)Apherese mit Dextransulfat erfolgen.

Im Falle einer notfallmäßigen Dialyse oder Hämofiltration oder der Notwendigkeit einer LDL-Apherese muss deshalb eine andere Dialysemembran verwendet werden und die Patienten sollten auf eine Behandlung mit einem Antihypertensivum umgestellt werden, das nicht zur Gruppe der ACE-Hemmer gehört (siehe Abschnitt 4.5).

Während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z. B. von Bienen oder Wespen) und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers können z. T. lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch nach Insektenstichen (wie Bienen- oder Wespenstich) vorkommen.

Falls eine Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist Ramipril Piretanid Winthrop vorübergehend durch andere Arzneimittel gegen Hypertonie – keinen ACE-Hemmer – zu ersetzen (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Behandlung mit Ramipril Piretanid Winthrop erfordert regelmäßige ärztliche Überwachung.

##### *Angioödem – Kopf, Hals oder Extremitäten*

Wenn ein Angioödem während der Behandlung auftritt, muss Ramipril Piretanid Winthrop sofort abgesetzt werden. Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfs wurden während der Therapie mit ACE-Hemmern beobachtet. Die Notfallbehandlung lebensbedrohlicher Angioödeme beinhaltet die sofortige Gabe von Epinephrin (subkutan oder langsam intravenös injiziert) unter EKG-Kontrolle und Blutdrucküberwachung. Der Patient sollte hospitalisiert, über mindestens 12 bis 24 Stunden überwacht und erst nach vollständigem Abklingen der Symptome entlassen werden.

##### *Intestinales Angioödem*

Intestinale Angioödeme wurden unter Behandlung mit ACE-Hemmern beobachtet. Die Patienten hatten abdominale Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in einigen Fällen traten auch Angioödeme des Gesichts auf. Die Symptome des intestinalen Angioödems verschwanden, nachdem der ACE-Hemmer abgesetzt wurde.

##### *Überempfindlichkeit/Angioödem*

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens

36 Stunden nach der letzten Dosis Ramipril Piretanid Winthrop begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril Piretanid Winthrop darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

#### *Serumkalium*

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)*

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

#### *Patienten mit überstimuliertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System*

Bei der Behandlung von Patienten mit überstimuliertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist besondere Vorsicht geboten. Es besteht das Risiko, dass ein plötzlicher ausgeprägter Blutdruckabfall und eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung auftreten. Wenn Ramipril Piretanid Winthrop in solchen Fällen zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung angewendet wird, ist der Blutdruck so lange sorgfältig zu kontrollieren, bis keine weitere akute Blutdrucksenkung mehr zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.2).

Eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist beispielsweise zu erwarten bei:

- Patienten mit schwerer und maligner Hypertonie. Zu Behandlungsbeginn ist eine enge ärztliche Überwachung erforderlich.
- Patienten mit gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist zu Behandlungsbeginn eine enge ärztliche Überwachung erforderlich.
- mit Diuretika vorbehandelten Patienten. Wenn das Diuretikum nicht abgesetzt oder in seiner Dosis reduziert werden kann, ist zu Behandlungsbeginn eine enge ärztliche Überwachung erforderlich.

- Patienten mit Salz- oder Flüssigkeitsmangel oder bei Patienten, bei denen sich dieser wegen unzureichender Flüssigkeits- oder Salzaufnahme entwickeln könnte, z. B. bei Durchfall, Erbrechen oder übermäßigem Schwitzen und unzureichendem Salz- und Flüssigkeitsersatz.
- Patienten mit linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie).
- Patienten mit einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenose. Das Absetzen einer bestehenden Diuretikatherapie kann erforderlich sein.

#### *Patienten mit einem besonderen Risiko für eine starke Blutdrucksenkung*

Bei Patienten, die durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet würden (z. B. Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen der Koronargefäße oder der hirnersorgenden Gefäße), erfordert die Initialphase der Behandlung eine enge ärztliche Überwachung.

#### *Ältere Patienten*

Manche ältere Patienten (über 65 Jahre) könnten besonders stark auf ACE-Hemmer reagieren. Zu Beginn der Behandlung wird eine Überprüfung der Nierenfunktion empfohlen.

#### *Überwachung der Nierenfunktion*

Vor Anwendung von Ramipril Piretanid Winthrop muss die Nierenfunktion überprüft worden sein. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion besonders in den ersten Wochen der Behandlung zu überwachen. Dies gilt insbesondere für:

- Patienten mit Herzinsuffizienz,
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion,
- Patienten mit renovaskulärer Erkrankung einschließlich einseitiger Nierenarterienstenose (in diesem Fall kann bereits ein geringer Serumkreatininanstieg Hinweis auf den Ausfall der betroffenen Niere sein).

Ein Salz-/Flüssigkeitsmangel (z. B. durch kochsalzarme Diät, Erbrechen, Durchfall oder Vorbehandlung mit Diuretika) muss vor Beginn der Therapie ausgeglichen werden.

#### *Kontrolle der Blutwerte*

Während der Therapie mit Ramipril Piretanid Winthrop sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), die Harnsäure, das Serumkreatinin sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind häufigere Kontrollen der Serumkaliumkonzentration erforderlich.

#### *Hämatologische Kontrolle*

Es wird empfohlen, die Leukozytenzahl zu kontrollieren, um eine mögliche Leukopenie zu erkennen. Eine engere Überwachung ist in der Initialphase der Behandlung ratsam und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Kollagenerkrankungen (z. B. Lupus erythematodes oder Sklerodermie) oder bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das Blutbild verändern können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Sollten im Verlauf der Therapie mit Ramipril Piretanid Winthrop Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellungen und/oder Halsentzündungen bzw. eine erhöhte Blutungsneigung (z. B. schwer stillbares Zahnfleischbluten) auftreten, muss umgehend das Blutbild untersucht werden.

Insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Risikopatienten (Patienten mit Diabetes mellitus, eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenerkrankungen, älteren Patienten, Behandlung mit Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol, Procainamid, Digitalisglykosiden, Glukokortikoiden, Laxanzien) sind Kontrollen der o. g. Blutwerte bzw. des Blutbildes in kürzeren Abständen angezeigt.

Ramipril Piretanid Winthrop darf nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle repräsentativer klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden bei:

- klinisch relevanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag),
- Gicht,
- eingeschränkter Leberfunktion,
- gestörter Immunreaktion oder Kollagenkrankheit (z. B. Lupus erythematoses, Sklerodermie),
- gleichzeitiger systemischer Therapie mit Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken (z. B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetaboliten), Allopurinol, Procainamid oder Lithium,
- zerebraler Gefäßsklerose,
- Koronarsklerose,
- Patienten mit einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahyperplasie, Hydronephrose, Ureterstenose).

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

#### *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 Ramipril Piretanid Winthrop unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### *Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken*

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Folgende Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von Ramipril Piretanid Winthrop, anderen ACE-Hemmern oder Piretanid und den nachfolgend genannten Arzneimitteln bzw. Substanzen auftreten:

#### Nahrung

Die Resorption von Ramipril wird durch Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinträchtigt.

#### Kontraindizierte Kombinationen

##### *Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen*

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung mit Ramipril Piretanid Winthrop darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer Sacubitril/Valsartan-Therapie begonnen werden. Eine Sacubitril/Valsartan-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Ramipril Piretanid Winthrop begonnen werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ramipril Piretanid Winthrop und extrakorporalen Therapieverfahren, die zum Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen führen, wie Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten Dialysemembranen (z. B. Polyacrylonitrilmembranen) oder LDL-

Apherese mit Dextransulfat, besteht die Gefahr, dass anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können. Daher sollte eine andere Dialysemembran bei Patienten verwendet werden, die eine notfallmäßige Dialyse oder Hämofiltration benötigen, und die Patienten sollten auf eine Behandlung mit einem Antihypertensivum umgestellt werden, das nicht zur Gruppe der ACE-Hemmer gehört.

*Aliskiren-haltige Arzneimittel:* Die Anwendung von Ramipril Piretanid Winthrop in Kombination mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

#### Nicht empfohlene Arzneimittelkombinationen

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### *Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel*

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Ramipril Piretanid Winthrop behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen.

Vorsicht ist auch geboten, wenn Ramipril Piretanid Winthrop zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Ramipril Piretanid Winthrop mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

#### *Ciclosporin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

#### *Heparin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

*Ototoxische Arzneimittel* (z. B. Aminoglykosidantibiotika, Cisplatin): mögliche Verstärkung der gehörschädigenden Wirkung dieser Substanzen durch Piretanid. Auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die vorgenannten Arzneimittel sollten daher nur gleichzeitig angewendet werden, wenn dafür zwingende medizinische Gründe vorliegen.

#### Vorsicht bei der Anwendung

*Antihypertensiva* (z. B. andere Diuretika, Betarezeptorenblocker) *und andere Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial* (z. B. Nitrate, Vasodilatoren, Hypnotika, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Narkotika, Anästhetika): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Ramipril Piretanid Winthrop (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8). Gegebenenfalls Information des Anästhesisten über die Therapie mit Ramipril Piretanid Winthrop.

*Blutdruckerhöhende Sympathomimetika* (Katecholamine, z. B. Epinephrin): mögliche Abschwächung der

blutdrucksenkenden Wirkung von Ramipril Piretanid Winthrop (engmaschige Blutdruckkontrollen empfohlen). Außerdem kann Piretanid die Wirkung von Katecholaminen abschwächen.

*Allopurinol, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide, Procainamid, Zytostatika und andere Arzneimittel, die das Blutbild verändern können:* erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen, insbesondere Leukopenie (siehe Abschnitt 4.4).

*Lithium:* Die Ausscheidung von Lithium kann vermindert sein. Dies kann zu einer Erhöhung der Serumlithiumkonzentration und dadurch zur Verstärkung der Lithiumtoxizität führen (regelmäßige Kontrolle der Serumlithiumkonzentration erforderlich!).

*Orale Antidiabetika* (z. B. Sulfonylharnstoffe, Biguanide), *Insulin:* ACE-Hemmer können die Insulinresistenz vermindern. In Einzelfällen kann dies bei Patienten, die gleichzeitig mit Antidiabetika behandelt werden, zu hypoglykämischen Reaktionen führen. Piretanid kann die Wirkung von Antidiabetika abschwächen. Eine Dosisanpassung von oralen Antidiabetika oder Insulin kann erforderlich sein; zu Behandlungsbeginn wird eine besonders sorgfältige Kontrolle des Blutzuckers empfohlen.

*mTOR-Inhibitoren oder Vildagliptin:* Patienten, die gleichzeitig mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödeme. Zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

*Neprilysin-(NEP-)Inhibitoren:* Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angioödemem wurde bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und NEP-Inhibitoren (wie z. B. Racecadotril) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Bei gleichzeitiger Gabe ist zu beachten

*Nicht steroidale Antiphlogistika, Analgetika* (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure): mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Ramipril Piretanid Winthrop und Entwicklung eines akuten Nierenversagens oder Anstieg des Serumkaliums.

*Probenecid:* mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Piretanid.

*Salicylate:* mögliche Verstärkung der Wirksamkeit und der toxischen Wirkung von Salicylaten auf das zentrale Nervensystem durch Piretanid.

*Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin B, Carbenoxolon, größere Mengen Lakritze, Laxanzien* (bei Daueranwendung) *und andere kaliuretische oder kaliumsenkende Arzneimittel:* erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie.

*Digitalisglykoside:* mögliche Verstärkung der Digitalistoxizität durch Veränderung von Elektrolytkonzentrationen (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie).

*Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ:* mögliche Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Ramipril Piretanid Winthrop!).

*Nephrotoxische Arzneimittel:* mögliche Verstärkung der nierenschädigenden Wirkung durch Piretanid.

*Kochsalz:* mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Ramipril Piretanid Winthrop bei erhöhter Kochsalzzufuhr.



*Alkohol:* Ramipril kann zu verstärkter Vasodilatation führen und dadurch die Alkoholwirkung potenzieren.

*Desensibilisierungstherapie:* Während der Behandlung mit ACE-Hemmern ist die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen auf Insektengift erhöht. Es wird angenommen, dass dieser Effekt auch in Verbindung mit anderen Allergenen auftreten kann (siehe Abschnitt 4.3).

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Die Anwendung von Ramipril Piretanid Winthrop in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Ramipril

Ramipril wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3) und ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nieren und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Piretanid

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

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

### *Stillzeit*

Während der Behandlung mit Ramipril Piretanid Winthrop darf nicht gestillt werden. Eine Behandlung sollte bei stillenden Müttern nicht begonnen werden: Steht keine alternative Therapie zur Verfügung, sollte abgestillt werden.

#### Ramipril

Da ungenügende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen, ist eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit anzuwenden, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

#### Piretanid

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

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

Einige Nebenwirkungen (z. B. einige Symptome der Blutdrucksenkung, wie Benommenheit, Schwindelgefühl) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen und stellen daher ein Risiko dar, wenn diese Fähigkeiten besonders wichtig sind (z. B. beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Da Ramipril Piretanid Winthrop ein Antihypertensivum ist, resultieren viele seiner Nebenwirkungen aus dem blutdrucksenkenden Effekt, der zu adrenerger Gegenregulation oder verminderter Organdurchblutung führt. Viele andere Wirkungen (z. B. Wirkungen auf das Elektrolytgleichgewicht, bestimmte anaphylaktoide Reaktionen oder Entzündungsreaktionen der Schleimhäute) sind auf die ACE-Hemmung zurückzuführen oder auf andere pharmakologische Wirkungen von Ramipril oder Piretanid.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Ramipril Piretanid Winthrop, seinen Bestandteilen Ramipril und Piretanid, anderen ACE-Hemmern oder vergleichbaren Diuretika beobachtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen von Ramipril:

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Herzerkrankungen</i>		Myokardischämie inkl. Angina Pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme			
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Eosinophilie	Erniedrigte Anzahl von - Leukozyten (inkl. Neutropenie oder Agranulozytose), - Erythrozyten, - Thrombozyten; Hämoglobin erniedrigt	Leukozytose, BSG erhöht	Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Hämatokrit erniedrigt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl (Benommenheit)	Vertigo, Parästhesien, Geschmacksverlust, Geschmacks-	Tremor, Gleichgewichtsstörungen		Zerebrale Ischämie inkl. ischämischen Schlaganfalls und

		störungen			transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten (beeinträchtigte Reaktionen), brennendes Gefühl, Geruchsstörungen
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen inkl. verschwommenen Sehens	Konjunktivitis		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Hörstörungen, Tinnitus		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Bronchospasmus inkl. Verschlimmerung von Asthma, Rhinitis, Nasenschleimhautschwellung			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gastrointestinale Entzündungen, Verdauungsstörungen, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), erhöhte Pankreasenzyme, intestinales Angioödem, Schmerzen im Oberbauch inkl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Glossitis	(Sub-)Ileus	Stomatitis aphthosa (entzündliche Reaktionen der Mundhöhle)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nierenfunktionsstörungen inkl. akuten Nierenversagens, vermehrte Urinausscheidung, Verschlechterung einer bestehenden Proteinurie, Blutharnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Exanthem, insbesondere makulopapulöses	Angioödem (höhere Inzidenz bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe; kann lebensbedrohlich werden, selten kann ein ernsthafter Verlauf zu einer tödlichen Obstruktion der	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	Photosensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme

		Atemwege führen), Pruritus, Hyperhidrosis			Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie		Arthritis	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>					Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>	Kalium im Blut erhöht	Anorexie, verminderter Appetit			Natrium im Blut erniedrigt
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen, Synkope	Erröten (Flush)	Gefäßstenose, Minderdurchblutung (Exazerbation von Durchblutungs- störungen), Vaskulitis	Schock	Raynaud- Syndrom
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit	Fieber	Asthenie		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen auf Insektenstiche werden unter ACE-Hemmung verstärkt), antinukleäre Antikörper erhöht
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Leberenzyme und/oder konjugiertes Bilirubin erhöht	Cholestatischer Ikterus, Leber- zellschädigung	Cholangitis	Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Vorübergehende Erektionsstörungen, verminderte Libido			Gynäkomastie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen inkl. Somnolenz	Verwirrtheit, Apathie		Aufmerksamkeits- störungen

Nebenwirkungen von Piretanid:

(Hier werden nur Nebenwirkungen aufgeführt, die unter Ramipril noch nicht genannt wurden.)

	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Hämokonzentration
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Symptome einer Harnabflussbehinderung bei Patienten mit gestörter Blasenentleerung oder Prostatahyperplasie, Entwicklung eines Flüssigkeitsdefizits
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Muskelschwäche, neuromuskuläre Übererregbarkeit und Tetanie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Dehydratation, Hypovolämie, Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Erhöhung der Konzentration von Cholesterin und Triglyceriden im Serum, Entwicklung oder Verschlimmerung einer metabolischen Alkalose, Zunahme der Harnsäurekonzentration im Serum, Auslösung von Gichtanfällen, Blutzuckererhöhung, Verschlechterung der Glukosetoleranz, Manifestation eines latenten Diabetes mellitus, Verschlechterung eines manifesten Diabetes mellitus, Glukosurie, Durst
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Hörstörungen, wie Tinnitus und Taubheit (manchmal irreversibel)
<i>Gefäßkrankungen</i>	Erhöhte Thromboseneigung

Bei Auftreten von Ikterus oder bei einem deutlichen Anstieg der Leberenzyme ist die Therapie mit Ramipril Piretanid Winthrop abzubrechen und der Patient ärztlich zu überwachen.

Bei Verdacht auf eine schwerwiegende Hautreaktion muss sofort der behandelnde Arzt aufgesucht und ggf. die Therapie mit Ramipril Piretanid Winthrop abgebrochen werden.

*Hinweis:*

Die o. g. Laborparameter sollen vor und regelmäßig während der Behandlung mit Ramipril Piretanid Winthrop kontrolliert werden.

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

### *Symptome bei Überdosierung bzw. Intoxikation*

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung sind folgende Symptome möglich: anhaltende Diurese, exzessive periphere Vasodilatation (mit schwerer Hypotonie, Kreislaufschock), Bradykardie, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, Bewusstseinsstörungen (bis zum Koma), zerebrale Krampfanfälle, Paresen und paralytischer Ileus.

Durch plötzlich einsetzende Harnflut kann es bei Patienten mit behindertem Harnfluss (z. B. durch Prostatahyperplasie) zu einem akuten Harnverhalt mit Überdehnung der Blase kommen.

### *Therapie von Intoxikationen*

Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome.

Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Ramipril Piretanid Winthrop dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Ramipril Piretanid Winthrop), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden.

Bei Hypotonie sollte zunächst eine Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen, bei Nichtansprechen sollten dann zusätzlich Katecholamine (z. B. Norepinephrin, Dopamin) intravenös gegeben werden. Eine Therapie mit Angiotensin II (Angiotensinamid) kann erwogen werden. Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushaltes sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen müssen ständig durchgeführt werden. Bei Hypokaliämie ist eine Kaliumsubstitution erforderlich.

Es liegen keine Erfahrungen bezüglich der Wirksamkeit einer forcierten Diurese, einer Änderung des Harn-pH, einer Hämofiltration oder Dialyse vor, um die Ausscheidung von Ramipril oder Ramiprilat zu beschleunigen. Wenn dennoch eine Dialyse oder Hämofiltration erwogen wird, siehe Abschnitt 4.3. Ramipril und Piretanid sind kaum dialysierbar.

### *Notfalltherapie eines Angioödems*

Bei einem lebensbedrohlichen angioneurotischen Ödem mit Zungen-, Glottis- und/oder Kehlkopfbeteiligung werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen:

Sofortige subkutane Gabe von 0,3 bis 0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blutdruckkontrolle, im Anschluss daran systemische Glukokortikoidgabe.

Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten empfohlen. Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C<sub>1</sub>-Inaktivator-Mangel die Gabe von C<sub>1</sub>-Inaktivator erwogen werden.

Der Patient sollte ins Krankenhaus eingewiesen und mindestens 12 bis 24 Stunden lang überwacht werden. Er sollte erst entlassen werden, wenn die Symptome sich vollständig zurückgebildet haben.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika, Ramipril und Diuretika, ATC-Code: C09BA05.

Ramipril Piretanid Winthrop hat sowohl antihypertensive als auch diuretische Wirkung.

Ramipril und Piretanid werden allein und kombiniert zur Hochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider Komponenten ergänzen sich.

#### *Wirkmechanismus*

##### Ramipril

Ramipril wird in der Leber durch Esterasen zu Ramiprilat, einem Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms, umgewandelt.

Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteronsekretion und somit zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasminogenaktivität.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es wird diskutiert, dass dieser Mechanismus auch an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt ist. Außerdem wird dieses System für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich gemacht.

##### Piretanid

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

Die antihypertensive Wirkung von Piretanid wird neben dem diuretischen Effekt auf die Normalisierung einer gestörten Elektrolytbalance zurückgeführt, hauptsächlich auf eine Reduktion der bei essenziellen Hypertonikern erhöhten Aktivität des freien  $\text{Ca}^{2+}$  in den Zellen der arteriellen Gefäßmuskulatur. Dadurch wird vermutlich die erhöhte Kontraktilität bzw. Ansprechbarkeit der Gefäße gegenüber körpereigenen pressorischen Substanzen, wie z. B. Katecholaminen, reduziert. Das Absinken des erhöhten Blutdrucks parallel zur intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Aktivität (gemessen in Erythrozyten) nach Piretanid-Gabe spricht für einen solchen Zusammenhang.

Zudem bewirkt Piretanid prostaglandinvermittelt und diureseunabhängig eine Zunahme der venösen Kapazität.

## *Pharmakodynamische Wirkungen*

### Ramipril

Ramipril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Ramipril eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss und glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1,5 Stunden nach oraler Gabe von Ramipril, die maximale Wirkung wird in der Regel nach 5 bis 9 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirksamkeit hält bei den empfohlenen Dosierungen über 24 Stunden an. Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Ramipril-Dosis war in der Regel nach 3 bis 4 Wochen ersichtlich.

Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während der Langzeittherapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Ramipril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

### Piretanid

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

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

## *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf



als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Pharmakokinetik von Ramipril*

Die Resorption von Ramipril nach oraler Gabe erfolgt schnell und wird durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung praktisch nicht beeinflusst. Maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Die Elimination erfolgt rasch mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Stunde. Nach Resorption wird Ramipril fast vollständig, bevorzugt in der Leber, zur wirksamen Substanz Ramiprilat hydrolysiert.

Maximale Ramiprilat-Plasmakonzentrationen werden zwischen 2 und 4 Stunden nach oraler Gabe von Ramipril erreicht. Die Elimination von Ramiprilat erfolgt in mehreren Phasen. In der Verteilungs- und Eliminationsphase fällt die Ramiprilat-Plasmakonzentration mit einer Halbwertszeit von etwa 3 Stunden ab. Es folgt eine Übergangsphase mit einer Halbwertszeit von etwa 15 Stunden und eine lange terminale Phase mit sehr niedrigen Ramiprilat-Plasmakonzentrationen und einer Halbwertszeit von etwa 4 bis 5 Tagen. Die lange terminale Phase ist bedingt durch die langsame Dissoziation von Ramiprilat aus der engen, aber sättigbaren Bindung an das Konversionsenzym. In vitro wurde eine Dissoziationshalbwertszeit von 10,7 Stunden bestimmt.

Trotz der langen terminalen Halbwertszeit ist das Fließgleichgewicht („Steady State“) mit gleichbleibenden Ramiprilat-Plasmakonzentrationen bei Mehrfachgabe von Ramipril in einer Dosierung von 2,5 mg und mehr bereits nach etwa 4 Tagen erreicht. Nach Mehrfachgabe wird deshalb eine für die Dosierung relevante „effektive“ Halbwertszeit von 13 bis 17 Stunden ermittelt.

Das Verteilungsvolumen von Ramipril beträgt etwa 90 Liter, das relative Verteilungsvolumen von Ramiprilat etwa 500 Liter. Die Serumproteinbindung beträgt für Ramipril etwa 73 % und für Ramiprilat etwa 56 %.

Die Bioverfügbarkeit von Ramipril liegt zwischen 15 % für 2,5 mg Ramipril und 28 % für 5 mg Ramipril. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Ramiprilats nach oraler Gabe von 2,5 mg und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45 %, bezogen auf gleiche intravenös gegebene Dosen von Ramipril.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance abnimmt. Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abklingen als bei Nierengesunden.

Eine eingeschränkte Leberfunktion führt bei hohen Dosen (10 mg) zu einer verzögerten Aktivierung von Ramipril zum Ramiprilat und einer langsameren Elimination des Ramiprilats.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde nach einer 2-wöchigen Behandlung mit 5 mg Ramipril eine Erhöhung der Ramiprilat-Plasmakonzentrationen sowie der AUC-Werte um das 1,5- bis 1,8-Fache beobachtet.

Bei Älteren (65 bis 76 Jahre) war die Ramipril- und Ramiprilat-Kinetik derjenigen junger, gesunder Probanden vergleichbar.

Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Ramiprils werden 39 % der Radioaktivität mit den Faeces und etwa 60 % mit dem Urin ausgeschieden. Auch nach intravenöser Gabe von Ramipril werden zwischen 50 bis 60 % der Dosis als Ramipril und seine Metaboliten im Urin wiedergefunden. Wird Ramiprilat

intravenös gegeben, finden sich ca. 70 % der Dosis als Ramiprilat und seine Metaboliten im Urin wieder.

Sowohl nach der intravenösen Gabe von Ramipril als auch Ramiprilat werden etwa 50 bzw. 30 % nicht renal ausgeschieden. Bei Patienten mit Gallengangsdrainage werden innerhalb von 24 Stunden nach oraler Einnahme von 5 mg Ramipril nahezu gleiche Dosisanteile im Urin und in der Gallenflüssigkeit wiedergefunden.

Aufgrund der ausgeprägten First-Pass-Aktivierung/Metabolisierung nach oraler Gabe werden nur geringe Mengen des unveränderten Ramiprils im Urin wiedergefunden. Neben der Aktivierung zum Ramiprilat wird Ramipril auch zum inaktiven Diketopiperazin umgewandelt und glukuronidiert. Auch Ramiprilat wird glukuronidiert und zur Diketopiperazinsäure umgewandelt. Mit Ausnahme von Ramiprilat sind alle gebildeten Metaboliten und Ramipril selbst pharmakologisch inaktiv.

Nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg Ramipril konnte eine Ramipril-Konzentration in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen sind jedoch nicht bekannt.

#### *Pharmakokinetik von Piretanid*

Piretanid wird nach oraler Gabe schnell resorbiert. Die maximale Serumkonzentration ist etwa 1 Stunde nach Einnahme erreicht.

Sowohl bei normaler als auch eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die Bioverfügbarkeit 80 bis 90 % bei vergleichsweise geringer inter- und intraindividuelle Variabilität.

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

Die Serumproteinbindung von Piretanid beträgt etwa 90 %.

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

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

Üblicherweise ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Piretanid geht in die Muttermilch über.

#### *Pharmakokinetik von Ramipril Piretanid Winthrop*

Bei kombinierter Gabe von Ramipril und Piretanid kam es zu einem mäßigen Anstieg der maximalen Serumkonzentration ( $C_{\max}$ ) von Ramipril und Ramiprilat sowie der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Die Wiederfindung von Ramiprilat im Urin war erhöht, die Gesamtwiederfindung von Ramipril und seinen Metaboliten im Urin blieb jedoch unverändert.

Die maximale Serumkonzentration von Piretanid ( $C_{\max}$ ) war bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril leicht erniedrigt, unbeeinflusst blieben jedoch AUC, die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration ( $t_{\max}$ ) sowie die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ). Auch die Wiederfindung von Piretanid im Urin war nicht signifikant verändert.

Die beschriebene Pharmakokinetik bei gleichzeitiger Gabe beider Substanzen führte zu keiner Beeinflussung der pharmakodynamischen Effekte von Ramipril oder Piretanid.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Toxikologische Eigenschaften von Ramipril

##### *Akute Toxizität*

Der orale LD<sub>50</sub>-Wert für Ramipril bei der Ratte ist größer als 10.000 mg/kg KG, d. h., Ramipril ist akut vollkommen untoxisch. Die Symptomatologie der akuten Vergiftung ist unspezifisch. Auch beim Beagle-Hund ist Ramipril akut ungiftig (LD<sub>50</sub> 1.000 mg/kg KG).

##### *Chronische Toxizität*

Versuche mit Ramipril wurden an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Bei chronischer Applikation an Ratten führen tägliche Dosen in der Größenordnung von 40 mg/kg KG zu Anämie und einer Elektrolytverschiebung im Plasma. Bei den in Dosen ab 3,2 mg/kg KG sich andeutenden morphologischen Nierenveränderungen (distale Tubulusatrophie) handelt es sich um Effekte, die pharmakodynamisch erklärt werden können und der Substanzklasse eigen sind. Die Tubulusatrophie tritt nur bei der Ratte auf, nicht beim Hund und Affen.

Bei den Nicht-Nager-Spezies Hund und Affe wurde eine deutliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparates, insbesondere bei Dosen ab 250 mg/kg KG täglich und mehr, beobachtet. Dies kann als ein indirekter Beweis für die pharmakodynamische Aktivität von Ramipril bei der Hemmung des Angiotensin-Konversions-Enzyms gewertet werden (gesteigerte Reninproduktion).

Hinweise auf eine Blutbildveränderung sowie eine Elektrolytverschiebung wurden auch bei Hunden und Affen gefunden.

##### *Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial*

Langzeituntersuchungen mit Ramipril an der Maus und an der Ratte ergaben keine neoplastischen Eigenschaften. Das in der Hauptsache bei männlichen Ratten beobachtete Auftreten von oxyphilen Zellen in den Nierentubuli nach relativ hohen Dosen Ramipril pro kg KG korreliert mit den altersabhängigen funktionellen und morphologischen Veränderungen der chronischen Niereninsuffizienz. Ausführliche Mutagenitätsuntersuchungen in mehreren Systemen verliefen negativ.

##### *Reproduktionstoxizität*

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an der Ratte, am Kaninchen und am Affen erbrachten keine teratogenen Eigenschaften.

Eine Verabreichung von Ramipril an Ratten während der Fetalperiode und während der Laktationszeit führt bei den Nachkommen ab Dosen von 10 mg/kg KG/Tag zu nicht reversiblen Schädigungen der Nieren (Nierenbeckenerweiterung).

Fertilitätsstörungen bei männlichen und weiblichen Ratten wurden nicht beobachtet. Im Tierversuch geht Ramipril in die Muttermilch über.

Für ACE-Inhibitoren sind in den letzten Jahren Fälle eines fetalen Syndroms beschrieben worden, das durch schwere Hypoplasie der Schädelknochen, intrauterine Wachstumsretardierung, Oligohydramnion und neonatale Anurie gekennzeichnet ist und zum Tod des Neugeborenen führen kann. Als Ursache wird die hypotensive Wirkung auf den Fetus während des 2. und 3. Trimesters der Schwangerschaft angenommen.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Stillzeit vor.

#### *Immuntoxikologie*

Ramipril war in Immuno-Toxizitäts-Tests unauffällig.

#### *Toxikologische Eigenschaften von Piretanid*

##### *Akute Toxizität*

Akute Toxizitätsprüfungen an Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden ergaben keine Besonderheiten. Bei oraler Verabreichung lag die LD<sub>50</sub> bei Ratten und Mäusen im Bereich mehrerer Gramm, beim Kaninchen bei 1,25 g/kg KG und nur beim Meerschweinchen bei 93,2 mg/kg KG.

##### *Subchronische und chronische Toxizität*

Bei der Ratte kam es in Toxizitätsstudien über 30 Tage dosisabhängig (40 mg und 400 mg Piretanid/kg KG/Tag) zu reversibler Hämokonzentration sowie zu Tubulusverkalkungen.

Beim Hund trat in Dosierungen von 1,25 mg und 16 mg Piretanid/kg KG/Tag über 30 Tage eine streifenförmige Atrophie des Nierenparenchyms auf. Weiterhin wurden Knochenveränderungen als Zeichen einer Entkalkung beobachtet.

Bei 12-monatiger oraler Behandlung von Beagle-Hunden mit 0,05 mg, 0,8 mg oder 12,5 mg Piretanid/kg KG/Tag fanden sich alle substanzbedingten pathologischen Veränderungen nur in der Gruppe mit der höchsten Dosis, die das mehr als 100-Fache der therapeutischen Dosis beim Menschen beträgt und beim Hund das 250-Fache der diuretischen Schwellendosis darstellt.

Bei der höchsten Dosis war der Harnstoff-Stickstoff im Serum signifikant erhöht, PAH- und Inulin-Clearance zeigten reduzierte Werte. In den ersten 6 Wochen war die Kalziumkonzentration im Serum erhöht, was als Zeichen einer erhöhten Kalziummobilisierung gedeutet werden kann. Hierfür sprechen auch eine reaktive Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und die histologischen Zeichen einer Änderung des Knochenstoffwechsels. Folge der höchsten Dosis waren auch speziesspezifische herdförmige, vorwiegend subkapsuläre, degenerative Nierenparenchymveränderungen.

Rhesusaffen erhielten ein Jahr lang 0,4 mg, 2,0 mg oder 10,0 mg Piretanid/kg KG/Tag. Nur die höchste Dosis bewirkte bei einigen Tieren pathologische Veränderungen, die auf die exzessive Diurese zurückzuführen waren: Knochenveränderungen, die durch eine Kalziummobilisierung zu erklären sind, sowie sehr diskrete bis deutlicher erkennbare Nierenschädigungen.

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

##### *Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial*

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

##### *Reproduktionstoxizität*

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

Toxikologische Eigenschaften der Kombination von Ramipril und Piretanid im Verhältnis  
5 mg : 6 mg

*Akute Toxizität*

Der orale LD<sub>50</sub>-Wert beträgt bei der Ratte 5.414 mg/kg KG, d. h., die Verabreichung der Kombination erwies sich als akut untoxisch. Synergistische Effekte der beiden Einzelsubstanzen traten nicht auf.

*Subchronische und chronische Toxizität*

Ratten wurden über drei Monate mit der Kombination in Dosierungen von 0,66 mg, 1,1 mg, 5,0 mg oder 22,0 mg/kg KG/Tag oral behandelt. Alle Tiere überlebten, wobei die Gewichtszunahme reduziert war. Bei weiblichen Tieren wurden erniedrigte Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte (nur nach 22 mg/kg KG/Tag) und erhöhte Serumharnstoffwerte (nach 5 mg und 22 mg/kg KG/Tag) gefunden, die sich nach Behandlungsende normalisierten. In den höher dosierten Gruppen (5 mg und 22 mg/kg KG/Tag) fanden sich vereinzelt Zeichen von Tubulusatrophien. Sporadisch beobachtete Tubulusverkalkungen wurden auch nach Piretanid beschrieben.

Insgesamt sind alle aus der Untersuchung der Kombination an Ratten gewonnenen Befunde von den Einzelkomponenten her bekannt. Auch ergab sich kein Hinweis auf eine toxikologische Interaktion von Ramipril und Piretanid im Sinne einer Potenzierung der Effekte.

Affen erhielten die Kombination Ramipril/Piretanid in Dosierungen von 1,1 mg, 4,4 mg oder 17,6 mg/kg KG/Tag über drei Monate. Die Nahrungsaufnahme war dosisabhängig reduziert, das Körpergewicht sank. Nach der höchsten Dosis kam es zu einem Abfall von Erythrozyten und Hämoglobin sowie zu einem Anstieg der Serumharnstoffwerte. Diese Befunde normalisierten sich nach Behandlungsende. Die histologischen Untersuchungen zeigten als Ausdruck der Wirkung von Ramipril lediglich eine dosisabhängige (nach 4,4 mg und 17,6 mg/kg KG/Tag) reversible Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen in den afferenten Arteriolen der Nieren.

*Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial*

Kanzerogenitäts- und Mutagenitätsuntersuchungen wurden mit der Kombination nicht durchgeführt, da die Prüfungen der Einzelkomponenten kein diesbezügliches Risiko erkennen ließen.

*Reproduktionstoxikologie*

In embryotoxikologischen Untersuchungen wurde die Kombination Ratten oral in der sensiblen Phase der Organogenese verabreicht, zunächst zur Dosisfindung in Dosierungen von 75 mg bis 1.000 mg/kg KG/Tag. In allen Dosierungsgruppen traten Todesfälle auf.

Um Aussagen über die Teratogenität machen zu können, wurde die Kombination in einer darauf folgenden Untersuchung an Ratten mit einer Dosierung von 37,5 mg/kg KG/Tag verabreicht. Es ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Effekte, Todesfälle traten nicht auf.

An Kaninchen führte die Kombination Ramipril/Piretanid in einer Dosierung von 0,55 mg/kg KG/Tag in der sensiblen Phase der Organogenese maternal lediglich zu einer leichten Verzögerung der Gewichtszunahme. Auf die intrauterine Entwicklung der Nachkommen sowie die Lebensfähigkeit innerhalb von 24 Stunden nach Geburt hatte sie jedoch keinen Einfluss. Nach einer Dosierung von 1,1 mg/kg KG/Tag waren bei den Muttertieren die Futter- und Trinkwasseraufnahme sowie die Gewichtszunahme reduziert, die Nierengewichte erhöht. Außerdem traten Todesfälle, Aborte und Frühgeburten auf. Die lebend entbundenen Feten waren leicht im Wachstum zurückgeblieben, die Überlebensrate war geringer und die Anzahl der Feten mit einer dreizehnten Rippe leicht erhöht.

Insgesamt ergaben die Untersuchungen an Ratte und Kaninchen, dass die Kombination etwas toxischer ist als die Einzelkomponenten, ein Hinweis auf teratogene Effekte ergab sich jedoch nicht.

In einem peri- und postnatalen Verträglichkeitsversuch an Ratten wurde die Kombination in einer Tagesdosis von 18,75 mg/kg KG/Tag im letzten Drittel der Gravidität und in der dreiwöchigen Laktationszeit oral verabreicht. Es kam zu einer leichten Reduktion der Futteraufnahme bei den Muttertieren. Die Jungtiere wiesen bei der Geburt eine verminderte Größe auf, in der Folgezeit jedoch verlief die postnatale Entwicklung der Jungtiere normal.

Untersuchungen zur möglichen Beeinträchtigung der Fertilität und Reproduktion wurden mit der Kombination nicht durchgeführt, da die Ergebnisse mit den Einzelkomponenten keine toxische Wirkung erwarten ließen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose, vorverkleisterte Stärke aus Mais, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung  
Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Winthrop Arzneimittel GmbH  
65927 Frankfurt am Main

Mitvertrieb  
**Zentiva Pharma GmbH**  
65927 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 02 00 10\*

Telefax: (01 80) 2 02 00 11\*

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

29751.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.08.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.02.2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2019

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

---

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).