

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Co-Acetan mite -Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 20 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbe, runde, bikonvexe Tablette, gerillt und mit Bruchkerbe auf einer 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

Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Lisinopril oder einem anderen ACE-Hemmer keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat.
Co-Acetan mite wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Co-Acetan mite sollt primär auf den mit Lisinopril oder anderen ACE-Hemmern gemachten Erfahrungen basieren.

Grundsätzlich ist die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die Gabe der fixen Kombination Lisinopril/HCT wird erst nach vorangegangener individueller Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen empfohlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Dosierung

Erwachsene:

Bei Hypertonie beträgt die übliche Dosierung einmal täglich morgens 1 Tablette Co-Acetan mite (20 mg Lisinopril + 12,5 mg Hydrochlorothiazid).

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

Besondere Patientengruppen:

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 soll Co-Acetan mite erst dann verabreicht werden, nachdem eine Dosistitration mit den Einzelkomponenten den Bedarf einer Dosis, wie sie in der Kombinationstablette vorliegt, gezeigt hat.

In diesen Fällen beträgt die empfohlene Anfangsdosierung bei alleinigem Einsatz von Lisinopril 5 bis 10 mg. Die Dosis von Co-Acetan mite soll so niedrig wie möglich gehalten werden. Die Kreatinin-Clearance kann aus dem Serumkreatinin mittels folgender Formel ermittelt werden:

Männer:

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

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 soll 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Co-Acetan mite abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, ist die Behandlung mit Lisinopril als Monotherapie in einer Dosierung von 5 mg zu beginnen.

Diese Patienten sind nach der ersten Dosis hinsichtlich 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 Co-Acetan mite 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 ist bei älteren Patienten Symptome eines Blutdruckabfalls sorgfältig zu überwachen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können vor, während oder nach den Mahlzeiten (vorzugsweise morgens) mit reichlich Flüssigkeit 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lisinopril oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), Hydrochlorothiazid, andere Thiaziddiuretika, Sulfonamidderivate (mögliche Kreuzreaktionen mit Thiaziden beachten!) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit der Einnahme eines Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmers
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem

- 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 Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Co-Acetan 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).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Co-Acetan mit darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Lisinopril

Hypotonie und unausgeglichener Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Wie bei jeder blutdrucksenkenden Therapie kann bei einigen Patienten eine symptomatische Hypotonie auftreten. Das wurde im Allgemeinen selten beobachtet, ist jedoch wahrscheinlicher bei Patienten, die unter *schwerer reninabhängiger Hypertonie* leiden, oder wenn ein *unausgeglichener Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt* vorliegt, z.B. durch diuretische Therapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Bei diesen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serum- Elektrolyte erfolgen.

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 Patienten, die für eine symptomatische Hypotonie empfänglich sind, sollten Therapiebeginn und Dosiserhöhung unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle vorgenommen 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.

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, kann eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Therapie mit Co-Acetan notwendig sein.

Aorten- und Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

Co-Acetan mit 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).

Nierenfunktionsstörungen

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

Bei *schwerer Niereninsuffizienz* (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist Co-Acetan mite kontraindiziert (siehe auch 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 das Auftreten einer akuten, normalerweise reversiblen Niereninsuffizienz berichtet worden.

Bei *eingeschränkter Nierenfunktion* (Kreatinin-Clearance ≤ 80 ml/min) sollte Co-Acetan mite erst verschrieben werden, wenn in Folge einer Titration der Einzelwirkstoffe die Notwendigkeit der Dosis, wie sie im Kombinationsprodukt enthalten ist, nachgewiesen wurde.

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 Co-Acetan mite sorgfältig überwacht werden.

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

Eine Dosisreduktion und/oder Beendigung der diuretischen und/oder Co-Acetan mite Therapie kann in diesem Fall erforderlich 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 (>1 g/Tag) darf Lisinopril nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Überempfindlichkeit/Angioödem

Ein Angioödem mit Schwellungen von Gesicht (v.a. Augenlider, Lippen), Zunge und/oder Larynx aber auch der Extremitäten wurde bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Co-Acetan mite, behandelt wurden, in seltenen Fällen beobachtet. Dies kann jederzeit während der Behandlung auftreten.

