



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynorm® Plus, 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:

5,22 mg Cilazapril, entsprechend 5 mg wasserfreies Cilazapril, und 12,5 mg Hydrochlorothiazid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 119,18 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Rosa, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchrille auf einer Seite und der Prägung „CIL+“ und darunter „5 + 12.5“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dynorm Plus ist für die Behandlung von Hypertonie bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn der Blutdruck durch Cilazapril allein nicht adäquat kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Wenn eine begleitende Diuretikum-Therapie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nötig ist, sollte eher ein Schleifen-diuretikum als ein Thiaziddiuretikum in Kombination mit Cilazapril verwendet werden. Deshalb ist Dynorm Plus nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberzirrhose

Da bei Patienten mit Leberzirrhose, die mit Standarddosierungen von ACE-Hemmern behandelt werden, eine signifikante Hypotonie auftreten kann, ist eine vorsichtige Dosistitration jedes einzelnen Bestandteils erforderlich, wenn bei diesen Patienten eine Behandlung mit Cilazapril und Hydrochlorothiazid erforderlich sein sollte (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Menschen

In klinischen Studien war die Wirksamkeit und Verträglichkeit der gleichzeitigen Einnahme von Cilazapril und Hydrochlorothiazid bei älteren und jüngeren hypertensiven Patienten vergleichbar, obwohl die pharmakokinetischen Daten zeigen, dass die Clearance beider Wirkstoffe bei älteren Patienten geringer ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dynorm Plus wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht.

Es liegen keine Daten vor.

Deshalb kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Dosis von Dynorm Plus beträgt einmal täglich 1 Tablette (entsprechend 5,0 mg Cilazapril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid).

Da die Nahrungsaufnahme keinen wesentlichen klinischen Einfluss auf die Resorption hat, kann die Einnahme von Dynorm Plus unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Dosis sollte immer etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden und sollte immer mit einem Schluck Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, andere ACE-Hemmer, andere Thiaziddiuretika, Arzneimittel auf Sulfonamid-Basis
- Anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- Erblisch oder idiopathisch angioneurotisches Ödem
- Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m²) oder Anurie
- 2. und 3. Trimenon in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Einnahme von Dynorm Plus mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

Die Einnahme von ACE-Hemmern darf während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern eine fortgesetzte Behandlung mit ACE-Hemmern nicht als unverzichtbar beurteilt wird, sollten Patientinnen, die planen schwanger zu werden, auf alternative blutdrucksenkende Behandlungsoptionen mit erwiesener Anwendungssicherheit während der Schwangerschaft umgestellt werden. Bei nachgewiesener Schwangerschaft muss die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort beendet werden und eine alternative Behandlung sollte begonnen werden, sofern diese zweckmäßig ist (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Hypotonie

Patienten sollten die Therapie mit Dynorm Plus erst beginnen, nachdem sie auf jeden Bestandteil bei gleicher Dosierung wie im kombinierten Produkt eingestellt wurden.

ACE-Hemmer können besonders zu Beginn der Behandlung eine schwere Hypotonie auslösen. Eine Hypotonie nach der ersten Dosis tritt am wahrscheinlichsten bei Patienten mit aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System auf, wie z.B. bei renovaskulärer Hypertonie oder anderen Fällen von Hypoperfusion der Nieren, Natrium- oder Volumen-Mangel oder vorheriger Behandlung mit anderen Vasodilatoren. Diese Bedingungen können nebeneinander bestehen, besonders bei schwerer Herzinsuffizienz.

Eine Hypotonie sollte durch die Lagerung des Patienten in Rückenlage und der Erhöhung des Volumens behandelt werden. Cilazapril kann den Patienten nach substituiertem Volumen wieder verabreicht werden, jedoch sollte es in einer geringeren Dosis gegeben oder bei Fortbestehen der Hypotonie die Behandlung unterbrochen werden.

Bei Risikopatienten sollte die Behandlung mit Cilazapril unter medizinischer Aufsicht, mit einer niedrigen Anfangsdosis und einer vorsichtigen Titration begonnen werden. Nach Möglichkeit sollte eine Diuretikum-Therapie zeitweise unterbrochen werden.

Die gleiche Vorsicht sollte man walten lassen bei Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulärer Verschlusskrankheit, bei denen Hypotonie eine myokardiale oder zerebrale Ischämie bewirken kann.

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 Abschnitt 4.5 und 5.1).

Wenn eine Therapie mit dualer Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte diese nur unter fachärztlicher Aufsicht 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.

Nierenfunktionsstörung

Dynorm Plus ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² kontraindiziert. Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung sollte die Dosierung von Cilazapril entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden. Eine routinemäßige Überwachung von Kalium und Kreatinin ist Teil der normalen medizinischen Praxis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

ACE-Hemmer haben einen bekannten nieren-schützenden Effekt, aber sie können aufgrund bilateraler Nierenarterienstenose, schwerer Herzinsuffizienz, Volumen-Mangel, Hyponatriämie, der Einnahme hoher Dosen an Diuretika oder der Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) eine reversible Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Rahmen einer reduzierten Nierendurchblutung bewirken. Präventive Maßnahmen umfassen das völlige oder vorübergehende Absetzen von Diuretika, den Beginn der Therapie mit sehr geringen Dosen an ACE-Hemmern und eine vorsichtige Dosistitration.

Bei Patienten mit Nierenarterienstenose hilft die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch eine herbeige-

fürhte Verengung der efferenten Arteriole, eine Nierendurchblutung zu erhalten. Folglich führt die Blockade der Angiotensin-II-Bildung und möglicherweise auch ein Anstieg der Bildung von Bradykinin zu einer efferenten Arteriektasie, resultierend in einer Reduktion des glomerulären Filtrationsdrucks. Eine Hypotonie trägt ferner zu einer Reduktion der Nierenperfusion bei (siehe Abschnitt 4.4 unter „Hypotonie“). Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die eine Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System haben, besteht ein erhöhtes Risiko einer Niereninsuffizienz, inklusive akutem Nierenversagen, wenn Patienten mit Nierenarterienstenose mit Cilazapril behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme wurden mit ACE-Hemmern mit einer gemeldeten Inzidenz von 0,1 %–0,5 % in Verbindung gebracht. Ein angioneurotisches Ödem kann infolge von ACE-Hemmern als rezidive Episode einer Gesichtsschwellung, welche nach Absetzen verschwindet, oder als akutes oropharyngeales Ödem und Atemwegsobstruktion, welche einer Notfallbehandlung bedarf und lebensbedrohlich sein kann, auftreten. Eine Variation ist das angioneurotische Ödem des Darms, welches dazu neigt, innerhalb der ersten 24–48 Stunden der Behandlung aufzutreten. Das Risiko für ein angioneurotisches Ödem ist bei dunkelhäutigen Patienten größer als bei nicht dunkelhäutigen. Patienten mit einem angioneurotischen Ödem in der Anamnese können unabhängig von ACE-Hemmern ein größeres Risiko haben.

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit einem mTOR-Inhibitor (z. B. Temsirolimus, Everolimus) oder einem DPP-IV-Hemmer (z. B. Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines angioneurotischen Ödems führen. Zu Beginn einer Behandlung eines Patienten, der bereits einen ACE-Hemmer einnimmt, mit einem mTOR-Inhibitor oder einem DPP-IV-Hemmer ist daher Vorsicht geboten.

Anaphylaxie

Hämodialyse

Anaphylaxien traten bei Patienten auf, die mit High-Flux-Membranen (z. B. AN 69) dialysiert wurden und ACE-Hemmer erhielten. Es sollten bei solchen Patienten andere Arten von Dialysmembranen oder andere Klassen an antihypertensiven Substanzen in Betracht gezogen werden.

Lipoproteine niedriger Dichte (LDL)-Apherese

Bei Patienten, die während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat ACE-Hemmer erhielten, sind lebensbedrohliche Anaphylaxien aufgetreten. Dies kann durch ein vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

Desensibilisierung

Anaphylaktische Reaktionen traten bei Patienten auf, die sich einer Desensibilisierungstherapie mit Wespen- und Bienengift

unterzogen, während sie ACE-Hemmer erhielten. Cilazapril muss vor Beginn der Desensibilisierungstherapie abgesetzt werden und sollte nicht durch einen β -Blocker ersetzt werden.

Leberfunktionsstörungen

Einzelne Fälle von Leberfunktionsstörungen, wie z. B. erhöhte Werte in Leberfunktions-tests (Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase, γ -GT) und cholestatische Hepatitis mit oder ohne Nekrose wurden bei Patienten berichtet, die mit Cilazapril behandelt wurden. Patienten, die einen Ikterus oder deutlich erhöhte Leberenzyme entwickeln, sollten die Einnahme von Dynorm Plus nicht fortsetzen und eine geeignete medizinische Behandlung erhalten.

Bei Patienten mit Leberzirrhose (jedoch ohne Aszites), die eine blutdrucksenkende Therapie benötigen, sollte die Behandlung mit Cilazapril bei niedrigerer Dosierung und unter besonderer Vorsicht erfolgen, da ein starker Blutdruckabfall auftreten kann (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Aszites wird die Anwendung von Cilazapril nicht empfohlen.

Der Einsatz von Thiaziden bei Patienten mit Zirrhose kann eine hepatische Enzephalopathie auslösen, die aus einer geringen Änderung des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts resultiert.

Erkrankungen des Blutes

Thrombozytopenien, Neutropenien und Agranulozytosen wurden sowohl mit Thiaziden als auch mit ACE-Hemmern in Verbindung gebracht. Agranulozytosen wurden insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen oder vaskulärer Kollagenose berichtet, sowie bei jenen Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhielten. Eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl wird bei solchen Patienten empfohlen. Nach Anwendung von Thiaziden wurden autoimmun hämolytische Anämien berichtet.

Serumelektrolyte

Elektrolyte und Nierenfunktion sollten bei allen Patienten, die Dynorm Plus erhalten, überwacht werden.

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Ausscheidung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist normalerweise bei Patienten mit uneingeschränkter Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel) oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen.

Thiazide erhöhen die Kaliumausscheidung und können eine Hypokaliämie bewirken. Eine Hypokaliämie kann auch bei Patienten auftreten, die Dynorm Plus erhalten, wenn gleich in einem geringeren Ausmaß als bei Patienten, die eine Thiazid-Monotherapie erhalten. Thiazide können auch eine Hyponatriämie und Dehydrierung bewirken. Das Risiko einer Hyponatriämie ist bei Frauen, bei Patienten mit Hypokaliämie oder geringer Natrium-/Flüssigkeitsaufnahme und älteren Patienten größer. Thiazide können die

Urincalciumausscheidung verringern und bewirken einen Anstieg des Serumcalciumspiegels und sollten abgesetzt werden, bevor Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion durchgeführt werden.

Diabetes

Die Gabe von ACE-Hemmern an Patienten mit Diabetes kann den blutzuckerreduzierenden Effekt von oralen hypoglykämischen Substanzen oder Insulin potenzieren, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

Thiazide können den blutzuckerreduzierenden Effekt von oralen hypoglykämischen Substanzen oder Insulin beeinflussen und bei Risikopatienten Diabetes auslösen.

Der Blutzuckerspiegel sollte während des Beginns der Behandlung mit jedem Bestandteil von Dynorm Plus sorgfältig überwacht werden.

Andere Stoffwechselkrankheiten

Thiazide können den Serumharnsäurespiegel erhöhen und eine akute Gicht auslösen. Deshalb sollte Dynorm Plus bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten Gicht mit Vorsicht angewendet werden.

Dynorm Plus sollte bei Patienten mit Porphyrurie mit Vorsicht angewendet werden.

Chirurgie/Anästhesie

Anästhetika mit blutdrucksenkendem Effekt können bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, eine Hypotonie bewirken. Unter diesen Gegebenheiten kann die Hypotonie durch Volumenerhöhung korrigiert werden.

Aortenstenose/hypertrophische Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit obstruktiven Herzerkrankungen (z. B. Mitralklappenstenose, Aortenstenose, hypertrophische Kardiomyopathie) mit Vorsicht angewendet werden, da die Herzleistung nicht erhöht werden kann, um die systemische Vasodilatation auszugleichen, und das Risiko einer schweren Hypotonie besteht.

Dynorm enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ethnizität

ACE-Hemmer sind als Antihypertensiva bei dunkelhäutigen Patienten weniger wirksam. Diese Patienten haben auch ein höheres Risiko für ein Angioödem.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hauptsächlich mit Cilazapril zusammenhängende 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 Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.1).

Wenn eine Therapie mit dualer Blockade durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als absolut notwendig erachtet wird, sollte diese nur unter fachärztlicher Aufsicht und engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolyte und des Blutdrucks erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Lithium

Reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität wurden während der gleichzeitigen Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöhen und das bereits erhöhte Risiko der Lithiumtoxizität durch ACE-Hemmer steigern. Die Anwendung von Cilazapril mit Lithium wird nicht empfohlen. Sollte sich jedoch die Kombination als notwendig erweisen, muss der Lithiumspiegel überwacht werden.

Andere Antihypertensiva

Ein verstärkender Effekt kann beobachtet werden, wenn Dynorm Plus in Kombination mit anderen Antihypertensiva verabreicht wird.

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serum-Kalium-Wert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Cilazapril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Deshalb wird die Kombination von Cilazapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn aufgrund einer bewiesenen Hypokaliämie die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serum-Kaliums angewendet werden.

Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika)

Eine Vorbehandlung mit Diuretika in hoher Dosierung kann zu einem Volumenmangel und damit bei Beginn der Cilazapril-Therapie zum Risiko einer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Die blutdrucksenkenden Wirkungen können durch Absetzen des Diuretikums, durch Volumenerhöhung oder Salzzufuhr oder durch einen Behandlungsbeginn mit Cilazapril in niedriger Dosierung gemildert werden.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika zusammen mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) inklusive Acetylsalicylsäure ≥ 3 g pro Tag

Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure bei entzündungshemmendem Dosierungsprofil, COX-2-Hemmer und nicht-selektive NSAIDs) verabreicht werden, kann eine Abschwächung des antihypertensiven Effekts auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAIDs kann besonders bei Patienten mit einer schlechten vorbestehenden Nierenfunktion zu einem erhöhten Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktion, inklusive eines möglichen akuten Nierenversagens und der Erhöhung des Serum-Kaliums führen. Die Kombination sollte besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden, und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte nach Beginn einer gleichzeitigen Therapie, und danach periodisch, in Erwägung gezogen werden.

mTOR-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit einem mTOR-Inhibitor (z. B. Temsirolimus, Everolimus) kann zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines angioneurotischen Ödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkenden Wirkungen von ACE-Hemmern abschwächen.

Antidiabetika

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale hypoglykämische Wirkstoffe) zu einer erhöhten Blutzuckersenkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Die Wahrscheinlichkeit dieser Ereignisse scheint während der ersten Wochen der Kombinationsbehandlung und bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion erhöht zu sein.

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit einem DPP-IV-Hemmer (z. B. Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines angioneurotischen Ödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Gold

Nitritoidreaktionen (Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten mit injizierbarer Gold-Therapie (Natriumauriothiomalat) und gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie berichtet.

Andere

Klinisch nicht bedeutsame Wechselwirkungen wurden beobachtet, wenn Cilazapril und Digoxin, Nitrate, Kumarin Antikoagulationsstoffe und H₂-Rezeptorenblocker gleichzeitig verabreicht wurden.

Hauptsächlich mit Hydrochlorothiazid zusammenhängende Wechselwirkungen

Digoxin

Da es unter der Behandlung mit Dynorm Plus zu einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie kommen kann, die das Risiko einer Arrhythmie unter einer Digoxin-Therapie erhöhen kann, wird empfohlen, die Plasmapotassiumspiegel zu kontrollieren.

Arzneimittel, die Torsades de pointes induzieren könnten

Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden, wenn ein Patient gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt wird, die Torsades de pointes induzieren könnten, z. B.:

- Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Defetilid, Ibutilid)
- Bestimmte Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Trifluoperazin, Sulpirid, Tiaprid, Haloperidol, Droperidol)
- andere Arzneimittel (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Halofantrin, Ketanserin, Pentamidin, Terfenadin)

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien sollten wegen der möglichen Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung nicht gleichzeitig angewendet werden.

Kalziumsalze und Vitamin D

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Vitamin D oder Kalziumsalzen kann den Anstieg des Serumkalziums verstärken.

Colestyramin/Colestipol

Colestyramin und Colestipol verringern die Resorption von Hydrochlorothiazid.

Anticholinergika

Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) kann die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid wegen der reduzierten gastrointestinalen Mobilität und verringerten Magenentleerung erhöhen.

Amantidin

Die gleichzeitige Anwendung von Amantidin und Hydrochlorothiazid kann mögliche Nebenwirkungen von Amantidin verstärken.

Zytotoxische Arzneimittel (z. B. Methotrexat, Cyclophosphamid)

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und zytotoxischen Arzneimitteln kann die Elimination des Zytostatikums reduzieren und daher das Risiko der Entwicklung einer Myelodepression erhöhen.

Iodhaltige Kontrastmittel

Bei einer durch Hydrochlorothiazid induzierten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Nierenfunktionsstörung, insbesondere wenn höhere Dosen iodhaltiger Kontrastmittel verabreicht werden.

Cyclosporin

Die gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin und Hydrochlorothiazid kann das Risiko der Entwicklung einer Hyperurikämie und gichtartiger Komplikationen erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cilazapril

Die Anwendung von ACE-Hemmern wie Cilazapril wird während des 1. Trimenons der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern wie Cilazapril ist während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Risikos der Teratogenität nach der Anwendung von ACE-Hemmern während des 1. Trimenons der Schwangerschaft war nicht überzeugend; jedoch kann ein kleiner Anstieg des Risikos nicht ausgeschlossen werden. Sofern eine Fortsetzung der ACE-Hemmer-Therapie nicht als essenziell erachtet wird, sollten Patienten, die eine Schwangerschaft planen, auf eine andere antihypertensive Behandlung mit bekanntem Sicherheitsprofil für die Schwangerschaft umgestellt werden. Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich beendet werden und, falls angebracht, eine andere Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine Exposition gegenüber einer ACE-Hemmer-Therapie während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft beim Menschen zu einer Fetotoxizität (reduzierte Nierenfunktion, Oligohydramnie, Retardierung des Schädelknochenwachstums) und einer neonatalen Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) führt. Sollte die Exposition gegenüber ACE-Hemmern ab dem 2. Trimenon der Schwangerschaft aufgetreten sein, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Kleinkinder, deren Mütter ACE-Hemmer genommen haben, sollten genau auf Hypotonie beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimenons. Studien an Tieren sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus kann die Anwendung von Hydrochlorothiazid während des 2. und 3. Trimenons die fetoplazentale Durchblutung beeinträchtigen und fetale und neonatale Wirkungen wie z. B. Ikterus, Störungen des Elektrolyt-Haushaltes und Thrombozytopenie hervorrufen.

Hydrochlorothiazid sollte wegen des Risikos des verringerten Plasmavolumens und der plazentalen Minderdurchblutung nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie eingesetzt werden, ohne einen vorteilhaften Effekt auf den Verlauf der Erkrankung zu haben.

Hydrochlorothiazid darf nicht für die Behandlung von essenzieller Hypertonie bei Schwangeren verwendet werden, außer in seltenen Fällen, in denen keine andere Therapie angewendet werden kann.

Stillzeit

Cilazapril

Da keine Informationen bezüglich der Anwendung von Dynorm Plus während der Stillzeit vorliegen, wird dieses Arzneimittel nicht empfohlen, und eine alternative Behandlung mit besser bekanntem Sicherheitsprofil während der Stillzeit ist zu bevorzugen, besonders während des Stillens von Neugeborenen oder frühgeborenen Säuglingen.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Einnahme hoher Dosen von Thiaziden, die zu einer starken Diurese führt, kann die Milchproduktion hemmen. Die Einnahme von Dynorm Plus wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Wenn Dynorm Plus während der Stillzeit angewendet wird, muss die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden.

Fertilität

Präklinische Studien zum Effekt auf die Fertilität wurden nicht mit der festen Kombination aus Cilazapril und Hydrochlorothiazid durchgeführt.

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

Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen sollte in Betracht gezogen werden, dass während der Behandlung mit Dynorm Plus zeitweise Schwindel und Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten dem Medikament zuzuschreibenden unerwünschten Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, die eine ACE-Hemmer-Monotherapie erhielten, sind Husten, Hautausschlag und Nierenfunktionsstörungen. Husten kommt häufiger bei Frauen und Nichtrauchern vor. In den Fällen, in denen die Patienten den Husten ertragen können, kann ein Fortsetzen der Behandlung sinnvoll sein. In einigen Fällen kann die Reduzierung der Dosis helfen. Behandlungsbezogene unerwünschte Nebenwirkungen, die zur Beendigung der Behandlung führten, traten bei weniger als 5% der Patienten auf, die eine ACE-Hemmer-Monotherapie erhielten.

Die häufigste dem Medikament zuzuschreibende unerwünschte Nebenwirkung, die bei Patienten beobachtet wurde, die eine Thiazid-Monotherapie erhielten, ist Schwindelgefühl. Einige biochemische und metabolische Abnormalitäten, die mit Thiazid-diuretika verbunden sind, scheinen durch die gleichzeitige Gabe von Cilazapril abgeschwächt zu werden. Behandlungsbezogene unerwünschte Nebenwirkungen, die zur Beendigung der Behandlung führten, traten bei ca. 0,1% der Patienten auf, die eine Thiazid-Monotherapie erhielten.

Das gesamte Risiko von Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Dynorm Plus ist gleich zu dem, das bei Patienten beobachtet

wurde, die eine Cilazapril-Monotherapie erhielten.

(b) Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Angaben zu den Nebenwirkungen basieren auf den Daten aus klinischen Studien und nach der Markteinführung und umfassen Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, die mit Cilazapril und/oder anderen ACE-Hemmern allein, Hydrochlorothiazid und/oder anderen Thiaziddiuretika allein, und die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Die Bewertung der Häufigkeit basiert auf dem Anteil der Patienten, die jede Nebenwirkung während klinischer Studien mit Dynorm Plus berichtet haben. Dies ergibt insgesamt eine Anzahl von 1.097 Patienten. Nebenwirkungen, die nicht während einer klinischen Studie mit Dynorm Plus beobachtet wurden, aber in Zusammenhang mit einer Monotherapie mit einem der aktiven Bestandteile von Dynorm Plus oder mit anderen ACE-Hemmern oder Thiaziddiuretika berichtet worden sind oder sich aus Fallberichten nach Markteinführung ableiten lassen, sind als „Gelegentlich“ (< 1/100) klassifiziert. Die Kategorie „Gelegentlich“ enthält die Kategorien „Selten“ (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und „Sehr selten“ (< 1/10.000), welche in einigen Fachinformationen zu anderen Arzneimitteln verwendet werden.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien verwendet:

- Sehr häufig ≥ 1/10
- Häufig ≥ 1/100, < 1/10
- Gelegentlich ≥ 1/1000, < 1/100

Nebenwirkungen von Cilazapril

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich

Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich

Angioödem (kann das Gesicht, die Lippen, die Zunge, den Kehlkopf oder den Gastrointestinaltrakt umfassen) (siehe Abschnitt 4.4), Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4), Lupus-ähnliches Syndrom (die Symptome können Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positive antinukleäre Antikörper, erhöhte Blutsenkung, Eosinophilie und Leukozytose einschließen)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig

Kopfschmerzen

Gelegentlich

Dysgeusie, zerebrale Ischämie, transitorische ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall, periphere Neuropathie

Herzerkrankungen

Gelegentlich

Myokardischämie, Angina pectoris, Tachykardie, Palpitationen, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen

Gefäßberkrankungen

Häufig

Schwindelgefühl

Gelegentlich

Hypotonie, orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome der Hypotonie können Ohnmacht, Schwäche, Schwindelgefühl und Sehbehinderung einschließen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig

Husten

Gelegentlich

Atemnot, Bronchospasmus, Rhinitis, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchitis, Sinusitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig

Übelkeit

Gelegentlich

Trockener Mund, Stomatitis aphthosa, geringer Appetit, Diarrhö, Erbrechen, Glossitis, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich

Abnormale Leberfunktionstests (einschließlich Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatasen, γ -GT), cholestatische Hepatitis mit oder ohne Nekrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich

Ausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, psoriasiforme Dermatitis, Psoriasis (Verschlimmerung), Lichen planus, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöses Pemphigoid, Pemphigus, Kaposi-Sarkom, Vaskulitis/Purpura, Photosensibilität, Alopezie, Onycholyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich

Muskelkrämpfe, Myalgien, Arthralgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich

Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Proteinurie, nephrotisches Syndrom, Nierenentzündung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich

Impotenz, Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig

Müdigkeit

Gelegentlich

Übermäßiges Schwitzen, Hitzewallungen, Asthenie, Schlafstörungen

Nebenwirkungen von Hydrochlorothiazid

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich

Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Knocheninsuffizienz, Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich

Überempfindlichkeit (Angioödem, Anaphylaxie), Lupus-ähnliches Syndrom

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich

Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie, Hypokalziurie, Hypovolämie/Dehydration, metabolische Alkalose, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Gicht, Hypercholesterinämie (stark erhöhtes Gesamt-Cholesterin, LDL- und VLDL-Cholesterin), Hypertriglyzeridämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich

Schlafstörung, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig

Schwindelgefühl

Gelegentlich

Verwirrheitszustand

Augenerkrankungen

Gelegentlich

Tränensekretion vermindert, Sehverschlechterung, Xanthopsie

Herzkrankungen

Gelegentlich

Arrhythmie

Gefäßkrankungen

Gelegentlich

Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich

Interstitielle Lungenerkrankung, akutes Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig

Übelkeit

Gelegentlich

Trockener Mund, Sialadenitis, geringer Appetit, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich

Cholestatische Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich

Ausschlag, Photosensibilität, Pseudoporphyrie, kutane Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich

Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich

Interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich

Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig

Müdigkeit

(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypotonie und orthostatische Hypotonie können zu Beginn der Behandlung oder bei einer Dosiserhöhung auftreten, besonders bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Nierenfunktionsstörung und akutes Nierenversagen sind wahrscheinlicher bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz, Nierenarterienstenose, vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen oder Volumenverlust (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von zerebraler Ischämie, transitorisch ischämischer Attacke und ischämischem Schlaganfall wurden selten in Verbindung mit ACE-Hemmern berichtet und können in Zusammenhang mit einer Hypotonie bei Patienten mit einer zugrunde liegenden zerebrovaskulären Erkrankung stehen. Gleichermaßen kann eine Myokardischämie in Zusammenhang mit einer Hypotonie bei Patienten mit einer zugrunde liegenden ischämischen Herzerkrankung stehen.

Hyperkaliämie kann bei Patienten auftreten, die Dynorm Plus erhalten, wenn auch seltener als bei Patienten, die eine Thiazid-Monotherapie erhalten.

Das Risiko einer Hyponatriämie ist bei Frauen, Patienten mit Hypokaliämie oder geringer Natrium-/Flüssigkeitsaufnahme und älteren Patienten größer.

Elektrolyte und Nierenfunktion sollten bei allen Patienten, die Dynorm Plus einnehmen, überwacht werden.

Kopfschmerzen sind eine häufig berichtete Nebenwirkung, obwohl die Inzidenz von Kopfschmerzen bei Patienten, die Placebo erhalten, größer ist, als bei jenen Patienten, die Cilazapril + Hydrochlorothiazid erhalten.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die bei Patienten unter einer Kombinationstherapie (Cilazapril + Hydrochlorothiazid) auftreten und die auf Cilazapril zurückzuführen sind, kann sich von derjenigen bei Patienten unter einer Cilazapril-Monotherapie unterscheiden. Die möglichen Gründe dafür sind (i) Unterschiede zwischen den mit Dynorm Plus und Dynorm behandelten Zielpopulationen, (ii) Unterschiede der Cilazapril-Dosis und (iii) spezifische Effekte der Kombinationstherapie.

(d) 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung beim Menschen vor.

Symptome

Symptome, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht werden, können Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Angst und Husten umfassen.

Bei prädisponierten Patienten (z.B. mit Prostatahyperplasie) kann eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid einen akuten Harnverhalt auslösen.

Therapie

Die empfohlene Behandlung bei einer Überdosierung von Dynorm Plus ist eine intravenöse Infusion einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %). Wenn eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Falls verfügbar, sollte eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Gabe eines Katecholamins in Erwägung gezogen werden.

Eine Therapie mit einem Herzschrittmacher ist bei einer therapieresistenten Bradykardie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektrolyte und Kreatinin-Konzentrationen müssen kontinuierlich überwacht werden.

Falls angezeigt kann Cilazaprilat, die aktive Form von Cilazapril, durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensivum, ACE-Hemmer und Diuretikum, ATC-Code: C09BA08

Pharmakodynamische Wirkungen

Dynorm Plus ist eine Kombination aus Cilazapril und Hydrochlorothiazid. Die antihypertensiven Effekte von Cilazapril und Hydrochlorothiazid sind in Kombination additiv und führen zu einem höheren Prozentsatz an hypertensiven Patienten mit zufriedenstellendem Ansprechen sowie zu einer stärkeren Blutdrucksenkung, als wenn die Bestandteile einzeln verabreicht werden.

Cilazapril wird zu seinem aktiven Metaboliten, Cilazaprilat, einem spezifischen, langwirkenden Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) umgewandelt, welcher das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dadurch die Umwandlung vom inaktiven Angiotensin I zu Angiotensin II unterdrückt, welches ein potenter Vasokonstriktor ist. In den empfohlenen Dosen hält der Effekt von Cilazapril bei hypertensiven Patienten bis zu 24 Stunden lang an. Hydrochlorothiazid ist durch die Hemmung von Substanzen, die die tubuläre Rückresorption von Natrium im kortikalen Verdünnungssegment steigern, ein Thiaziddiuretikum mit entwässernder und blutdrucksenkender Wirkung. Es erhöht die Harnausscheidung von Natrium und Chlorid

sowie in geringerem Maße die Ausscheidung von Kalium und Magnesium, wodurch die Diurese verstärkt und ein antihypertensiver Effekt ausgeübt wird. Die Anwendung dieses Arzneimittels erhöht die Plasmareninaktivität und Aldosteronausscheidung, was zu einer Verringerung des Serumkaliums führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studien, die mit Dynorm Plus durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die Kombination von Cilazapril und Hydrochlorothiazid bei einer einmal täglichen Einnahme bei unterschiedlichen Dosierungen, verglichen mit Placebo, 24 Stunden nach der Einnahme den systolischen und diastolischen Blutdruck in einem sowohl statistisch signifikanten als auch klinisch bedeutsamen Ausmaß senkt. Die Kombination führte bei unterschiedlichen Dosierungen zu einer stärkeren Absenkung des Blutdrucks als die Verabreichung der einzelnen wirksamen Bestandteile von Dynorm Plus allein. Bei einem Nicht-Ansprechen der Patienten bei einer Monotherapie mit 5 mg Cilazapril verbesserte die zusätzliche Gabe von Hydrochlorothiazid bei einer niedrigen Dosis von 12,5 mg einmal täglich das Ansprechen auf die Behandlung wesentlich. Die Kombination ist unabhängig von Alter, Geschlecht und Rasse wirksam.

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

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

Resorption

Cilazapril wird nach oraler Gabe von Dynorm Plus effizient absorbiert und rasch durch Esterspaltung in die aktive Form, Cilazaprilat, umgewandelt. Die Bioverfügbarkeit von Cilazaprilat beträgt nach oraler Gabe von Cilazapril gemessen im Urin annähernd 60 %. Die Maximalkonzentration von Cilazaprilat im Plasma stellt sich innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung ein.

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe von Dynorm Plus rasch absorbiert. Die Maximalkonzentration im Plasma stellt sich innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung ein. Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt nach oraler Gabe gemessen im Urin ca. 65 %.

Die AUC-Werte für Cilazaprilat und Hydrochlorothiazid stiegen proportional mit steigender Dosierung von Cilazapril und Hydrochlorothiazid in der kombinierten Darreichungsform. Die pharmakokinetischen Parameter von Cilazaprilat sind in Gegenwart einer steigenden Dosierung des Bestandteils Hydrochlorothiazid unverändert. Die gleichzeitige Anwendung von Cilazapril oder Hydrochlorothiazid hat keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von Cilazapril und Hydrochlorothiazid. Die Einnahme von Cilazapril und Hydrochlorothiazid mit Nahrung verzögert bei Cilazaprilat T_{max} um 1,5 Stunden und reduziert C_{max} um 24 % und verzögert bei Hydrochlorothiazid T_{max} um 1,4 Stunden und reduziert C_{max} um 14 %, was keinen Effekt auf die gesamte Bioverfügbarkeit beider Substanzen hat, wie anhand der AUC_{0-24} -Werte abgeschätzt wurde. Dies deutet darauf hin, dass die Einnahme mit Nahrung einen Einfluss auf die Rate, aber nicht auf das Ausmaß der Absorption beider Arzneimittel hat.

Verteilung

Für Cilazaprilat wurde ein Verteilungsvolumen von ungefähr 0,5 bis 0,7 l/kg bestimmt. Die Proteinbindung im Plasma beträgt ungefähr 25 % bis 30 %.

Hydrochlorothiazid bindet zu 65 % an Plasmaproteine; das relative Verteilungsvolumen wurde mit 0,5 bis 1,1 l/kg bestimmt.

Elimination

Cilazaprilat wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, mit einer effektiven Halbwertszeit von 9 Stunden.

Hydrochlorothiazid wird größtenteils unverändert über die Nieren ausgeschieden, mit einer Halbwertszeit von 7 bis 11 Stunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patienten-
gruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde eine höhere Plasmakonzentration an Cilazaprilat beobachtet als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, da die Arzneimittel-Clearance reduziert ist, wenn die Kreatinin-Clearance verringert ist. Bei Patienten mit einem vollständigen Nierenversagen kommt es zu keiner Elimination, aber eine Hämodialyse reduziert die Konzentration sowohl von Cilazapril als auch von Cilazaprilat um ein limitiertes Maß.

Die renale Ausscheidung von Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid ist proportional zur Kreatinin-Clearance. Dies führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Hydrochlorothiazid, die langsamer abfallen als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten, deren Nierenfunktion normal ist für ihr Alter, kann die Plasmakonzentration von Cilazaprilat um bis zu 40 % höher und die Clearance um 20 % niedriger sein als bei jüngeren Patienten.

Begrenzte Daten lassen darauf schließen, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid bei älteren gesunden Freiwilligen und älteren Patienten mit Hypertonie niedriger ist als bei gesunden jungen Freiwilligen.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde eine erhöhte Plasmakonzentration und eine reduzierte Plasma- und Nieren-Clearance beobachtet.

Lebererkrankungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität

Die akute Toxizität nach oraler Gabe von Cilazapril ist gering. Die mittlere Letaldosis in Ratten, Mäusen und Cynomolgus-Makaken lag bei mehr als 2000 mg/kg Körpergewicht. Die akute Toxizität nach oraler Gabe von Cilazapril in Mäusen wurde nicht durch die Kombination mit Hydrochlorothiazid verstärkt.

Wie auch von anderen ACE-Hemmern bekannt, war die Niere das primäre Ziel von systemischer Toxizität bei subchronischen und chronischen Toxizitätsstudien mit Cilazapril allein. Die Ergebnisse umfassten erhöhte Plasma-Harnstoff- und Kreatininwerte sowie eine Verdickung der glomerulären Arteriolen, gelegentlich verbunden mit einer Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen. Es wurde gezeigt, dass diese Änderungen reversibel und eine Konsequenz aus der überhöhten pharmakodynamischen Aktivität von Cilazapril sind, die nur bei hohen Vielfachen der therapeutischen Dosen beim Menschen auftreten. Subchronische und chronische Toxizitätsstudien mit Hydrochlorothiazid in Ratten und Hunden lieferten keine erkennbaren Ergebnisse, außer der Veränderung des Elektrolytgleichgewichts (Hypokaliämie). Kombinationsstudien mit Cilazapril und Hydrochlorothiazid führten zu

gleichen Ergebnissen, wie mit Cilazapril allein. Die wichtigsten Kombinationseffekte waren die Abschwächung des durch das Thiazid hervorgerufenen Kaliumverlustes und die Abnahme der motorischen Aktivität bei hohen Dosen beim Affen.

Karzinogenität

Es gab keinen Beleg für die Karzinogenität von Cilazapril und keine relevanten Ergebnisse mit Hydrochlorothiazid bei Mäusen und Ratten. Es wurden keine Tests auf Karzinogenität mit dem Kombinationspräparat durchgeführt.

Mutagenität

Cilazapril zeigte keinen mutagenen oder genotoxischen Effekt in verschiedenen Mutagenitätstests, die *in vitro* und *in vivo* durchgeführt wurden. Die Kombination aus Cilazapril und Hydrochlorothiazid rief im Falle einer therapeutischen Behandlung keine relevanten Anzeichen von mutagenem Potenzial hervor.

Reproduktionstoxizität

Studien zum Effekt der peri- und postnatalen Entwicklung und zur Fertilität wurden mit dem Kombinationspräparat nicht durchgeführt.

Teratogenität

Cilazapril zeigte keine Teratogenität in Ratten und Cynomolgus-Makaken. Wie auch von anderen ACE-Hemmern bekannt, wurden Anzeichen von Fetotoxizität bei Ratten beobachtet. Die wichtigsten Ergebnisse waren der erhöhte Präimplantationsverlust und weniger lebensfähige Föten. Diese traten erst bei 50 mg/kg auf, was einem hohen Vielfachen der therapeutischen Dosis beim Menschen entspricht. Eine leicht erhöhte Inzidenz einer Beckendehnung wurde bei Ratten bei 5 mg/kg/Tag beobachtet. Cilazapril hatte keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten. Es gab keinen Nachweis für Teratogenität bei der Kombination aus Cilazapril und Hydrochlorothiazid in Ratten und Mäusen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.), Hypromellose 3 cP, Talkum.

Filmüberzug

Hypromellose 6 cP; Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 Filmtabletten.

Braunglasflaschen mit Originalitäts-Schraubverschluss aus Polyethylen, ohne Trockensubstanz, mit 28, 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Packungsgrößen in Deutschland:

Blisterpackungen mit 56 Filmtabletten N 2

Blisterpackungen mit 98 Filmtabletten N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon 07624 14-0
Telefax 07624 1019

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Dynorm Plus: 32209.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Dynorm Plus: 06. Februar 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
Dynorm Plus: 06. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind für Deutschland auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt