Acelisino comp. 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.

Acelisino comp. semi-Tabletten

Pfirsichfarbene, runde, beidseits nach außen gewölbte Tablette.

Acelisino comp. mite-Tabletten

Weiße, runde, beidseits nach außen gewölbte Tablette mit einer Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Acelisino comp. forte-Tabletten

Pfirsichfarbene, runde, beidseits nach außen gewölbte Tablette mit einer Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Lisinopril oder einem anderen ACE-Hemmer keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat.
Acelisino comp. Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Acelisino comp. Tabletten sollte primär auf den mit Lisinopril oder anderen ACE-Hemmern gemachten Erfahrungen basieren.

Hypertonie:

Bei Hypertonie beträgt die übliche Dosierung einmal täglich (vorzugsweise morgens) eine Tablette Acelisino comp. semi (10 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid).
Bei nicht ausreichender Wirkung kann nach 2 Wochen auf eine Tablette Acelisino comp. mite (20 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) oder eine Tablette Acelisino comp. forte (20 mg Lisinopril mit 25 mg Hydrochlorothiazid) umgestellt werden.
Die empfohlene Tages-Maximaldosis liegt bei 20 mg Lisinopril und 25 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich.

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 sollten Acelisino comp.-Tabletten erst 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 Acelisino comp.-Tabletten soll so niedrig wie möglich gehalten werden.
Die Kreatinin-Clearance kann aus dem Serumkreatinin mittels folgender Formel ermittelt werden:
Männer:

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

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

Diuretikavorbehandlung

Zu Beginn der Behandlung kann eine symptomatische Hypotonie auftreten, insbesondere bei Patienten mit Salz- und/ oder Flüssigkeitsmangel (z.B. durch Erbrechen/Durchfall, Diuretikavorbehandlung).
Eine Diuretikatherapie sollte 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Acelisino comp.-Tabletten abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung mit Lisinopril als Monotherapie in einer Dosierung von 5 mg Lisinopril begonnen werden. Diese Patienten sollten nach der ersten Dosis hinsichtlich der Symptome eines Blutdruckabfalls sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Acelisino comp.-Tabletten bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.
Zurzeit vorliegende Daten zu Lisinopril (Monosubstanz) werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten muss die Behandlung unter sorgfältiger Überwachung der Nierenfunktion einge-

leitet werden. Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).
Nach der ersten Dosis sollten bei älteren Patienten Symptome eines Blutdruckabfalls sorgfältig überwacht werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Tabletten können vor, während oder nach den Mahlzeiten (vorzugsweise morgens) mit Flüssigkeit eingenommen werden, da die Resorption unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgt.
Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer) oder andere Thiaziddiuretika, gegen Sulfonamidderivate (mögliche Kreuzreaktionen mit Thiaziden beachten!) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Angioödem in der Anamnese in Zusammenhang mit der Einnahme eines Angiotensin- Converting-Enzym (ACE)-Hemmers,
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem,
- Anurie,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin > 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min),
- schwere Leberfunktionsstörung,
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie,
- zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Acelisino comp. mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) 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 Acelisino comp.-Tabletten bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

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.

Symptomatische Hypotonie

Wie bei jeder blutdrucksenkenden Therapie kann bei einigen Patienten eine symptomatische Hypotonie auftreten. Diese tritt bei Patienten mit einer unkomplizierten Hypertonie selten auf, ist jedoch wahrscheinlicher bei Patienten, deren Blutvolumen reduziert ist, z.B. durch Diuretikatherapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen oder wenn der Patient unter schwerer Renin-abhängiger Hypertonie leidet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei diesen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serum-Elektrolyte erfolgen.
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 mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypertonie sollten Therapiebeginn und Dosiserhöhung unter engmaschiger medizinischer Überwachung erfolgen.
Ähnliche Überlegungen gelten auch für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, da bei diesen Patienten ein exzessiver Blutdruckabfall einen Herzinfarkt oder zerebrovaskuläre Zwischenfälle auslösen könnte.
Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden, und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung erhalten. Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt keine Kontraindikation für eine Fortführung der Therapie dar.
Nach Wiederherstellung des effektiven Blutdrucks und Blutvolumens kann die Therapie in einer redu-

zierten Dosierung oder mit Verabreichung eines der Einzelwirkstoffe fortgeführt werden.
Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz und normalem oder niedrigem Blutdruck kann durch Lisinopril eine zusätzliche Blutdrucksenkung auftreten. Diese Wirkung ist zu erwarten und normalerweise kein Grund mit der Behandlung aufzuhören. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, kann es sein, dass eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Lisinopril- Hydrochlorothiazid-Therapie notwendig wird.

Aorten- und Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

Acelisino comp. sollte, ebenso wie andere Vasodilatatoren, 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

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.
Die Nierenfunktion sollte vor Anwendung von ACE-Hemmern generell überprüft werden, und während der Therapie mit Acelisino comp sollten die Nierenfunktionsparameter, besonders während der ersten Wochen aber auch danach, überwacht werden.
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine Hypotonie, die zu Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie auftritt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. In diesem Zusammenhang wurde über akute, normalerweise reversible, Niereninsuffizienz berichtet.
Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/ min) ist Acelisino comp. kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).
Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤80ml/min) sollte Acelisino comp. 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 Serumkreatinins 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 Acelisino comp. sorgfältig überwacht werden.
Bei einigen hypertensiven Patienten ohne bekannte renovaskuläre Vorerkrankungen kam es unter Therapie mit Lisinopril und einem Diuretikum zu einem Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Falls dies während der Therapie mit Acelisino comp auftritt, sollte die Kombinationstherapie unterbrochen werden. Die Wiederaufnahme der Therapie mit einer geringeren Dosis ist möglich, andernfalls kann eine der beiden Komponenten des Produkts entsprechend alleine angewendet werden.

Diuretikavorbehandlung

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

Nierentransplantation

Acelisino comp. wird, aufgrund fehlender Erfahrung, bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation nicht empfohlen.

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 Acelisino comp.-Tabletten wird nicht empfohlen, weil Patienten, die an primärem Hyperaldosteronismus leiden, nicht auf blutdrucksenkende Arzneimittel ansprechen, die mittels

der Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken.

Anaphylaktoide Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Acelisino comp. ist bei Patienten, die aufgrund eines Nierenversagens einer Hämodialyse bedürfen, nicht indiziert. Es wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet bei Patienten, bei denen bestimmte Hämodialyse-Verfahren durchgeführt wurden (z.B. mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z.B. „AN 69") oder eine LDL-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat) und die gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhielten.

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

Anaphylaktoide Reaktionen bei 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 zeitweilige Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermeiden.

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).

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis begann und sich zu einer fulminanten Nekrose mit (gelegentlich) tödlichem Verlauf entwickelte. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht geklärt. Patienten, die Acelisino comp. einnehmen und Gelbsucht oder einen erheblichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, sollten Acelisino comp. absetzen und entsprechend medizinisch behandelt werden.

Chirurgie/Anästhesie

Bei Patienten, die sich größeren Operationen unterziehen müssen, oder eine Narkose verabreicht bekommen mit Arzneimitteln, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Lisinopril die Bildung von Angiotensin II infolge kompensatorischer Reninfreisetzung blockieren. Ein Blutdruckabfall, der auf diesen Wirkmechanismus zurückzuführen ist, kann durch Gabe von Volumenexpandern behoben werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen, Diabetiker

ACE-Hemmer- und Thiazid-Therapie kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Dosisanpassungen der Antidiabetika, einschließlich Insulin, können erforderlich sein.

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.

Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel kann mit der diuretischen Behandlung mit Thiaziden in Zusammenhang stehen.

Eine Thiazidtherapie kann bei bestimmten Patienten die Entwicklung einer Hyperurikämie und/oder Gicht auslösen. Lisinopril kann jedoch die Harnsäureausscheidung im Urin erhöhen und dadurch die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Störungen im Elektrolythaushalt

Wie bei jedem Patienten unter Diuretikatherapie sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serum-Elektrolyte durchgeführt werden.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts (Hypokaliämie, Hyponatriämie oder hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnzeichen für derartige Störungen sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, 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 Corticosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann bei ödematösen Patienten eine Verdünnungs-Hyponatriämie auftreten.

Ein auftretender Chloridmangel ist in der Regel mild und erfordert keine Therapie.

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

Thiazide können die Calcium-Ausscheidung mit dem Urin vermindern und so zu einer intermittierenden leichten Erhöhung des Calcium-Serumspiegels führen. Eine ausgeprägte Hypercalcämie kann von einem maskierten Hyperparathyreoidismus zeugen. Thiazide sollten vor Durchführung eines Nebenschilddrüsen-Funktionstests abgesetzt werden.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Ein Angioödem von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurde bei Patien-

ten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt wurden, in seltenen Fällen beobachtet. Dies kann jederzeit während der Behandlung auftreten.
In solchen Fällen sollte Lisinopril sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung und Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor Entlassung der Patienten zu gewährleisten. 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 Corticosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.
Sehr selten wurde über Todesfälle bedingt durch Angioödeme in Zusammenhang mit Kehlkopf- oder Zungenödemen 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.
ACE-Hemmer führen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger zu Angioödemen als bei hellhäutigen Patienten.
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).

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.

Desensibilisierung

Bei Patienten, die während einer Desensibilisierungsbehandlung (z.B. mit Bienen- oder Wespengift) ACE-Hemmer erhielten, sind anhaltende 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.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie beobachtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ohne sonstige Risikofaktoren tritt nur selten eine Neutropenie auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Lisinopril sollte jedoch nur mit extremer Vorsicht bei Patienten mit Gefäß-Kollagenosen, Patienten unter immunsuppressiver Therapie, Allopurinol- oder Procainamid-Behandlung oder 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 diesen Patienten angewendet wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes. Die Patienten sollten angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

Ethnische Zugehörigkeit

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist die Inzidenz eines ACE-Hemmer induzierten Angioödems höher als bei hellhäutigen Patienten.
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 Renin-Werten 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.

Doping-Test

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

Hyperkaliämie

Unter Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, wurden in einigen Fällen erhöhte Kalium-Serumspiegel beobachtet. Ein erhöhtes Hyperkaliämie-Risiko haben Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus und Patienten, die mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen sowie mit anderen Arzneimitteln (z.B. Heparin) behandelt werden, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen können. Wenn die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe als erforderlich erachtet wird, sollte der Kalium-Serumspiegel regelmäßig kontrolliert

werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer soll nicht während einer Schwangerschaft 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).

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.

Lithium

Eine Kombination von ACE-Hemmern mit Lithium wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiges

Bei Patienten mit oder ohne Allergie- oder Bronchialasthma-Vorgeschichte können unter Thiazidtherapie Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Eine Exazerbation oder Aktivierung eines Systemischen Lupus erythematodes (SLE) wurde unter Thiazidtherapie beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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).

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und der Lithium-Toxizität berichtet. Diuretika und ACE-Hemmer vermindern die renale Clearance von Lithium. Die gleichzeitige Anwendung führt daher zu einem hohen Risiko einer Lithium-Vergiftung. Die Kombination von Acelisino comp. und Lithium wird daher nicht empfohlen. Wird die Kombination dennoch als notwendig erachtet, sollte der Lithium-Serumspiegel genauestens überwacht werden (siehe Abschnitt 4).

Kaliumergänzungsmittel, kaliumsparende Diuretika, kaliumhaltige Salzersatzstoffe oder sonstige Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum anheben (z.B. Heparin)

Die kaliumausscheidende Wirkung der Thiaziddiuretika wird gewöhnlich durch die kaliumsparende Wirkung von Lisinopril abgeschwächt.

Die Anwendung von Kaliumergänzungsmitteln, kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid) oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Diabetes mellitus, kann zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen.

Falls die gleichzeitige Anwendung von Acelisino comp. und einem dieser Mittel erforderlich ist, sollten diese vorsichtig und unter häufiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4)

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 bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Torsade-de-pointes-induzierenden Arzneimitteln sollte eine gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht erfolgen.

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).

Nichtsteroidale antiinflammatorische/antirheumatische Wirkstoffe (NSAIDs)
Die chronische Anwendung von NSAIDs (selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (>3 g/d) und nicht selektive NSAIDs) kann die antihypertensive und diuretische Wirkung von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid verringern. NSAIDs und ACE-Hemmer haben eine additive Wirkung auf den Anstieg des Serumkaliums und können so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen.
Diese Wirkung ist normalerweise reversibel. In seltenen Fällen kann ein akutes Nierenversagen auftreten, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, wie z.B. bei älteren oder dehydrierten Patienten.
Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.
Gold
Nach Injektion von Gold-Verbindungen (z.B. Natriumaurothiomalat) auftretende nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Hautrötung, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwer sein können) wurden häufiger bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie beobachtet.
Sympathomimetika
Sympathomimetika können die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern vermindern.
Andere Antihypertensiva
Die gleichzeitige Anwendung dieser Mittel (z.B. Betablocker, Methyldopa, Calciumantagonisten oder Diuretika) kann die blutdrucksenkende Wirkung von Acelisino comp. verstärken.
Die gleichzeitige Anwendung von Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann den Blutdruck weiter absenken.
Bei gleichzeitiger Gabe von Methyldopa und Hydrochlorothiazid wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern.
Diuretika
Wenn die Therapie eines Patienten, der Acelisino comp. 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 Acelisino comp. erweitert wird. Das Risiko einer solchen symptomatischen Therapie durch Acelisino comp. kann dadurch begrenzt werden, dass das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Acelisino comp. abgesetzt wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Diazoxid (Hyperglycaemicum)
Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
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 in den ersten Wochen der Kombinationstherapie und bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit höherer Wahrscheinlichkeit auf.
Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.
Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Corticosteroide, Corticotropin (ACTH), stimulierende Laxanzien, kaliuretische Diuretika
Hydrochlorothiazid kann Elektrolytstörungen verstärken, vor allem Hypokaliämie. Eine sorgfältige Kontrolle der Serumkalium-Spiegel wird empfohlen.
Calciumsalze
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiaziddiuretika kann es aufgrund verminderter Calcium-Ausscheidung zu erhöhten Serum-Calcium-Spiegeln kommen.
Digitalis-Glykoside
Im Zusammenhang mit einer durch Thiazide induzierten Hypokaliämie besteht ein erhöhtes Risiko einer Digitalistoxizität (mit entsprechenden Arrhythmien).
Colestyramin und Colestipol
Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol kann die Resorption von Hydrochlorothiazid verzögern oder vermindern. Daher sollten Sulfonamid-Diuretika mindestens eine Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme dieser Anionenaustauscherharze eingenommen werden.
Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin-Chlorid)
Die Wirkung dieser Arzneimittel kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.
Trimethoprim

Bei gleichzeitiger Anwendung von Trimethoprim mit ACE-Hemmern und Thiaziden ist das Hyperkaliämie-Risiko erhöht.

Sotalol

Thiazid-induzierte Hypokaliämie kann das Risiko von Sotalol-induzierten Arrhythmien erhöhen.

Allopurinol

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Allopurinol erhöht das Risiko einer Nierenschädigung und kann zu einem erhöhten Risiko einer Leukopenie führen.

Cyclosporin

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Cyclosporin erhöht das Risiko einer Nierenschädigung und einer Hyperkaliämie.

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

Lovastatin

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Lovastatin erhöht das Risiko einer Hyperkaliämie.

Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid

Die gleichzeitige Einnahme mit ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Risiko einer Leukopenie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen wie Cyclophosphamid oder Methotrexat verringern und deren myelosuppressiven Effekt 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.

Beruhigungsmittel, Narkosemittel

Bei gleichzeitiger Einnahme steigt das Risiko für einen lagerungsbedingten Blutdruckabfall (z.B. bei zu schnellem Aufstehen).

Alkohol

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

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.

Interaktion mit Labortests

Da Thiazide den Calcium-Metabolismus beeinträchtigen können, sollte die Behandlung mit Acelisino comp. 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 einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes

Risiko nicht ausgeschlossen 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.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).
Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen.
Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie 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

ACE-Hemmer

Da es keine Informationen bezüglich der Verwendung von Acelisino comp. während der Stillzeit gibt, wird die Anwendung von Acelisino comp. nicht empfohlen und alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil während der Stillzeit sind vorzuziehen, vor allem wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Acelisino comp. während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Acelisino comp. während der Stillzeit angewendet wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

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

Acelisino comp. hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Wie bei anderen Antihypertensiva kann durch Hypotonie, Schwindel, Benommenheit und Ohnmachtsanfälle die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen 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.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgend beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Lisinopril und/oder Hydrochlorothiazid beobachtet und berichtet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Husten, Benommenheit, Hypotonie und Kopfschmerzen. Diese können bei 1 bis 10% der behandelten Patienten auftreten. In klinischen Studien waren Nebenwirkungen üblicherweise mild ausgeprägt und vorübergehend und erforderten in den meisten Fällen keinen Therapieabbruch.

Lisinopril

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit

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

Endokrine Erkrankungen

Selten: inadäquate ADH-Sekretion (antidiuretisches Hormon)

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

Gelegentlich: Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse, möglicherweise durch übermäßige Blutdrucksenkung bei Hochrisikopatienten bedingt (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Brustschmerzen

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Störungen (einschl. orthostatischer Hypotonie), Synkope

Gelegentlich: Raynaud-Phänomen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten (trocken, anhaltend – siehe Abschnitt 4.4)

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: Erhöhte Leberenzym-Werte und erhöhtes Bilirubin

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 gemeinsam mit schwerer Dyspnoe; siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis, Flush

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

* In sehr seltenen Fällen wurde von Patienten berichtet, bei denen sich eine Hepatitis zu einem Leberversagen weiterentwickelt hat. Patienten, die Acelisino comp. erhalten und bei denen es zu Gelbsucht oder einer erheblichen Erhöhung der Leberenzyme kommt, sollten Acelisino comp. absetzen und entsprechend medizinisch behandelt werden.

** Es 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.

Sicherheitsdaten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass Lisinopril (Monosubstanz) von hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen gut vertragen wird und dass das Sicherheitsprofil

in dieser Altersgruppe mit dem bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar ist.

Hydrochlorothiazid

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sialadenitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Leukopenie, Knochenmarkdepression

Sehr selten: Neutropenie/Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie, Hyperurikämie, Gicht, erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte

Gelegentlich: Anorexie, vermindertes Serum-Kalium, Durst

Nicht bekannt: Glucosurie, metabolische Alkalose, Elektrolytstörungen (einschließlich Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hypercalcämie), Dehydratation

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Ruhelosigkeit, Depression, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesien, Appetitlosigkeit

Selten: Benommenheit

Augenerkrankungen

Selten: Xanthopsie, vorübergehendes Verschwommensehen

Nicht bekannt: Akutes Engwinkelglaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel

Herzerkrankungen

Gelegentlich: kardiale Arrhythmien

Gefäßerkrankungen

Häufig: Synkope

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie

Selten: nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitiden)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemnot (einschließlich Pneumonitis oder Lungenödem)

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Schwäche

Selten: Fieber

Untersuchungen

Nebenschilddrüsentest: Die Behandlung mit Acelisino comp. 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung.
Symptome, die mit der Überdosierung eines ACE-Hemmers in Zusammenhang gebracht werden, können Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Benommenheit, Ängstlichkeit und Husten sein.
Die empfohlene Maßnahme bei Überdosierung ist eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden. Falls verfügbar, kann ebenfalls eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen in Erwägung gezogen werden. Wenn die Einnahme noch nicht lange zurückliegt, müssen Maßnahmen ergriffen werden, die darauf abzielen, Lisinopril aus dem Körper zu eliminieren (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat). Lisinopril kann durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapieresistenter Bradykardie ist ein Herzschrittmacher indiziert. Vitalfunktionen, Serumelektrolyte und die Kreatininkonzentrationen sollten häufig kontrolliert werden.
Weitere Symptome einer Überdosierung von Hydrochlorothiazid sind eine erhöhte Diurese, Bewusstseinstrübung (einschließlich Koma), Krämpfe, Paresen, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen. Bei Bradykardie oder erheblichen vagalen Reaktionen sollte eine Behandlung mit Atropin erfolgen. Wenn zusätzlich Digitalis angewendet wurde, kann die Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verschlimmern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer+Diuretikum.
ATC-Code: C09BA03.
Acelisino comp. Tabletten sind die Kombination eines ACE-Hemmers (Lisinopril) mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid). Lisinopril und Hydrochlorothiazid wirken durch verschiedene komplementäre Mechanismen blutdrucksenkend.

Lisinopril

Wirkmechanismus

Lisinopril ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Konversionsenzyms (Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Das ACE ist eine Peptidyldipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zu Vasodilatation kommt. Gleichzeitig kann es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration kommen. Aus dem Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Renin-Sekretion resultiert eine Erhöhung der Plasma-Reninaktivität.
Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Systems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.
Lisinopril kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

Kinder und Jugendliche (Informationen ausschließlich zu Lisinopril Monosubstanz)

In einer klinischen Studie mit 115 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 16 Jahren erhielten Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Lisinopril einmal am Tag, und Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhielten 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Lisinopril einmal am Tag. Nach zwei Wochen verringerte Lisinopril, einmal täglich verabreicht, den Blutdruck dosisabhängig, wobei sich bei Dosen von mehr als 1,25 mg eine durchgängige antihypertensive Wirksamkeit zeigte. Diese Wirkung wurde durch einen Auslassversuch bestätigt. Dabei stieg der diastolische Blutdruck bei Patienten, die Placebo erhielten, um ca. 9 mmHg stärker an, als bei Patienten, die weiterhin mittlere und hohe Dosen Lisinopril erhielten. Die dosisabhängige antihypertensive Wirkung von Lisinopril zeigte sich durchgängig bei den verschiedenen demographischen Subgruppen: Alter, Tanner-Stadien, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit.

Hydrochlorothiazid

Wirkmechanismus

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazid. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus.
Dort hemmen sie den elektroneutralen NaCl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Calcium hingegen vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Bicarbonatausscheidung, es wird mehr Chlorid als Natrium ausgeschieden. Unter

Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Azidose entwickeln. Hydrochlorothiazid wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.
Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin und Angiotensin II diskutiert.
In Acelisino comp.-Tabletten ist die blutdrucksenkende Wirkung beider Komponenten additiv. Auf die Kombinationstabletten von Lisinopril und Hydrochlorothiazid spricht ein höherer Prozentsatz der Hypertonie-Patienten zufriedenstellend an als auf eine der Einzelkomponenten. Die blutdrucksenkende Wirkung tritt nach ca. 1 bis 2 Stunden ein und hält mindestens 24 Stunden an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE- Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo- Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lisinopril

Resorption

Lisinopril wird nach oraler Verabreichung unabhängig von der Nahrungsaufnahme langsam und unvollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 30%. Nach oraler Gabe werden maximale Plasmakonzentrationen nach 6 bis 8 Stunden, Steady-state-Konzentrationen nach 4 bis 6 Tagen erreicht. Die maximale Reduktion des Blutdrucks ist etwa 6 bis 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 vollständig und unverändert über die Nieren 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 Arzneimittelakkumulation beiträgt. Diese terminale Phase ist wahrscheinlich die Zeit, während der die Bindung von Lisinopril an ACE gesättigt ist. Sie ist nicht dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit 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%).

Patienten mit 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 bis 80 ml/min war die durchschnittliche AUC lediglich um 13% erhöht, während bei einer Kreatinin-Clearance von 5 bis 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.

Patienten mit 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 (ab 65 Jahren)

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

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde bei 29 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren mit einer GFR über 30 ml/min/1,73 m^2 untersucht. Nach Dosierungen von 0,1 bis 0,2 mg/kg traten die Steady-State-Peak-Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 6 Stunden ein und der resorbierte Anteil, berechnet auf Basis der Wiederfindung im Urin, betrug ungefähr 28%. Diese Werte sind mit den zuvor bei Erwachsenen ermittelten Daten vergleichbar. Die AUC- und C_{max}-Werte bei Kindern in dieser Studie stimmten mit den bei Erwachsenen beobachteten überein.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (t_{max} ca. 2 Stunden). Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60 bis 80% nach oraler Gabe. Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 45 bis 90 Minuten ein. Maximale Plasmakonzentrationen werden gewöhnlich 2 bis 4 Stunden, bei höheren Dosierungen etwa 4 bis 6 Stunden nach Verabreichung gemessen. Die Wirkdauer beträgt dosisabhängig ca. 6 bis 12 Stunden.

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 bis 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.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

Patienten mit 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 (ab 65 Jahren)

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 Fetaltod und kongenitalen Fehlbildungen, insbesondere des Schädels. Auch Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsverzögerung und Persistenz des Ductus Arteriosus wurde 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

Acelisino comp. semi-Tabletten
Mannitol (E421)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
vorverkleisterte Stärke
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
rotes Eisenoxid (E172)
gelbes Eisenoxid (E172)

Acelisino comp. mite-Tabletten
Mannitol (E421)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
vorverkleisterte Stärke
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Acelisino comp. forte-Tabletten
Mannitol (E421)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
vorverkleisterte Stärke
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
rotes Eisenoxid (E172)
gelbes Eisenoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PVDC/Aluminium) mit 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

G.L. Pharma GmbH
8502 Lannach

8. Zulassungsnummer

1–25259

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Februar 2004 / 24. Jänner 2013

10. Stand der Information

September 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.