In solchen Fällen sollte Co-Acetan mite 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.

Angioödeme im Zusammenhang mit Kehlkopfschwellung können tödlich verlaufen.

Bei Beteiligung von Zunge, und/oder Kehlkopf (v.a. der Glottis) ist daher – wegen der drohenden Gefahr einer Atemwegsobstruktion – unverzüglich eine entsprechende Behandlung einzuleiten (Freihalten der Atemwege und evtl. Verabreichung von Adrenalin). 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.

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 Co-Acetan mite begonnen werden. Eine Behandlung mit Co-Acetan mite 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.

Anaphylaktische Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

Während der Behandlung mit Co-Acetan mite sollte keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux- Membranen (z.B. „AN 69“) 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.

Anaphylaktische Reaktionen in Verbindung mit 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 eine vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer Therapie vor jeder Apherese-Sitzung vermeiden.

Desensibilisierung

Bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer Desensibilisierungsbehandlung erhielten (z.B. mit Bienen- oder Wespengift), 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 hepatischen Nekrose mit (gelegentlich) tödlichem Verlauf entwickelte. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht bekannt. Wenn sich bei Patienten unter Behandlung mit Co-Acetan mite ein Ikterus oder eine starke Erhöhung der Leberenzyme entwickelt, sollte Co-Acetan mite abgesetzt und bei den Patienten entsprechende Kontrolluntersuchungen veranlasst werden.

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. Co-Acetan mite 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 Co-Acetan mite bei dieser Patientengruppe angewendet werden muss, sollte das weiße Blutbild regelmäßig kontrolliert und die Patienten angewiesen werden, auf Infektionszeichen zu achten.

Ethnische Zugehörigkeit

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.

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.

Chirurgie/Anästhesie

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

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, Diabetes mellitus und/oder bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels verbunden sind (z.B. Heparin), bzw. 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).

Diabetiker

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).

Schwangerschaft

Die 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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

Lithium

Eine Kombination von Lithium mit einem ACE-Hemmer wird im Allgemeinen nicht empfohlen (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.

Hydrochlorothiazid (HCT)

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. Die Symptome umfassen das akute Auftreten von verminderten Sehschärfe oder von Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Verabreichung des Arzneimittels auf. Unbehandeltes akutes

Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Medikamenteneinnahme so schnell wie möglich abubrechen. Bleibt der Augeninnendruck unkontrolliert sollten sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen in Betracht gezogen werden. Eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte können zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms gehören.

Nierenfunktionsstörungen

Thiazide sind keine geeigneten Diuretika bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, und sind bei Kreatinin-Clearance Werten von 30 ml/min oder darunter (entspricht moderater bis schwerer Niereninsuffizienz) kontraindiziert.

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).

Diuretikavorbehandlung

Eine Diuretikatherapie sollte 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Co-Acetan mite abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung mit Lisinopril als Monotherapie in einer Dosierung von 5 mg begonnen werden.

Nierentransplantation

Co-Acetan mite wird, aufgrund ungenügender Daten, bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörungen

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).

Metabolische und endokrine Wirkungen

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 oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Störungen im Elektrolythaushalt

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*). 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.

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 *Hyperkalzämie* 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.

Doping Test

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann ein positives Analysenergebnis in einem Doping-Test hervorrufen.

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.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BBC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCT) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCT können zur Entstehung von NMSC beitragen. Patienten, die HCT 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 HCT überdacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 Co-Acetan mite 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.

Sonstiges

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

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

Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Hypokaliämie-Risiko

Auch bei Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum ist die Entwicklung einer Hypokaliämie nicht ausgeschlossen. Daher sollten regelmäßige Kontrollen des Kaliumspiegels erfolgen.

Hyperurikämie-Risiko

Eine Thiazidtherapie kann bei gewissen Patienten die Entwicklung einer Hyperurikämie und/oder Gicht auslösen.

Lisinopril kann jedoch die Harnsäureausscheidung im Urin erhöhen und dadurch den hyperurikämischen Effekt von Hydrochlorothiazid abschwächen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lisinopril

Diuretika

Wenn die Therapie eines Patienten, der Co-Acetan mite 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 Co-Acetan mite erweitert wird. Das Risiko einer solchen

symptomatischen Hypotonie kann dadurch begrenzt werden, dass das Diuretikum 2-3 Tage vor Beginn der Therapie mit Co-Acetan mite abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

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). 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).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Co-Acetan mite behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Risikofaktoren dafür sind unter anderem Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und der Einsatz von Kaliumsupplementen.

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 Co-Acetan mite 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 Co-Acetan mite mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Andere Antihypertensiva

Durch gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva wie Betablocker, Methyldopa, Calciumantagonisten oder Diuretika wird die hypotensive Wirkung von Co-Acetan mite verstärkt. Die gleichzeitige Anwendung von Glyceroltrinitrat, 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)

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.

Allopurinol

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Allopurinol ist das Risiko für eine Nierenschädigung und für Leukopenie erhöht.

Ciclosporin

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

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.

Gold

Selten wurde über nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Hautrötung, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwer sein können) berichtet, die während einer Therapie mit injizierbarem Gold (z.B. Natriumaurothiomalat) in Kombination mit einem ACE-Hemmer auftreten können.

Andere auf das RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) wirkende Arzneimittel (Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Aliskiren)

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).

Heparin

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

Hydrochlorothiazid

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 auf das Serum-Kalium verstärken. Eine sorgfältige Kontrolle der Serumkalium-Spiegel wird empfohlen.

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 Co-Acetan mite mit Substanzen angewendet wird, die Torsade-de-pointes auslösen können.

Digitalis-Glykoside

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

Calciumsalze und Vitamin D

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Calciumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels kommen.

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

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.

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 gestört. Deshalb sollten Sulfonamid-Diuretika mindestens 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach diesen Medikamenten 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.

Ciclosporin

Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.

Alkohol, Anästhetika und Sedativa

Die Möglichkeit des Auftretens einer orthostatischen Hypotonie wird verstärkt.

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.

Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Lithium

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und der Lithium-Toxizität berichtet. Beides kann durch Thiazide noch verstärkt werden. Diuretika und ACE-Hemmer vermindern die renale Clearance von Lithium und stellen ein hohes Risiko für Lithiumtoxizität dar. Die gleichzeitige Anwendung von Co-Acetan mite und Lithium wird demnach nicht empfohlen. Sollte eine derartige Kombination dennoch erforderlich sein, ist der Lithium-Serumspiegel genauestens zu überwachen.

Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin, Adrenalin)

Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika, die jedoch nicht so ausgeprägt ist, um deren Anwendung auszuschließen.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Co-Acetan mite 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.

Alkohol

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

Interaktion mit Labortests

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

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, soll 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 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). Ist es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen, werden Ultraschalluntersuchungen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitt 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 Studien an Tieren ist nicht ausreichend. Hydrochlorothiazid (HCT) ist plazentagängig.

Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von HCT 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

ACE-Hemmer

Da es keine Informationen bezüglich der Verwendung von Co-Acetan mite während der Stillzeit gibt, ist die Anwendung von Co-Acetan mite kontraindiziert. Eine alternative Behandlung mit einem etablierten Sicherheitsprofil während der Stillzeit ist auszuwählen.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Co-Acetan mite während der Stillzeit ist kontraindiziert.

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

Co-Acetan hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Antihypertensiva können mögliche Nebenwirkungen wie Hypotonie, Schwindel, Benommenheit oder Ohnmachtsanfälle die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Änderung der Dosis sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

4.8 Nebenwirkungen

Lisinopril/Hydrochlorothiazid wird im Allgemeinen gut vertragen. In klinischen Studien waren die Nebenwirkungen meist mild ausgeprägt und vorübergehend, und erforderten in den meisten Fällen keine Unterbrechung der Therapie.

Relativ häufig (1% bis 10% der Patienten) wurde über Husten, Schwindel, Hypotonie und Kopfschmerzen berichtet.

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)

Lisinopril

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten:	Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit
Sehr selten:	Knochenmarksdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen

Endokrine Erkrankungen

Selten:	Syndrom einer inadäquaten ADH Sekretion (SIADH, Schwartz-Bartter-Syndrom)
---------	---

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich:	Hyperkaliämie
Selten:	Hyponatriämie
Sehr selten:	Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:	Stimmungsschwankungen, Depressionen, Schlafstörungen
Selten:	Geistige Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	Benommenheit, Kopfschmerzen,
Gelegentlich:	Parästhesien, Schwindel, Störungen des Geschmacksempfindens

Herzerkrankungen

Häufig:	orthostatische Störungen (einschl. Hypotonie), Synkope
Gelegentlich:	Myokardinfarkt, möglicherweise durch übermäßige Blutdrucksenkung bei Hochrisikopatienten bedingt (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich:	Zerebrovaskuläre Ereignisse, möglicherweise durch übermäßige Blutdrucksenkung bei Hochrisikopatienten bedingt (siehe Abschnitt 4.4), Raynaud-Phänomen
Nicht bekannt:	Flush

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:	Husten (trocken, anhaltend)
Gelegentlich:	Rhinitis
Sehr selten:	Bronchospasmus, Sinusitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Transaminasen
Selten: Bilirubinanstieg im Serum
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 (v.a. Augenlider, Lippen), Zunge und/oder Larynx sowie Extremitäten; siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis
Sehr selten: verstärktes Schwitzen, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutane Pseudolymphome

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz
Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit, Asthenie

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.

Hydrochlorothiazid

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sialadenitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie
Selten: Leukopenie, Knochenmarksdepression
Sehr selten: Neutropenie/Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Ruhelosigkeit, Depression, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesien, Appetitlosigkeit

Selten: Benommenheit

Augenerkrankungen

Selten: Xanthopsie, zeitweiliges Verschwommensehen

Nicht bekannt: Aderhauterguss

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel

Herzerkrankungen

Häufig: Synkope

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, kardiale Arrhythmien

Gefäßerkrankungen

Selten: nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitiden)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemnot (z. B. durch Pneumonitis oder Lungenödem)

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Reizmagen, Diarrhoe, Obstipation

Selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Photosensibilität, Hautausschlag, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse

Sehr selten: Lupus erythematodes ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes

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

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Muskelschwäche

Selten: Fieber

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Untersuchungen

Nebenschilddrüsentest: Die Behandlung mit Co-Acetan mite sollte einige Tage vor der Überprüfung der Nebenschilddrüsen unterbrochen werden.

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

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

Symptome einer Überdosierung

Dehydratation aufgrund gesteigerter Diurese, Elektrolytstörungen, schwere Hypotonie, Bewusstseinsstörungen (bis zum Koma), Krämpfe, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Kreislaufchock, Nierenversagen, paralytischer Ileus, Hyperventilation, Tachykardie, Angstzustände, Husten.

Therapie einer Überdosierung

Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Co-Acetan mite dienen (z.B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Co-Acetan mite) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht bzw. korrigiert werden.

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

Bei Auftreten einer Hypotonie bzw. bei Überdosierung 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 des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen müssen ständig durchgeführt werden.

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

Eine vorübergehend auftretende Hypotonie stellt für die Fortsetzung der Behandlung keine Kontraindikation dar. Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie mit einer reduzierten Dosis oder einer der Einzelkomponenten weitergeführt 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
ATC-Code: C09BA03

Co-Acetan mite ist eine fixe Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers (Lisinopril) mit einem Thiazid-Diuretikum (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 Peptidyl-dipeptidase, 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 Plasmapreninaktivität (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 abbauenden 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

Hydrochlorothiazid ist ein Diuretikum mit einer antihypertensiven Wirkung. Es hemmt die aktive Natriumresorption hauptsächlich in den distalen Nierentubuli und fördert die Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser.

Die renale Kalium- und Magnesiumausscheidung nimmt dosisabhängig zu, während Calcium in höherem Maße reabsorbiert wird. Hydrochlorothiazid vermindert das Plasmavolumen und die extrazelluläre Flüssigkeit, verringert das Herzzeitvolumen und senkt den Blutdruck. Bei der Langzeittherapie trägt der reduzierte periphere Widerstand zur Blutdrucksenkung bei.

Co-Acetan mite ist bei der Behandlung der Hypertonie wirksam. Die blutdrucksenkende Wirkung beider Komponenten ist additiv. Auf Co-Acetan mite spricht ein höherer Prozentsatz der Hypertonie-Patienten zufriedenstellend an als auf eine der Einzelkomponenten.

Die blutdrucksenkende Wirkung tritt nach ca. 1-2 Stunden ein und hält mindestens 24 Stunden an.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT 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 HCT-Dosierung (> 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCT: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Der absorbierte Wirkstoff wird vollständig und unverändert renal eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung von Lisinopril reduziert. Lisinopril ist dialysierbar. Die Clearance von Lisinopril bei gesunden Probanden beträgt ungefähr 50 ml/min. Der Großteil von Lisinopril wird während einer frühen Phase eliminiert. Bei niedriger Plasmakonzentration folgt eine

verlängerte terminale Phase, die jedoch nicht zu einer Akkumulation beiträgt. Diese terminale Phase repräsentiert wahrscheinlich eine sättigbare Bindung an Angiotensin-Converting-Enzyme und ist nicht proportional zur Dosis.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Die Störung der Leberfunktion führt bei Patienten mit Leberzirrhose zu einer Abnahme der Lisinopril-Resorption (ca. 30%, bestimmt durch Nachweis im Urin). Dennoch ist die Exposition durch die verringerte Clearance gegenüber Gesunden erhöht (ungefähr 50%).

Nierenfunktionsstörungen

Bei eingeschränkter Nierenfunktion verläuft die nierenabhängige Ausscheidung von Lisinopril verzögert. Dies wird klinisch jedoch erst bei einer glomerulären Filtrationsrate von unter 30 ml/min relevant.

Bei einer leichten bis mittelschweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance von 30-80 ml/min) war die mittlere AUC lediglich um 13% erhöht, während sich bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 5-30 ml/min) ein ca. 4,5-facher Anstieg der durchschnittlichen AUC fand.

Lisinopril kann durch Dialyse ausgewaschen werden. Während 4-stündiger Dialyse nahm die Plasmakonzentration von Lisinopril um durchschnittlich 60% ab; die Dialyse-Clearance liegt zwischen 40 und 55 ml/min.

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 um ca. 60% erhöht.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe rasch aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert ($t_{\max}$ ca. 2 Stunden). Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 65 und 70%.

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 45-90 Minuten ein.

Maximale Plasmakonzentrationen werden gewöhnlich 2-4 Stunden, bei höheren Dosierungen etwa 4-6 Stunden nach Verabreichung gemessen. Die Wirkdauer beträgt dosisabhängig ca. 6-12 Stunden.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 60%.

Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird rasch über die Nieren ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 8 Stunden. Etwa 70% einer oralen Dosis werden innerhalb von 48 Stunden über den Urin eliminiert.

Die terminale Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz verlängert.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Wie auch bei anderen Substanzen, die fast ausschließlich renal ausgeschieden werden, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Calciumhydrogenphosphat
Mannitol (E 421)
Maisstärke
vorverkleisterte Stärke
Magnesiumstearat
Eisenoxid gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium Blisterpackung zu 28 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kwizda Pharma GmbH, Effingergasse 21, 1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-19512

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.09.2017

10. STAND DER INFORMATION

12/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig