

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisinopril + HCT 1A Pharma semi – Tabletten
Lisinopril + HCT 1A Pharma mite - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lisinopril + HCT 1A Pharma semi – Tabletten:

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

Lisinopril + HCT 1A Pharma mite – Tabletten:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Die Tabletten sind rosa, rund und bikonvex mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung essentieller Hypertonie.

Die fixe Kombination von Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Lisinopril alleine (oder Hydrochlorothiazid alleine) nicht ausreichend kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Festlegung einer angemessenen antihypertensiven Dosis von Lisinopril und Hydrochlorothiazid hängt vom klinischen Untersuchungsbefund des Patienten ab.

Der Verabreichung der fixen Kombination Lisinopril und Hydrochlorothiazid soll in der Regel eine Dosistitration mit den einzelnen Wirkstoffen vorangehen.

Wenn klinisch angemessen kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die Fixkombination erwogen werden.

Tabletten mit 10 mg/12,5 mg können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 10 mg Lisinopril alleine nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Tabletten mit 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 20 mg Lisinopril alleine nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Eine tägliche Maximaldosis von 40 mg Lisinopril/25 mg Hydrochlorothiazid darf nicht überschritten werden.

Wie alle anderen Arzneimittel, die einmal täglich eingenommen werden, sollen die Tabletten immer zur etwa gleichen Tageszeit eingenommen werden.

Eingeschränkter Nierenfunktion

Die Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert. Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min kann die Therapie nur nach Dosistitration der einzelnen Wirkstoffe angewendet werden.

Die empfohlene Startdosis von Lisinopril für eine Monotherapie bei diesen Patienten beträgt 5 - 10 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten unter Diuretika-Behandlung

Nach der ersten Verabreichung kann eine symptomatische Hypotonie auftreten, vor allem bei Patienten mit Volumen- oder Salzverlust infolge Diuretika-Therapie. Diuretika müssen 2 - 3 Tage vor Beginn einer Kombinationstherapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, muss die Therapie mit Lisinopril alleine mit einer Dosierung von 5 mg eingeleitet werden. Die Nierenfunktion und das Serumkalium müssen überwacht werden. Die Folgedosis von Lisinopril muss entsprechend dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Wenn notwendig, kann die Diuretika-Behandlung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4. und 4.5).

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid bei Kindern wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Klinische Studien mit der Kombination Lisinopril und Hydrochlorothiazid zeigten nicht, dass Alter mit Änderungen in der Wirksamkeit oder Verträglichkeit im Zusammenhang steht. Siehe auch „Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion“.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen anderen Angiotensin-Konvertierendes-Enzym (ACE)-Hemmer, andere Sulfonamid-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem während einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- Hereditäres oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- stark eingeschränkte Leberfunktion
- Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril + HCT 1A Pharma mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetis mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60 ml/min/1,73 m² kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Lisinopril + HCT darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie wird bei einem unkomplizierten Verlauf einer Hypertonie selten beobachtet, tritt jedoch eher bei Volumenmangel, beispielsweise infolge Diuretika-Therapie, kochsalzreicher Diät, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen, auf oder mit schwerer Renin-

abhängiger Hypertonie (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Bei diesen Patienten soll in geeigneten zeitlichen Abständen eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie sollen Therapiebeginn und Dosisanpassung unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung geboten, weil ein exzessiver Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einer Zerebralthrombose führen könnte.

Falls eine Hypotonie auftritt, soll der Patient in Rückenlage gebracht und bei Bedarf eine Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) intravenös verabreicht werden.

Eine vorübergehende hypotensive Reaktion stellt keine Kontraindikation für eine Weiterführung der Therapie dar. Nach Wiederherstellung von Blutdruck und Blutvolumen kann die Therapie mit niedrigerer Dosierung weitergeführt werden oder die zwei Komponenten des Präparates können allein verabreicht werden.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz und normalem oder niedrigem Blutdruck kann unter Lisinopril Behandlung eine zusätzliche Erniedrigung des systemischen Blutdrucks eintreten. Diese Wirkung ist vorhersehbar und gewöhnlich kein Grund für einen Abbruch der Therapie. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Therapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid notwendig werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

Lisinopril sollte, ebenso wie andere ACE-Hemmer, bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts wie z. B. Aortenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenstörungen

Thiazide sind nicht immer die geeigneten Diuretika zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Thiazide sind bei einer Kreatinin-Clearance von ≤ 30 ml/min (d.h. bei einer mittelschweren bis schweren Niereninsuffizienz) nicht wirksam.

Lisinopril/Hydrochlorothiazid darf Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance von ≤ 80 ml/min) erst dann verabreicht werden, nachdem eine Dositration mit den Einzelkomponenten den Bedarf einer Dosis, wie sie in der Kombinationstablette vorliegt, gezeigt hat.

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

Bei einigen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder bei einer Stenose der Arterie einer Einzelniere, die mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer behandelt wurden, wurden Anstiege der Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte beobachtet, die in der Regel nach Beendigung der Behandlung reversibel waren. Dies trifft in besonderem Maße auf Patienten mit Niereninsuffizienz zu. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten soll die Behandlung unter strenger ärztlicher Überwachung mit einer niedrigen Dosis und sorgfältiger Dositration begonnen werden. Da eine Diuretikabehandlung einen zusätzlichen Risikofaktor darstellen kann, soll die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid streng überwacht werden.

Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne Anzeichen einer vorbestehenden renalen Erkrankung trat ein in der Regel geringfügiger und vorübergehender Anstieg der Blutharnstoff- und

Serumkreatininwerte bei gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril mit einem Diuretikum auf. Falls dies unter der Therapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid auftritt, soll die Kombination abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis oder die Verabreichung einer der Einzelkomponenten alleine ist möglich.

Vorherige Diuretika-Therapie

Die diuretische Therapie soll 2-3 Tage vor dem Behandlungsbeginn mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, soll die Behandlung mit Lisinopril alleine in einer 5 mg Dosis begonnen werden.

Nierentransplantation

Das Arzneimittel soll nicht verwendet werden, da es keine Erfahrung mit Lisinopril bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation gibt.

Anaphylaktische Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist nicht indiziert für Patienten, die wegen Niereninsuffizienz dialysiert werden. Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die bestimmte Hämodialysenarten erhalten (z.B. mit "High-Flux" Membranen AN 69 und während einer LDL-Apherese mit Dextranulphat) und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt werden. Bei diesen Patienten sollten andere Membrantypen oder ein Antihypertonikum einer anderen Substanzklasse in Betracht gezogen werden.

Anaphylaktische Reaktionen bei der Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese

In seltenen Fällen traten bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten während einer LDL-Apherese mit Dextranulfat lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen auf. Diese Symptome konnten durch ein zeitweiliges Aussetzen der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apheresesitzung vermieden werden.

Lebererkrankungen

Thiazide sollen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung mit Vorsicht verabreicht werden, da geringfügige Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichtes zu einem Leberkoma führen können (siehe Abschnitt 4.3). In seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom assoziiert, das mit einem cholestatischen Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zu einer fulminanten Nekrose mit (bisweilen) letalem Ausgang fortschreitet. Der Mechanismus dieses Syndroms ist unbekannt. Bei Patienten, die bei einer Behandlung mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid an Ikterus erkranken oder deutlich erhöhte Leberenzymwerte aufweisen, muss die Behandlung mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid abgebrochen werden und eine geeignete medizinische Nachbehandlung durchgeführt werden.

Chirurgie/Anästhesie

Bei großchirurgischen Eingriffen oder während der Narkose mit Arzneimitteln, die eine Hypotension bewirken, kann Lisinopril die Angiotensin-II-Bildung blockieren, die sekundär auf die kompensatorische Reninfreisetzung hin erfolgt. Eine Hypotonie, die auf diesen Mechanismus zurückzuführen ist, kann durch Volumenexpansion korrigiert werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Eine Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann 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 sich während der Thiazid-Therapie manifestieren.

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

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

Störungen des Elektrolythaushalts

Wie grundsätzlich bei jeder Behandlung mit Diuretika müssen die Serumelektrolyte regelmäßig in geeigneten zeitlichen Abständen bestimmt werden. Thiazide, wie auch Hydrochlorothiazid, können zu Störungen des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) führen. Erste Symptome einer Störung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Erkrankungen wie Nausea und Erbrechen.

Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer Verdünnungshyponatriämie kommen. Der Chloridmangel ist dabei in der Regel wenig ausgeprägt und erfordert keine Therapie. Es wurde gezeigt, dass Thiazide die renale Ausscheidung von Magnesium steigern und so eine Hypomagnesiämie hervorrufen können.

Thiazide können die renale Kalziumausscheidung vermindern und so zu einer intermittierenden leichten Erhöhung des Kalzium-Serumspiegels führen. Eine deutliche Hyperkalziämie kann Hinweis auf einen bisher nicht diagnostizierten Hyperparathyreoidismus sein.

Vor der Durchführung von Untersuchungen zur Nebenschilddrüsenfunktion muss eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika abgesetzt werden.

Hyperkaliämie

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Diabetes Mellitus und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid) oder andere Arzneimittel, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen können (z.B. Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol -auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt- und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker), einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit oben erwähnten Arzneimitteln als notwendig erachtet wird, sollten diese bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind regelmäßig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Diabetes

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

Überempfindlichkeit/Angioneurotisches Ödem

Angioödeme von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurden in seltenen Fällen bei Patienten beobachtet, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (einschl. Lisinopril) behandelt wurden. Diese Reaktion kann jederzeit während der Therapie auftreten. Die Behandlung mit Lisinopril muss in diesem Fall sofort abgebrochen werden, geeignete Behandlungsmaßnahmen sind zu ergreifen und der Patient ist so lange zu überwachen, bis die vollständige Rückbildung der Symptome gesichert ist. Selbst Patienten, bei denen ausschließlich die Zunge angeschwollen ist und keine Atemnot besteht, müssen unter Umständen längere Zeit beobachtet werden, da die Behandlung mit Antihistaminika und Corticosteroiden nicht immer ausreichend ist.

Sehr selten kam es zu Todesfällen durch ein Angioödem mit Larynx- oder Zungenödem. Bei Patienten mit Zungen-, Glottis- oder Larynxschwellungen ist es wahrscheinlicher, dass es zu einer Atemwegsobstruktion kommt, insbesondere bei Patienten mit früheren operativen Eingriffen an den Atemwegen. In diesen Fällen ist unverzüglich eine Notfallbehandlung einzuleiten, die unter anderem die Gabe von Adrenalin und/oder die Sicherung der Atemwege einschließen kann. Der Patient sollte unter strenger ärztlicher Beobachtung bleiben, bis seine Symptome vollständig und nachhaltig abgeklungen sind.

Angioödeme durch Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer treten häufiger bei schwarzen Patienten auf als bei Patienten anderer ethnischer Gruppen.

Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem ohne Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie haben wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko, unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Lisinopril + HCT 1A Pharma begonnen werden. Eine Behandlung mit Lisinopril + HCT 1A Pharma darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

Das Risiko für das Auftreten eines Angioödems kann ebenfalls erhöht sein, wenn Patienten gleichzeitig mit ACE-Hemmern und gewebespezifischen Plasminogenaktivatoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die mit Thiaziden behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (mit und ohne Vorgeschichte einer Allergie oder Bronchialasthma). Eine Verschlimmerung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter Thiaziddiuretika beschrieben.

Desensibilisierung

Bei Patienten, die während einer Desensibilisierungstherapie (z.B. gegen Insektengift) ACE-Hemmer erhielten, traten anhaltende anaphylaktische Reaktionen auf. Wenn die Einnahme des ACE-Hemmers für diese Zeit vorübergehend abgesetzt wurde, konnten diese Reaktionen vermieden werden, sie tauchten jedoch bei versehentlicher ACE-Hemmer-Gabe wieder auf.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie beobachtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und 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 Kollagenosen, Patienten unter Therapie mit Immunsuppressiva, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid und bei Patienten mit einer Kombination dieser Risikofaktoren angewendet werden, insbesondere wenn bei diesen Patienten eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung vorliegt. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die manchmal nicht auf eine intensive antibiotische Therapie ansprachen. Wenn Lisinopril bei dieser Patientengruppe angewendet werden muss, sollte das weiße Blutbild regelmäßig kontrolliert und die Patienten angewiesen werden, jedes Zeichen einer Infektion zu melden.

Ethnische Gruppe

Bei schwarzen Patienten verursachen ACE-Hemmer öfter angioneurotische Ödeme als bei nicht-schwarzen Patienten. Wie andere ACE-Hemmer auch, ist die blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril bei Schwarzen eventuell geringer als bei Patienten anderer ethnischer Gruppen, da bei schwarzen hypertensiven Patienten häufiger ein niedriger Renin-Spiegel vorliegt.

Husten

Während der ACE-Hemmer-Therapie wurde über das Auftreten von Husten berichtet. Typischerweise handelt es sich um einen anhaltenden, trockenen Husten, der nach Beendigung der Therapie abklingt. Bei der Differentialdiagnose des Hustens sollte die Möglichkeit eines ACE-Hemmer induzierten Hustens in Betracht gezogen werden.

Lithium

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

Anti-Doping-Test:

Hydrochlorothiazid kann bei Anti-Doping-Tests zu positiven Ergebnissen führen.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte 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 diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.6).

Dualblockade des Renin-Angiotensin Systems (RAS)

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.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Anzeichen sind akut auftretende Abnahme der Sehschärfe oder Augenschmerzen, welche in der Regel innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust der Sehkraft führen. Die primäre Behandlung ist, Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen kann in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms können eine Sulfonamid oder Penicillin-Allergie in der Vorgeschichte einschließen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

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

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Lisinopril + HCT 1A Pharma abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

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

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

Lithium

Eine reversible Erhöhung der Serumlithiumkonzentration und Toxizität wurden während der gleichzeitigen Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern beschrieben. Diuretika und ACE-Hemmer reduzieren die renale Clearance von Lithium und bergen ein hohes Risiko einer Lithiumtoxizität. Eine gleichzeitige Verabreichung von Lithium und Lisinopril/Hydrochlorothiazid wird daher nicht empfohlen. Wenn diese Kombination erforderlich ist, muss der Serumlithiumspiegel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumzusatzstoffe, kaliumsparende Diuretika oder kaliumhaltige Salze und sonstige Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum anheben

Der durch Thiaziddiuretika hervorgerufene Kaliumverlust wird gewöhnlich durch die Wirkung von Lisinopril abgeschwächt. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Lisinopril + HCT behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, insbesondere bei

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Diabetes Mellitus, können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Lisinopril zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Lisinopril + HCT mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Torsades de pointes-induzierende Arzneimittel

Wegen des Hypokaliämie-Risikos ist besondere Vorsicht geboten, wenn Hydrochlorothiazid gemeinsam mit Arzneimitteln angewendet wird, die mit der Entstehung von Torsade-de-pointes-Tachykardien in Zusammenhang gebracht werden. Dies gilt u.a. für bestimmte Antiarrhythmika und Antipsychotika sowie für andere Substanzen, die eine Torsade de pointes auslösen können.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Barbiturate/Alkohol

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit bestimmten zur Narkose verwendeten Arzneimitteln sowie trizyklischen Antidepressiva und Antipsychotika kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Hypotonie kann durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Barbituraten oder Anästhetika mit Thiaziden verschlimmert werden.

Nichtsteroidale Entzündungshemmer/ Antirheumatika (NSAIDs/NSARs)

Die Langzeitbehandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (selektive COX-2 Inhibitoren) kann die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern und Thiaziddiuretika verringern. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und ACE-Hemmer üben einen zusätzlichen Effekt auf die Erhöhung des Serumkaliums aus und können zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind gewöhnlich reversibel. Selten kann es zu einem akuten Nierenversagen kommen, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie ältere oder dehydrierte Patienten.

Gold

Nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Flush, Übelkeit, Benommenheit und Hypotonie, die sehr schwerwiegend sein können) nach injizierbarem Gold (z.B. Natriumauriothiomalat) wurden bei Patienten, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern behandelt wurden, häufiger berichtet.

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren.

Pressor-Amine

Hydrochlorothiazid kann die arterielle Reaktion der Arterien auf Pressor-Amine (z.B. Noradrenalin) vermindern, aber nicht genug, um die Wirksamkeit des Pressormittels für die therapeutische Anwendung auszuschließen.

Dual-Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder Aliskiren

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

Andere blutdrucksenkende Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann die blutdrucksenkenden Wirkungen von Lisinopril/Hydrochlorothiazid erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Glyceryltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter erniedrigen.

Antidiabetika

Aus epidemiologische Studien haben sich Hinweise ergeben, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika) zu einer erhöhten blutzuckersenkenden Wirkung mit erhöhtem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Dieses Phänomen trat mit größerer Wahrscheinlichkeit in den ersten Wochen einer kombinierten Behandlung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf. Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Andere Antidiabetika, einschließlich der Insulinbedarf, kann erhöht, verringert oder unverändert sein.

Andere kaliuretische Diuretika, Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Corticosteroide, Corticotropin (ACTH) und stimulierende Laxantien

Hydrochlorothiazid kann das Elektrolyt-Ungleichgewicht verstärken, vor allem eine Hypokaliämie.

Calciumsalze/Vitamin D

Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika kann aufgrund verringerter Ausscheidung zu einer Erhöhung des Serumcalciumspiegels führen. Eine sorgfältige Kontrolle der Serumkalium-Spiegel wird empfohlen und eine Dosisanpassung kann erforderlich sein, falls Calciumsalze oder Vitamin D verschrieben werden müssen.

Herzglykoside

Bei einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie ist das Risiko für eine Digitalis-Toxizität erhöht (z.B. erhöhte ventrikuläre Reizbarkeit).

Cholestyramin, Cholestipol

Die Resorption von Hydrochlorothiazid kann herabgesetzt oder verzögert werden. Sulfonamid-Diuretika sollten daher immer mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Substanzen eingenommen werden.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarinchlorid)

Die Wirkung dieser Arzneimittel kann durch Hydrochlorothiazide potenziert werden.

Sotalol

Eine durch Thiazide induzierte Hypokaliämie kann das Risiko für Sotalol-induzierte Arrhythmien erhöhen.

Diazoxid

Die hyperglykämische Wirkung von Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden.

Amantadin

Thiazide können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

Allopurinol

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

Ciclosporin

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin erhöht das Risiko einer Hyperkaliämie. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin erhöht das Risiko eines Nierenversagens.

Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziden und Ciclosporin kann das Risiko für Hyperurikämie und Symptome einer Gicht erhöhen.

Heparin

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

Lovastatin

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

Zytostatika, Immunosuppressiva, Procainamid

Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen mit einem ACE-Hemmer besteht möglicherweise ein erhöhtes Leukopenie-Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und ihre myelosuppressiven Wirkungen potenzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer

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

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, 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 Behandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

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

Hydrochlorothiazid soll nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden, da ein Risiko für verringertes Plasmavolumen und plazentare Minderperfusion ohne einen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung besteht. Hydrochlorothiazid soll bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie nicht angewendet

werden, außer in den seltenen Situationen, in denen keine andere Behandlung in Frage kommt.

Stillzeit

ACE-Hemmer

Da keinerlei Daten zur Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid während der Stillzeit vorhanden sind, wird Lisinopril/Hydrochlorothiazid nicht empfohlen und alternative Behandlungen mit besser etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Stillzeit sind vorzuziehen, vor allem beim Stillen von Neu- oder Frühgeborenen.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird in kleinen Mengen in die Muttermilch abgegeben. Thiazide erhöhen in hohen Dosen die Diurese und können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Lisinopril/Hydrochlorothiazid während der Stillzeit angewendet wird, sollten die Dosen so gering wie möglich gehalten werden.

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

Wie auch bei anderen Antihypertensiva können Lisinopril/Hydrochlorothiazid Kombinationspräparate einen schwachen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Besonders zu Behandlungsbeginn oder bei Änderung der Dosierung sowie bei gleichzeitigem Alkoholkonsum, jedoch hängen diese Wirkungen von der individuellen Empfindlichkeit ab. Beim Lenken von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind während einer Behandlung mit Lisinopril und/oder Hydrochlorothiazid unter den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet worden:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Husten, Schwindel, Hypotonie und Kopfschmerzen, die bei 1 bis 10 % der Behandelten auftreten können. In klinischen Studien waren die Nebenwirkungen meist mild und vorübergehend und in den meisten Fällen war ein Abbruch der Behandlung nicht notwendig.

Lisinopril:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Abnahme der Hämoglobinwerte, Abnahme der Hämatokritwerte
Sehr selten	Knochenmarkdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen	

Selten	Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Stimmungsschwankungen, depressive Symptome, Halluzinationen
Selten	geistige Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope
Gelegentlich	Parästhesien, Vertigo, Störungen des Geschmacksinns, Schlafstörungen
Selten	Störung des Geruchsinns
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse, möglicherweise sekundär als Folge exzessiver Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Effekte (inklusive orthostatische Hypotonie)
Gelegentlich	Raynaud-Syndrom
Nicht bekannt	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	
Häufig	Husten (siehe Abschnitt 4.4)
Gelegentlich	Rhinitis
Sehr selten	Bronchospasmus, Sinusitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Häufig	Diarrhö, Erbrechen
Gelegentlich	Nausea, Abdominalschmerzen und Verdauungsstörungen
Selten	Mundtrockenheit
Sehr selten	Pankreatitis, intestinales Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhung der Leberenzyme und des Bilirubins
Sehr selten	Hepatitis – entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Gelbsucht und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotisches Ödem des Gesichtes, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Larynx (siehe Abschnitt 4.4), Ausschlag, Pruritus
Selten	Urtikaria, Alopezie, Psoriasis

Sehr selten	Diaphoresis, Pemphigus, toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutanes Pseudolymphom**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Nierenfunktionsstörungen
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
Untersuchungen	
Gelegentlich	Erhöhungen des Blutharnstoffs, Erhöhungen des Serumkreatinins, Hyperkaliämie
Selten	Hyponatriämie

* Sehr selten, wurde bei einigen Patienten die unerwünschte Entwicklung einer Hepatitis mit weiterführendem Leberversagen beobachtet. Patienten, die Lisinopril/Hydrochlorothiazid erhalten und eine Gelbsucht oder einen markanten Anstieg der Leberenzyme entwickeln, sollen die Einnahme von Lisinopril/Hydrochlorothiazid beenden und eine geeignete medizinische Nachbehandlung erhalten.

** Ein Symptomkomplex wurde beschrieben, der aus einem oder mehreren der folgenden Symptome bestehen kann: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positive antinukleäre Antikörper (ANA), erhöhte Erythrozytensedimentationsrate (ESR), Eosinophilie und Leukozytose, Ausschlag, Lichtempfindlichkeit oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

Hydrochlorothiazid

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt	Sialadenitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Ba-salzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	Nicht bekannt	Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarkdepression
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	Nicht bekannt	Anorexie, Hyperglykämie, Glykosurie, Hyperurikämie, Störungen des Elektrolytgleichgewichts (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie), erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridwerte, Gicht
Psychiatrische Erkrankungen:	Nicht bekannt	Unruhe, Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems:	Nicht bekannt	Appetitverlust, Parästhesien, Benommenheit
Augenerkrankungen:	Nicht bekannt	Xanthopsie, vorübergehendes Verschwommensehen, Aderhauterguss, akute Myopie und akutes Winkelverschlussglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	Nicht bekannt	Vertigo

Herzerkrankungen:	Nicht bekannt	posturale Hypotonie
Gefäßkrankungen:	Nicht bekannt	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	Nicht bekannt	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
	Sehr selten	akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:	Nicht bekannt	Magenreizung, Diarrhoe, Obstipation, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen:	Nicht bekannt	Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Nicht bekannt	Lichtempfindlichkeit, Ausschlag, kutaner Lupus erythematodes, systemischer Lupus erythematodes, Lupus-erythematodes-ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxisch epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:	Nicht bekannt	Muskelspasmen, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörung, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Nicht bekannt	Fieber, Schwäche

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

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 begrenzt Daten zur Verfügung. Symptome, die mit der Überdosierung eines ACE-Hemmers in Zusammenhang gebracht werden, sind Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Ängstlichkeit und Husten.

Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung ist eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%). Beim 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 Schrittmacher indiziert. Vitalfunktionen, Serumelektrolyte und die Kreatininkonzentrationen sollten regelmäßig kontrolliert werden.

Zusätzliche Symptome einer Hydrochlorothiazid-Überdosierung: erhöhte Harnausscheidung, Bewusstlosigkeit (einschließlich Koma), Krämpfe, Parese, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen. Bradykardie oder extensive Vagusreaktionen sollen durch die Gabe von Atropin behandelt werden.

Wenn zusätzlich Digitalis verabreicht wurde, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika
ATC-Code: C09BA03

Lisinopril + HCT 1A Pharma ist eine fixe Kombination eines Antiotensin-Converting-Enzymhemmers (Lisinopril) mit einem Thiaziddiuretikum (Hydrochlorothiazid). Die beiden Komponenten haben komplementäre Wirkmechanismen und einen additiven antihypertensiven Effekt.

Lisinopril

Wirkmechanismus

ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II, das eine starke vasokonstriktive Wirkung hat und die Aldosteronsekretion stimuliert. Die antihypertensive Wirkung von Lisinopril beruht hauptsächlich auf der Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Senkung der Plasmakonzentrationen von Angiotensin II (und daraus resultierender reduzierter vasokonstriktiver Wirkung) und Aldosteron.

Pharmakodynamischer Effekt

Lisinopril senkt den Blutdruck sogar bei Patienten mit Low-Renin-Hypertension. ACE ist mit der Kininase II identisch, einem Enzym, das Bradykinin abbaut. Es ist bisher noch nicht geklärt, ob die erhöhten Konzentrationen von Bradykinin (ein potenter Vasodilatator) an der therapeutischen Wirkung von Lisinopril beteiligt sind.

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).

Hydrochlorothiazid

Wirkmechanismus

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum und Antihypertonikum, das die Plasmanreninaktivität steigert. Hydrochlorothiazid unterdrückt die renale Rückresorption der Elektrolyte im renalen distalen Tubulus und erhöht die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bikarbonaten und Wasser. Die Ausscheidung von Calcium kann vermindert sein.

Pharmakodynamischer Effekt

Gleichzeitige Verabreichung von Lisinopril und Hydrochlorothiazid bewirkt eine stärkere Senkung des Blutdrucks als die Monotherapie.

Lisinopril vermindert in der Regel den mit Hydrochlorothiaziden verbundenen Kaliumverlust.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Kombinationstablette ist bioäquivalent mit der separaten Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe.

Resorption

Lisinopril: Ungefähr 25%, wobei die interindividuelle Variabilität bei allen untersuchten Dosen (5 - 80 mg) bei 6 - 60% liegt. Die Resorption von Lisinopril wird nicht durch Nahrung beeinflusst. Die maximale Konzentration im Serum wird nach 6 - 8 Stunden erreicht. Die Wirkung auf den Blutdruck setzt nach 1 - 2 Stunden ein. Sie hat ihr Maximum nach 6 Stunden erreicht, die Wirkungsdauer beträgt mindestens 24 Stunden. Hydrochlorothiazid: Die diuretische Wirkung setzt innerhalb von 2 Stunden ein. Die maximale Wirkung wird nach 4 Stunden erreicht. Die klinisch relevante diuretische Wirkung beträgt 6 - 12 Stunden.

Verteilung

Proteinbindung: Lisinopril wird nicht an andere Plasmaproteine als ACE gebunden. Durch das reduzierte Verteilungsvolumen kann es bei älteren Patienten zu höheren Plasmakonzentrationen als bei jüngeren Patienten kommen.

Biotransformation/Eliminierung

Beide Wirkstoffe werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Circa 60 % des oral verabreichten Hydrochlorothiazids werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

Halbwertszeit: Lisinopril: Bei wiederholter Dosierung 12 Stunden. Hydrochlorothiazid: 5 ½ - 15 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine Hinweise auf ein spezielles Risiko für den Menschen vor. Diese Angaben basieren auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und Karzinogenität.

Bei Tierversuchen induzierten ACE-Hemmer während der späten Embryonalentwicklung Nebenwirkungen, die zum Tod des Feten oder Geburtsfehlern führten und in erster Linie den Schädel betrafen. Auch wurden Fetotoxizität, intrauterine Verzögerung des Wachstums und offener Ductus arteriosus berichtet. Diese Störungen der Entwicklung werden zum Teil auf eine direkte Wirkung von ACE-Hemmern auf das fetale Renin-Angiotensin-System und zum Teil auf eine Ischämie aufgrund maternaler Hypotonie und verringerter Durchblutung von Fetus und Plazenta und verschlechterter Versorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen zurückgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphatdihydrat
Croscarmellose Natrium
Mannitol
Maisstärke
Magnesiumstearat
Eisenoxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Polyvinylchlorid/Aluminiumblister verpackt und in einen Umkarton eingeschoben.

Packungsgrößen: 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 400 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lisinopril + HCT 1A Pharma semi – Tabletten: 1-25413

Lisinopril + HCT 1A Pharma mite – Tabletten: 1-25414

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 12.05.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.08.2007

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig