

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acecomb semi - Tabletten
Acecomb mite - Tabletten
Acecomb - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Acecomb semi - Tabletten:

1 Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Acecomb mite - Tabletten:

1 Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Acecomb - Tabletten:

1 Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Acecomb semi - Tabletten:

Pfirsichfarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und einer Prägung „10 12.5“ auf der anderen Seite.

Acecomb mite - Tabletten:

Weißer, runde Tabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und einer Prägung „20 12.5“ auf der anderen Seite.

Acecomb - Tabletten:

Pfirsichfarbene, runde, Tabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und einer Prägung „20 25“ auf der anderen Seite.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Lisinopril oder Hydrochlorothiazid alleine keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Die Gabe der fixen Kombination Lisinopril/HCT wird erst nach vorangegangener individueller Doseinstellung mit den Einzelsubstanzen empfohlen.
Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Erwachsene

Für die Initialtherapie, respektive für Patienten, die eine geringere Lisinopril-Dosis benötigen, wird die Behandlung mit der niedrigsten Dosierung von 1 Tablette Acecomb semi (10 mg Lisinopril + 12,5 mg Hydrochlorothiazid) einmal täglich morgens empfohlen.

Je nach Blutdruck und allgemeinem Gesundheitszustand des Patienten kann nach 2 Wochen auf die übliche Erhaltungstherapie mit Acecomb mite (entspricht 20 mg Lisinopril + 12,5 mg Hydrochlorothiazid) einmal täglich morgens umgestellt werden.

Wenn sich der therapeutische Effekt nach 2-4 Wochen nicht einstellt, kann die Dosierung auf 1 Tablette Acecomb (entspricht 20 mg Lisinopril + 25 mg Hydrochlorothiazid) einmal täglich morgens erhöht werden.

Die empfohlene Tages-Maximaldosis beträgt 20 mg Lisinopril + 25 mg Hydrochlorothiazid (entspricht 2 Acecomb semi - Tabletten oder 1 Acecomb - Tablette).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten (vorzugsweise morgens) mit reichlich Flüssigkeit, ausgenommen Alkohol, eingenommen werden, da die Resorption unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgt. Die Einnahme soll immer zur selben Tageszeit erfolgen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min darf die Kombination nur nach Dosisanpassung der einzelnen Komponenten angewendet werden.

Bei diesen Patienten beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Lisinopril als Monotherapie 5-10 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosis von Lisinopril/HCT soll so niedrig wie möglich gehalten werden.

Die Kreatinin-Clearance kann aus dem Serum-Kreatinin mittels folgender Formel ermittelt werden:

Männer:

$$\text{Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg \%)}}$$

Frauen:

Obiger Wert ist mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

Diuretikavorbehandlung

Zu Beginn der Behandlung kann eine symptomatische Hypotonie entstehen, insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. durch Erbrechen/Durchfall, Diuretikavorbehandlung).

Eine Diuretikatherapie ist 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Acecomb abzusetzen.

Ist dies nicht möglich, wird die Behandlung mit Lisinopril als Monotherapie in einer Dosierung von 5 mg begonnen.

Diese Patienten sind nach der ersten Dosis hinsichtlich der Symptome eines Blutdruckabfalls sorgfältig zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Acecomb in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Bei älteren Patienten muss die Behandlung unter sorgfältiger Überwachung der Nierenfunktion eingeleitet werden. Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).

Nach der ersten Dosis sind bei älteren Patienten Symptome eines Blutdruckabfalls sorgfältig zu überwachen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lisinopril oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), Hydrochlorothiazid, andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen mit Thiaziden beachten!) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angioneurotisches Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit der Einnahme eines Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmers
- Hereditäres oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- Anurie bzw. schwere Nierenfunktionsstörung (Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Häodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Acecomb darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Die gleichzeitige Anwendung von Acecomb mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt soll unbedingt über die vorangegangene Therapie informiert sein. Die Behandlung mit Acecomb bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Hypotonie und unausgeglichener Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Wie bei jeder blutdrucksenkenden Therapie kann bei einigen Patienten eine symptomatische Hypotonie auftreten. Das wurde im Allgemeinen selten bei Patienten mit unproblematischer Hypertonie beobachtet, ist jedoch wahrscheinlicher bei Patienten, die unter *schwerer Renin-abhängiger Hypertonie* leiden, oder wenn ein *unausgeglichener Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt* vorliegt, (z. B. Flüssigkeitsverlust, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die durch eine vorherige diuretische Therapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen entstehen können) (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Warnzeichen für derartige Störungen sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, muskuläre Ermüdbarkeit, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen. Wie bei jedem Patienten unter Diuretikatherapie sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serum-Elektrolyte durchgeführt werden.

Thiazide können Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts verursachen. (*Hypokaliämie, Hyponatriämie* oder *hypochlorämische Alkalose*).

Die durch Thiaziddiuretika verursachte Hypokaliämie kann durch die gleichzeitige Therapie mit Lisinopril abgeschwächt werden. Das *Hypokaliämie*-Risiko ist besonders hoch bei Leberzirrhose, forcierter Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer Verdünnungs-*Hyponatriämie* kommen. Der *Chloridmangel* ist dabei in der Regel wenig ausgeprägt und erfordert keine Therapie.

Thiazide können die renale Calcium-Ausscheidung vermindern und so, bei Fehlen sonstiger bekannter Erkrankungen mit beeinträchtigtem Calcium-Metabolismus, zu einer intermittierenden leichten Erhöhung des Calcium-Serumspiegels führen. Eine ausgeprägte *Hypercalcämie* kann von einem maskierten *Hyperparathyreoidismus* zeugen. Thiazide sollten im Falle einer parathyroidalen Funktionsprüfung abgesetzt werden.

Es wurde gezeigt, dass Thiazide die renale Ausscheidung von Magnesium steigern und so eine *Hypomagnesiämie* hervorrufen können.

Auch bei Patienten mit *Herzinsuffizienz*, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt eher bei Personen mit höheren Schweregraden der Herzinsuffizienz auf, die hoch dosierte Schleifendiuretika einnehmen und eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkung aufweisen.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz und normalem oder niedrigem Blutdruck kann unter Lisinopril Behandlung eine zusätzliche Erniedrigung des systemischen Blutdrucks eintreten. Diese Wirkung ist vorhersehbar und gewöhnlich kein Grund für einen Abbruch der Therapie. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird sollten Therapiebeginn und Dosiserhöhung unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle vorgenommen werden und es kann eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Therapie mit Acecomb notwendig werden.

Besondere Vorsicht ist auch bei Verabreichung an Patienten mit *ischämischen Herzerkrankungen* oder *zerebrovaskulären Erkrankungen* geboten, da bei diesen Patienten ein exzessiver Blutdruckabfall einen Herzinfarkt oder zerebrovaskuläre Zwischenfälle auslösen könnte.

Sollte es zu einer Hypotonie kommen, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden, und, falls notwendig, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden. Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt keine Kontraindikation für eine Fortführung der Therapie dar.

Nach Wiederherstellung des effektiven Blutdrucks und Blutvolumens kann die Therapie in einer reduzierten Dosierung oder mit Verabreichung eines der Einzelwirkstoffe fortgeführt werden.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Acecomb abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Aorten- und Mitralklappenstenose / Hypertrophe Kardiomyopathie

Acecomb sollte, ebenso wie andere Vasodilatoren, bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. Aortenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie) nur mit Vorsicht angewendet werden. Falls die Obstruktion hämodynamisch relevant ist, ist Lisinopril kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Nierenfunktionsstörungen

Die Nierenfunktion sollte vor Anwendung von ACE-Hemmern generell überprüft werden, und während der Therapie mit Acecomb sollten die Nierenfunktionsparameter, besonders während der ersten Wochen aber auch danach, überwacht werden.

Bei *schwerer Niereninsuffizienz* (Kreatinin-Clearance < 30 ml / min) ist Acecomb kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei *eingeschränkter Nierenfunktion* (Kreatinin-Clearance \leq 80 ml/min) sollte Acecomb erst verschrieben werden, wenn in Folge einer Titration der Einzelwirkstoffe die Notwendigkeit der Dosis, wie sie im Kombinationsprodukt enthalten ist, nachgewiesen wurde. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte des Arzneimittels entstehen, und es kann eine HCT-assoziierte Azotämie auftreten. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts des Blutes ohne Eiweißstickstoff, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine Hypotonie nach Beginn einer Behandlung mit ACE-Hemmern zu einer weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. In diesem Zusammenhang ist über eine akute, normalerweise reversible Niereninsuffizienz berichtet worden.

Bei einigen Patienten mit *beidseitiger Nierenarterienstenose* oder mit einer *einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere*, die mit ACE-Hemmern behandelt worden sind, wurden Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Serum-Kreatinins beobachtet, die normalerweise nach Beendigung der Therapie wieder reversibel sind. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Bei gleichzeitigem Bestehen einer *renovaskulären Hypertonie* ist das Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung begonnen werden.

Da eine *Behandlung mit Diuretika* zu den oben genannten Erscheinungsformen beitragen kann, sollte die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Acecomb sorgfältig überwacht werden.

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne bekannte renovaskuläre Vorerkrankungen kam es unter Therapie mit Acecomb zu einem Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Dieser war in der Regel vorübergehend und nicht schwerwiegend, trat insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Acecomb mit einem Diuretikum auf und betraf gehäuft Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen.

Eine Dosisreduktion und/oder Beendigung der diuretischen und/oder Acecomb-Therapie kann in diesem Fall erforderlich werden.

Diuretikavorbehandlung

Eine Diuretikatherapie ist 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Acecomb abzusetzen. Ist dies nicht möglich, wird die Behandlung mit Lisinopril als Monotherapie in einer Dosierung von 5 mg begonnen.

Nierentransplantation

Acecomb soll, aufgrund ungenügender Daten, von Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation nicht eingenommen werden.

Proteinurie

Insbesondere bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung oder nach Gabe relativ hoher Dosen von Lisinopril kann es in seltenen Fällen zu einer Proteinurie kommen. Bei klinisch relevanter Proteinurie (>1g/Tag) darf Lisinopril nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Die Verabreichung von Acecomb-Tabletten wird nicht empfohlen, weil Patienten, die an primärem Hyperaldosteronismus leiden, nicht auf blutdrucksenkende Arzneimittel ansprechen, die mittels der Inhibierung des RAAS-Systems wirken.

Überempfindlichkeit / Angioödem

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten unter Thiazidtherapie mit oder ohne anamnestisch bekannten Allergien oder Bronchialasthma auftreten.

Ein *Angioödem* von *Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis* und/oder *Larynx* wurde bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Acecomb, behandelt wurden gelegentlich beobachtet. Dies kann jederzeit während der Behandlung auftreten.

In solchen Fällen sollte Acecomb sofort abgesetzt und die Patienten ärztlich therapiert und überwacht werden, um sicherzustellen, dass alle Symptome vor der Entlassung der Patienten komplett beseitigt sind. Auch bei Patienten, bei denen ohne gleichzeitige Atemnot nur die Zunge angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle durch ein angioneurotisches Ödem mit Ödembildung im Kehlkopf oder an der Zunge berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. In solchen Fällen ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten. Diese kann die Verabreichung von Adrenalin und/oder das Freihalten der Atemwege umfassen. Die Patienten sollten unter engmaschiger ärztlicher Überwachung bleiben, bis die Symptome komplett und anhaltend beseitigt sind.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist die Inzidenz eines ACE-Hemmer induzierten Ödems höher als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe. Wie andere ACE-Hemmer senkt Lisinopril den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe unter Umständen weniger wirksam als bei Patienten mit anderer Hautfarbe. Dies ist möglicherweise auf eine höhere Prävalenz von niedrigen Reninwerten bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe zurückzuführen.

Patienten, die bereits einmal ein Angioödem entwickelt haben, unabhängig von einer ACE-Hemmer-Therapie, können ein erhöhtes Risiko haben, während einer ACE-Hemmer Therapie ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

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 Acecomb begonnen werden. Eine Behandlung mit Acecomb 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.

Intestinale Angioödeme

Intestinale Angioödeme wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie selten beobachtet. Die Symptome verschwanden nach Absetzen des ACE-Hemmers. Das intestinale Angioödem ist bei Patienten mit ACE-Hemmern und abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit / Erbrechen) bei der Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen.

Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel wie mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus), Racecadotril oder gewebespezifische Plasminogenaktivatoren einnehmen, kann sich das Risiko für das Auftreten eines Angioödems erhöhen (z.B. Schwellung von Atemwegen oder Zunge mit oder ohne Beeinträchtigung der Lungenfunktion) (siehe Abschnitt 4.5).

Hämodialyse

Während der Behandlung mit Acecomb sollte keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) oder LDL-Apherese mit Dextransulfat erfolgen, da die Gefahr besteht, dass Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können.

Im Falle einer Dialyse oder Hämofiltration muss deshalb vorher auf ein Antihypertensivum einer anderen Klasse umgestellt werden, oder eine andere Dialysemembran verwendet werden.

Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese

In seltenen Fällen traten bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen ließen sich durch das zweimalige Aussetzen der ACE-Hemmer Therapie vor jeder Apherese-Sitzung vermeiden.

Desensibilisierung

Bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer Desensibilisierungsbehandlung erhielten (z. B. Insektengiftallergie), sind anaphylaktische Reaktionen aufgetreten. Bei den gleichen Patienten konnten diese Reaktionen vermieden werden, wenn die ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurden. Allerdings traten sie nach versehentlicher Anwendung des Arzneimittels wieder auf.

Leberfunktionsstörungen

In sehr seltenen Fällen entwickelte sich im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer Therapie ein Syndrom, das mit einem cholestatischen Ikterus oder Hepatitis begann und sich zu einer fulminanten Nekrose mit (gelegentlich) tödlichem Verlauf entwickelte. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht bekannt. Wenn sich bei Patienten unter Behandlung mit Acecomb ein Ikterus oder eine starke Erhöhung der Leberenzyme entwickelt, sollte Acecomb abgesetzt und bei den Patienten entsprechende Kontrolluntersuchungen veranlasst werden.

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

Neutropenie / Agranulozytose

Neutropenie / Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie bis hin zur Knochenmarksdepression wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie beobachtet. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ohne sonstige Risikofaktoren tritt nur selten eine Neutropenie auf. Lisinopril sollte jedoch nur mit extremer Vorsicht bei Patienten mit Kollagenosen, Patienten unter Therapie mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid und bei Patienten mit einer Kombination dieser Risikofaktoren angewendet werden, insbesondere wenn bei diesen Patienten eine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die manchmal nicht auf eine intensive antibiotische Therapie ansprachen. Wenn Lisinopril bei dieser Patientengruppe angewendet werden muss, sollte das weiße Blutbild regelmäßig kontrolliert und die Patienten angewiesen werden, auf Infektionszeichen zu achten.

Husten

Das Auftreten von Husten wurde in Zusammenhang mit ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist der Husten unproduktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der

Therapie. Bei der Differentialdiagnose von Husten sollte die Möglichkeit eines durch ACE-Hemmer induzierten Hustens in Betracht gezogen werden.

Lithium

Eine Kombination von Lithium und Lisinopril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Chirurgie / Anästhesie

Während größerer chirurgischer Eingriffe und bei der Anwendung von Anästhetika, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Acecomb die Bildung von Angiotensin II infolge kompensatorischer Reninfreisetzung blockieren. Ein Blutdruckabfall, der auf diesen Wirkmechanismus zurückzuführen ist, kann durch Gabe von Volumenexpandern behoben werden.

Hyperkaliämie

Unter Behandlung mit ACE-Hemmern (einschließlich Acecomb) wurden in einigen Fällen erhöhte Kalium-Serumspiegel beobachtet da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Ein erhöhtes Hyperkaliämie-Risiko haben Patienten mit *beeinträchtigter Nierenfunktion* oder *Diabetes mellitus* und Patienten, die mit *kaliumsparenden Diuretika*, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt), *Kaliumsupplementen* oder *kaliumhaltigen Salzersatzstoffen* und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern sowie mit anderen Arzneimitteln (z. B. *Heparin*) behandelt werden, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen können. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Wenn die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe als erforderlich erachtet wird, sollte der Kalium-Serumspiegel und die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5). Auch bei Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum ist die Entwicklung einer Hypokaliämie nicht ausgeschlossen. Daher sollten regelmäßige Kontrollen des Kaliumspiegels erfolgen.

Schwangerschaft:

Eine Therapie mit ACE-Hemmern soll während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte die Blutzuckereinstellung während der ersten Monate einer Behandlung mit ACE-Hemmern engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Thiazidbehandlung kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Dosisanpassungen der Antidiabetika, einschließlich Insulin, können erforderlich sein. Ein latenter *Diabetes mellitus* kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

Ein Anstieg der *Cholesterin-* und *Triglyceridspiegel* wurde mit der Thiaziddiuretika-Therapie in Zusammenhang gebracht.

Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazidtherapie eine *Hyperurikämie* auftreten und/oder ein Gichtanfall ausgelöst werden. Lisinopril kann jedoch die Harnsäureausscheidung im Urin erhöhen und dadurch den hyperurikämischen Effekt von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und

Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überdacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aderhauterguss_ (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom: Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann.

Doping Test

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Doping-Kontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Photosensibilität

Unter Thiaziddiuretika wurde über Fälle von Lichtempfindlichkeit berichtet. Wenn während der Behandlung eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Sonstiges:

Es liegen Berichte über eine mögliche Exazerbation oder Aktivierung eines Systemischen Lupus Erythematodes (SLE) vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

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

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) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Bei Patienten unter Therapie mit Lisinopril sollte eine engmaschige Kontrolle von Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolyten oder anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, erfolgen. Die gleichzeitige Verabreichung von Aliskiren und Lisinopril bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1.73m²), ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.)

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Nicht empfohlene Kombinationen

Lithium

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und der Lithium-Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöhen und eine bereits bestehende erhöhte Lithiumtoxizität in Kombination mit ACE-Hemmern noch weiter verstärken. Diuretika und ACE-Hemmer vermindern die renale Clearance von Lithium und stellen ein hohes Risiko für Lithiumtoxizität dar. Die gleichzeitige Anwendung von Acecomb und Lithium wird demnach nicht empfohlen. Sollte eine derartige Kombination dennoch erforderlich sein, ist der Lithium-Serumspiegel genauestens zu überwachen! (siehe Abschnitt 4.4)

Kaliumzusatzstoffe, kaliumsparende Diuretika, kaliumhaltige Salze oder sonstige Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum anheben (z. B. Co-trimoxazol)

Der durch Thiaziddiuretika hervorgerufene Kaliumverlust wird gewöhnlich durch die Wirkung von Lisinopril abgeschwächt.

Die Serum-Kalium-Werte bleiben im Allgemeinen innerhalb der Normwerte, in einigen Fällen traten jedoch auch Hyperkaliämien auf. Risikofaktoren dafür sind unter anderem beeinträchtigte Nierenfunktion, Diabetes mellitus und der Einsatz von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), kaliumhaltigen Salzen oder kaliumhaltige Salzersatzmittel. Vorsicht ist auch geboten, wenn Acecomb zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimetoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können dadurch die Serum-Kalium-Werte signifikant erhöht werden. Deshalb wird die Kombination von Acecomb mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Sollte die gleichzeitige Anwendung von Acecomb mit einer dieser Agenzien angezeigt sein, soll die Anwendung mit Vorsicht durchgeführt werden, und die Serum-Kalium-Werte sollen regelmäßig kontrolliert werden. (siehe Abschnitt 4.4)

Andere Kombinationen

Arzneimittel, die zu einem erhöhten Angioödem-Risiko führen können

Bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern mit mTOR-Inhibitoren (z.B. Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus), NEP - Inhibitoren (z.B. Racecadotril), Vildagliptin oder gewebespezifischen Plasminogenaktivatoren kann sich das Risiko für das Auftreten eines Angioödems erhöhen. (siehe Abschnitt 4.4)

Diuretika

Wenn die Therapie eines Patienten, der Acecomb erhält, um ein Diuretikum erweitert wird, ist die antihypertensive Wirkung in der Regel additiv.

Bei Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden, kann es gelegentlich, insbesondere wenn die diuretische Therapie erst kurz zuvor eingeleitet wurde, zu einer überschießenden Senkung des Blutdrucks kommen, wenn die Therapie um Acecomb erweitert wird. Das Risiko einer solchen symptomatischen Hypotonie durch Acecomb kann dadurch begrenzt werden, dass das Diuretikum 2-3 Tage vor Beginn der Therapie mit Acecomb abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin besteht ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen und Hyperkaliämie, und es können Symptome einer Gicht auftreten, weiters besteht ein erhöhtes Risiko für Hyperurikämie. 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.

Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. kaliuretische Diuretika, Corticosteroide, stimulierende Laxanzien, Corticotropin (ACTH), Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylate)

Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids (Elektrolytungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie) verstärken. Eine sorgfältige Kontrolle der Serumkalium-Spiegel wird empfohlen.

Nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (NSAIDs), einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/d) und nicht selektiver NSAIDs

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs (einschließlich selektiver COX-2-Hemmer) die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Acecomb und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen.

Diese Effekte sind in der Regel reversibel. In seltenen Fällen kann akutes Nierenversagen auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie ältere oder dehydrierte Menschen.

Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Gold

Auftreten von nitritoiden Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Hautrötung, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwer sein können). Nitritoide Reaktionen nach einer Injektion von Gold (z. B. Natriumaurothiomalat) wurden häufiger bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie beobachtet.

Andere Antihypertensiva

Durch gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva wie Betablocker, Methyldopa, Calciumantagonisten oder Diuretika wird die hypotensive Wirkung von Acecomb verstärkt und somit ein zusätzlicher Abfall des Blutdrucks verursacht.

Die gleichzeitige Anwendung von Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter absenken.

Trizyklische Antidepressiva / Antipsychotika / Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika oder bestimmten Anästhetika mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4)

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)

Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika, die jedoch nicht so ausgeprägt ist, um deren Anwendung auszuschließen. Umgekehrt können auch Sympathomimetika den antihypertensiven Effekt von ACE-Hemmern abschwächen.

Antidiabetika

Aus epidemiologischen Studien haben sich Hinweise ergeben, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika) zu einer erhöhten blutzuckersenkenden Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Dieses Phänomen trat gehäuft in den ersten Wochen der Kombinationstherapie und bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf. Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

Arzneimittel, die Torsade-de-pointes-Tachykardien auslösen können

- Klasse I a-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Sotalol),
- Einige Antipsychotika (z. B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Pimozid, Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid, Droperidol, Haloperidol)
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin - i.v., Halofantrin, Ketanserin, Mizolastin, Mixofloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin - i.v.)

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht geboten, wenn Acecomb mit Substanzen angewendet wird, die Torsade-de-pointes auslösen können.

Lovastatin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Lovastatin besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie.

Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid

Die gleichzeitige Anwendung mit ACE-Hemmern kann zu einem verstärkten Leukopenie-Risiko führen (siehe Abschnitt 4.4).

Digitalis-Glykoside

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Digitalistoxizität assoziiert mit einer thiazidinduzierten Hypokaliämie.

Calciumsalze und Vitamin D

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Calciumsalzen kann es aufgrund verringerter Ausscheidung zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels kommen. Eine sorgfältige Kontrolle der Serumkalium-Spiegel wird empfohlen und eine Dosisanpassung kann erforderlich sein, falls Calciumsalze oder Vitamin D verschrieben werden müssen.

Beta-Blocker und Diazoxid

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.

Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon, Allopurinol)

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Allopurinol ist das Risiko für eine Nierenschädigung und eine Leukopenie erhöht.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)

Anticholinergika können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen.

Amantadin

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

Colestyramin und Colestipolharze

Die Resorption von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen verzögert oder reduziert. Deshalb sollten Sulfonamiddiuretika mindestens 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach Einnahme dieser Mittel eingenommen werden.

Zytotoxische Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

Sotalol

Eine thiazidinduzierte Hypokaliämie kann das Risiko für sotalolinduzierte Arrhythmie erhöhen.

Anästhetika und Sedativa

Es kann eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie auftreten.

Methyldopa

Bei gleichzeitiger Gabe von Methyldopa und Hydrochlorothiazid wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.

Carbamazepin

Patienten, die Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Carbamazepin erhalten, können eine Hyponatriämie entwickeln. Diese Patienten sind auf die Möglichkeit einer Hyponatriämie hinzuweisen und sollten entsprechend überwacht werden.

Jodhaltige Kontrastmittel

Im Falle eines durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.

Alkohol

Eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Acecomb durch Alkohol sowie eine Wirkungssteigerung von Alkohol im Zusammenhang mit der Einnahme von ACE-Hemmern wurde beobachtet.

Indomethacin

Indomethacin kann die antihypertensive Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Hydrochlorothiazid und Lisinopril vermindern.

Interaktion mit Labortests

Da Thiazide den Calcium-Metabolismus beeinträchtigen können, sollte die Behandlung mit Acecomb einige Tage vor Durchführung eines Nebenschilddrüsentests unterbrochen werden.

Die Thiazide können den Serumspiegel von PBI (proteingebundenem Jod) ohne Zeichen einer Schilddrüsenstörung senken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird während des ersten Trimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Trimenons kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
--

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, ist vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen Behandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische

Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Die Aussagekraft von Tierstudien ist nicht ausreichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie verursachen.

Hydrochlorothiazid soll nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden, da ein Risiko für verringertes Plasmavolumen und plazentare Minderperfusion ohne einen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung besteht. Hydrochlorothiazid soll bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie nicht angewendet werden, außer in den seltenen Situationen, in denen keine andere Behandlung in Frage kommt.

Stillzeit

Die Anwendung von Acecomb in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Muttermilchproduktion hemmen.

Hypokaliämie, Kernikterus und Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonamiden können auftreten.

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

Wie bei anderen Antihypertensiva kann durch Hypotonie, Schwindel oder Müdigkeit, Benommenheit und Ohnmachtsanfälle die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen leicht bis mäßig beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Änderung der Dosis sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

Beim Lenken von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Am häufigsten (1% bis 10% der Patienten) wurde über Husten, Schwindel, Hypotonie einschließlich orthostatischer Hypotonie und Kopfschmerzen berichtet.

Weniger häufig waren Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Hautausschlag, Gicht, Herzklopfen, Beklemmungsgefühl, Muskelkrämpfe und –schwäche, Parästhesien, Asthenie und Impotenz.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sialadenitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich Thrombozytopenie
Selten: Anämie, Leukopenie, Knochenmarkdepression,
Sehr selten: Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel
Gelegentlich: Hyperkaliämie, Anorexie, vermindertes Serum-Kalium, Durst
Selten: Hyponatriämie
Sehr selten: Hypoglykämie
Nicht bekannt: Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hypercalcämie, Dehydratation

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schwindel, Parästhesien, Benommenheit, Kopfschmerzen, Synkope
Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Depressionen, Störungen des Geschmacksempfindens, Schlafstörungen, Depressive Symptome, Appetitlosigkeit
Selten: Geistige Verwirrtheit (Halluzination), Ruhelosigkeit, Geruchsstörungen

Augenerkrankungen

Selten: Xanthopsie, zeitweiliges Verschwommensehen
Nicht bekannt: akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, kardiale Arrhythmien

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Störungen (einschl. Hypotonie),
Gelegentlich: Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse, möglicherweise durch übermäßige Blutdrucksenkung bei Hochrisikopatienten bedingt (siehe Abschnitt 4.4), Raynaud-Phänomen
Selten: Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitiden)
Nicht bekannt: Flush

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten (trocken, anhaltend, siehe Abschnitt 4.4)
Gelegentlich: Rhinitis

Selten Atemnot (z.B. durch Pneumonitis oder Lungenödem)
Sehr selten: Bronchospasmus, Sinusitis, allergische Alveolitis / eosinophile Pneumonie, Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen, Übelkeit
Gelegentlich: Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Mundtrockenheit, Reizmagen, Obstipation
Selten: Pankreatitis
Sehr selten: intestinales Angioödem

Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberenzym- und Bilirubinanstieg, Anstieg der Transaminasen
Sehr selten: Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Ikterus und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen / Angioödem (plötzliche Schwellungen von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx; siehe Abschnitt 4.4), Photosensibilität, Urtikaria, Alopezie, Psoriasis, toxische epidermale Nekrolyse
Sehr selten: verstärktes Schwitzen, Pemphigus, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutane Pseudolymphome** Systemischer Lupus erythematodes ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes
Nicht bekannt: Kutaner Lupus erythematodes ähnliche Hautreaktionen, Purpura

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig Muskelkrämpfe,
Gelegentlich: Muskelschwäche
Nicht bekannt: systemischer Lupus erythematodes, kutaner Lupus erythematodes

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Nierenfunktionsstörungen
Gelegentlich: Anstieg von Harnstoff und Kreatinin
Selten: Urämie, akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis,
Sehr selten: Oligurie / Anurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Impotenz
Selten: Gynäkomastie

Endokrine Erkrankungen

Selten Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion (SIADH)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Asthenie, Schwächegefühl
Gelegentlich: Beklemmungsgefühl.
Selten: Fieber

Untersuchungen

Häufig: Abfall von Hämoglobin
Gelegentlich: Abfall von Hämatokrit
Nicht bekannt: Anstieg von Harnstoff und Kreatinin in Blut und Serum

Untersuchungen

Nebenschilddrüsentest: Die Behandlung mit Acecomb sollte einige Tage vor der Überprüfung der Nebenschilddrüsen unterbrochen werden.

PBI (proteingebundenes Jod) Bestimmung: Der Serumspiegel von PBI wird fälschlich gesenkt.

*Sehr selten wurde berichtet, dass bei manchen Patienten die unerwünschte Entwicklung einer Hepatitis zu einem Leberversagen fortgeschritten ist. Patienten die eine Lisinopril-Hydrochlorthiazidkombination erhalten und Gelbsucht oder nennenswerte Erhöhungen der Leberenzyme entwickeln, sollen das Arzneimittel absetzen und entsprechend medizinisch behandelt werden.

**Daneben wurde ein Symptomenkomplex beobachtet, der eines oder mehrere der folgenden Symptome umfasste: Fieber, Vaskulitis, Myalgien, Arthralgien/Arthritis, Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA), beschleunigte Blutsenkung (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Fälle von Aderhauterquass mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika berichtet.

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 über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Acecomb sind nur eingeschränkt Daten verfügbar.

Symptome einer Überdosierung

Dehydratation aufgrund gesteigerter Diurese, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie), schwere Hypotonie, Bewusstseinsstörungen (bis zum Koma), Konvulsionen, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Kreislaufschock, Nierenversagen, paralytischer Ileus, Hyperventilation, Tachykardie, Angstzustände, Husten., Schwindel, Palpitationen

Therapie einer Überdosierung

Die Behandlung mit Acecomb sollte abgebrochen werden. Die therapeutischen Maßnahmen hängen von Art und Stärke der Symptome ab. Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Acecomb dienen (z. B. Emesis, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Acecomb) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht bzw. korrigiert werden.

Lisinopril kann mittels Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Die Verwendung von High-flux-Polyacrylonitrilmembranen muss jedoch vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bradykardie oder extensive vagale Reaktionen sollen durch Atropingabe behandelt werden. Wenn auch Digitalis gegeben wurde, kann Hypokaliämie die kardialen Arrhythmien verstärken.

Bei Auftreten einer Hypotonie soll der Patient flach gelagert und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden. Bei Nichtansprechen sollen zusätzlich Katecholamine intravenös verabreicht werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden. Kontrollen der Vitalparameter, des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen wie Kreatinin müssen ständig durchgeführt werden. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie stellt für weitere Dosisgaben keine Kontraindikation dar. Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie unter Dosisreduzierung fortgesetzt oder eine der Einzelkomponenten entsprechend weiterverwendet werden. Gegebenenfalls kann eine Korrektur der Elektrolyte notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, ACE-Hemmer, Kombinationen, ACE-Hemmer und Diuretika.

ATC-Code: C09BA03

Acecomb ist eine fixe Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzymhemmers (Lisinopril) mit einem Thiaziddiuretikum (Hydrochlorothiazid). Lisinopril und Hydrochlorothiazid wirken durch verschiedene komplementäre Mechanismen blutdrucksenkend.

Lisinopril

Lisinopril ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms und enthält keine Sulfhydrylgruppe. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyldipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Angiotensin II stimuliert unter anderem die Aldosteronsekretion durch die Nebennierenrinde. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung von Angiotensin II und somit zur Vasodilatation. Gleichzeitig kommt es zu einer erhöhten Plasmareninaktivität (Wegfall der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und zur Abnahme der Aldosteronsekretion.

Lisinopril verringert in der Regel den durch Hydrochlorothiazid verursachten Kaliumverlust.

ACE ist identisch mit der Kininase II, einem Bradykinin abbauendem Enzym. Man geht davon aus, dass die durch ACE-Hemmer erhöhten Bradykinin-Spiegel an der blutdrucksenkenden Wirkung beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich sind.

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).

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiaziddiuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiaziddiuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serum-Kalium-Konzentration. Die Renin-Aldosteron-Verknüpfung ist durch Angiotensin II vermittelt, sodass bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid und Lisinopril der Kaliumverlust weniger ausgeprägt ist als bei einer Monotherapie mit Hydrochlorothiazid.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs:

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ($\geq 50\,000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ($\sim 25\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lisinopril

Resorption

Oral eingenommenes Lisinopril wird langsam und unvollständig resorbiert.

Die Bioverfügbarkeit beträgt 25-30%. Die Absorption von Lisinopril wird durch Nahrung nicht beeinflusst. Nach oraler Verabreichung werden maximale Plasmaspiegel innerhalb von 6-8 Stunden erreicht, Steady-State-Konzentrationen nach 4-6 Tagen.

Die maximale Reduktion des Blutdrucks ist etwa 6-8 Stunden nach oraler Einnahme von Lisinopril nachweisbar.

Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion beträgt die kumulative Halbwertszeit, nach mehrmaliger oraler Verabreichung von Lisinopril, etwa 12 Stunden.

Verteilung

Lisinopril wird anscheinend außer an das im Blut zirkulierende Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) nicht an andere Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Lisinopril wird nicht metabolisiert.

Elimination

Lisinopril wird vollkommen unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung von Lisinopril reduziert. Lisinopril ist dialysierbar. Die Clearance von Lisinopril bei gesunden Probanden beträgt ungefähr 50 ml/min. Abnehmende Plasmakonzentrationen zeigen eine verlängerte terminale Phase, die nicht zur Arzneimittellakkumulation beiträgt. Diese terminale Phase ist wahrscheinlich die Zeit, während der die Bindung von Lisinopril an ACE gesättigt ist. Sie ist nicht dosisproportional.

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Im Vergleich mit gesunden Probanden führte die Beeinträchtigung der Leberfunktion bei Patienten mit Zirrhose zu einer verminderten Absorption von Lisinopril. Die Exposition war dennoch aufgrund einer verringerten Clearance erhöht (ungefähr 50%).

Nierenfunktionsstörungen

Durch eine eingeschränkte Nierenfunktion wird die Elimination von Lisinopril, das über die Nieren ausgeschieden wird, verringert. Dies wird klinisch relevant, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min liegt.

Bei einer Kreatinin-Clearance von 30-80 ml/min war die durchschnittliche AUC lediglich um 13% erhöht, während bei einer Kreatinin-Clearance von 5-30 ml/min eine 4- bis 5-fache Erhöhung der durchschnittlichen AUC beobachtet wurde.

Lisinopril kann durch Dialyse entfernt werden. Während 4-stündiger Dialyse verringerten sich die Plasmakonzentrationen von Lisinopril um durchschnittlich 60%, wobei die Dialyse-Clearance zwischen 40 und 55 ml/min lag.

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz besteht im Vergleich mit gesunden Probanden eine höhere Exposition gegenüber Lisinopril (im Durchschnitt erhöht sich die AUC um etwa 125%), aber aufgrund der Wiederfindungsrate von Lisinopril im Urin ist die Resorption im Vergleich zu gesunden Probanden um ca. 16% reduziert.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind im Vergleich zu jüngeren Patienten die Blutkonzentrationen und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve erhöht (um ca. 60%).

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} ca. 2 Stunden), wobei die Resorptionscharakteristika unabhängig von der Darreichungsform (Suspension oder Tabletten) sind. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60-80% nach oraler Gabe. Es gibt Berichte, dass im Vergleich zum nüchternen Zustand die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid sowohl erhöhen als auch verringern kann. Diese Einflüsse sind gering und haben wenig klinische Bedeutung. Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht, und bei einmal täglicher Gabe ist die Akkumulation minimal.

Verteilung

Die Verteilungs- und Eliminationskinetik wurde im Allgemeinen als bi-exponentielle Funktion beschrieben. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg.

Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist an Serumproteine gebunden (40-70%), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 1,8-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.

Elimination

Über 95% der resorbierten Hydrochlorothiazid-Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Die terminale Halbwertszeit beträgt 6 bis 15 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

Nierenfunktionsstörungen

Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Wie für eine Substanz, die nahezu ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien wurde die späte Fetalentwicklung durch ACE-Hemmer gestört und es kam zu Fetal Tod und kongenitalen Fehlbildungen insbesondere des Schädels. Auch Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsverzögerung und Persistenz des Ductus Arteriosus wurden beobachtet. Diese Entwicklungsstörungen werden teils auf eine direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und teils auf eine Ischämie zurückgeführt, die durch maternale Hypotonie mit nachfolgender Verminderung der fetoplazentaren Durchblutung und des Sauerstoff- und Nährstoffangebotes für den Fetus entstehen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Calciumhydrogenphosphat
Maisstärke
vorverkleisterte Stärke
Magnesiumstearat

In Acecomb semi - Tabletten und Acecomb - Tabletten zusätzlich:

rotes Eisenoxid (E172)

gelbes Eisenoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PVC-Blisterstreifen mit 28 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
Dk-2300 København s
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Acecomb semi - Tabletten: 1-21095
Acecomb mite - Tabletten: 1-19511
Acecomb - Tabletten: 1-19510

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Acecomb semi - Tabletten:
Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. November 2012

Acecomb mite - Tabletten:
Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. November 2012

Acecomb - Tabletten:
Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

12/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.