
Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Co-Lisinostad 20 mg/25 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält:
20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 25 mg Hydrochlorothiazid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:weniger als 1mmol Natrium pro Tablette
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pfirsichfarbene, bikonvexe Tabletten mit Bruchrille und Prägung LH auf einer Seite.
Die Bruchrille dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Co-Lisinostad ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Lisinopril (oder Hydrochlorothiazid) allein nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Auswahl einer angemessenen antihypertensiven Dosis von Lisinopril und Hydrochlorothiazid richtet sich nach dem klinischen Befund des Patienten.

Co-Lisinostad ist 1-mal täglich einzunehmen. Die Tabletten sind täglich ungefähr zur gleichen Zeit einzunehmen.

Im Allgemeinen wird die Anwendung der fixen Kombination Lisinopril und Hydrochlorothiazid erst nach vorangegangener individueller Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen empfohlen.

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

Co-Lisinostad 20 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 20 mg Lisinopril alleine nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Eine tägliche Höchstdosis von 20 mg Lisinopril/25 mg Hydrochlorothiazid soll nicht überschritten werden.

Behandlung mit einem Diuretikum vor Therapiebeginn

Die Behandlung mit dem Diuretikum ist 2-3 Tage vor Therapiebeginn mit Co-Lisinostad einzustellen. Ist dies nicht möglich, ist die Therapie mit Lisinopril als Monotherapie in einer Dosierung von 5 mg zu beginnen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min darf die Kombination nur nach DosisEinstellung mit den einzelnen Komponenten angewendet werden.

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

Ältere Patienten

In klinischen Studien mit der Kombination Lisinopril und Hydrochlorothiazid wurden keine Unterschiede der Wirksamkeit oder Verträglichkeit im höheren Lebensalter festgestellt. Siehe oben unter "Patienten mit Niereninsuffizienz".

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lisinopril/Hydrochlorothiazid bei Kindern ist nicht untersucht worden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Lisinopril, andere Angiotensin-converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamid-Derivate
- Angioödem in der Anamnese in Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung von Co-Lisinostad mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Häodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Co-Lisinostad 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

Symptomatische Hypotonie tritt manchmal nach Einnahme der ersten Dosis von Lisinopril-Hydrochlorothiazid auf und kommt bei Patienten mit unkompliziertem Bluthochdruck selten vor. Bei hypertensiven Patienten, die Lisinopril erhalten, tritt eine Hypotonie eher auf bei Anwesenheit von Flüssigkeits- oder Elektrolytungleichgewichten (wie Hypovolämie, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die in

Folge einer diuretischen Behandlung, bei salzarmer Kost, bei Dialyse, bei Erbrechen oder Durchfall entstehen können), oder bei Patienten mit einer schweren Renin-abhängigen Hypertonie (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Bei diesen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Zeitabständen erfolgen.

Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne assoziierte Niereninsuffizienz wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie ist wahrscheinlicher bei Patienten, die wegen einer höhergradigen Herzinsuffizienz hoch dosierte Schleifendiuretika einnehmen oder bei denen eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionsstörung vorliegt.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für symptomatische Hypotonie sollten Therapieeinleitung und Dosisanpassung streng überwacht werden.

Auch bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen es aufgrund eines übermäßigen Blutdruckabfalls zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall kommen kann, ist besondere Vorsicht geboten.

Beim Auftreten einer Hypotonie muss der Patient in eine liegende Position gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung erhalten. Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt keine Kontraindikation für weitere Dosen dar.

Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie mit verringerter Dosis fortgesetzt werden oder eine der beiden Komponenten kann entsprechend alleine angewendet werden.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz, die normalen oder niedrigen Blutdruck haben, kann Lisinopril den systemischen Blutdruck weiter absenken. Diese Wirkung ist jedoch vorhersehbar und führt normalerweise nicht zum Abbruch der Behandlung. Falls die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Lisinopril-Therapie notwendig werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

Lisinopril sollte, wie andere ACE-Hemmer, bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Ausflussbehinderungen des linken Herzens, z.B. Aortenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie, mit Vorsicht angewendet werden. Falls die Obstruktion hämodynamisch relevant ist, ist Lisinopril kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Thiazide sind nicht immer die geeigneten Diuretika für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und sind unwirksam bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder darunter (entspricht einer mittelschweren oder schweren Niereninsuffizienz) (siehe Abschnitt 4.3).

Lisinopril-Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \leq 80 ml/min) nicht angewendet werden, bis eine Einstellung mit den Einzelkomponenten gezeigt hat, dass die Dosen, die dem Kombinationspräparat entsprechen, erforderlich sind.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte des Arzneimittels entstehen, und es kann eine HCT- assoziierte Azotämie auftreten. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts des Blutes ohne Eiweißstickstoff, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tritt bei Patienten, die unter Herzinsuffizienz leiden, nach Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer Hypotonie auf, kann dies zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Über meist reversibles, akutes Nierenversagen wurde in solchen Fällen berichtet.

Bei beidseitiger Nierenarterienstenose bzw. einseitiger Nierenarterienstenose bei einer Einzelniere wurde unter ACE-Hemmern ein Anstieg der Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Serum beobachtet, die in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel waren. Damit muss vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gerechnet werden. Wenn zugleich eine renovaskuläre Hypertonie vorliegt, besteht ein erhöhtes Risiko für massiven Blutdruckabfall und Nierenversagen. Bei diesen Patienten muss die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle niedrig dosiert eingeleitet werden und anschließend eine sorgfältige Dosisanpassung erfolgen. Da die Einnahme von Diuretika zu diesem Geschehen beitragen kann, sollte die Diuretika-Therapie abgesetzt werden und die Nierenfunktion sollte während der ersten Wochen der Behandlung mit Lisinopril überwacht werden.

Bei einigen Bluthochdruck-Patienten ohne ersichtliche Nierenerkrankung wurden meist geringfügig und vorübergehend erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte im Blut gemessen, besonders wenn Lisinopril gleichzeitig mit Diuretika verabreicht wurde. Damit muss vor allem bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion gerechnet werden. Wenn dies während der Behandlung mit Lisinopril-Hydrochlorothiazid auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Eine Verringerung der Dosis und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Lisinopril ist dann erforderlich.

Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden

Die Diuretika-Therapie sollte 2 - 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Lisinopril Hydrochlorothiazid beendet werden. Wenn das nicht möglich ist, sollte die Therapie mit Lisinopril als Mono-Therapie mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden.

Proteinurie

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

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Patienten mit Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lisinopril bei Patienten nach Nierentransplantation vor, daher wird Lisinopril bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Anaphylaktoide Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Lisinopril-Hydrochlorothiazid ist bei Patienten, die aufgrund eines Nierenversagens einer Hämodialyse bedürfen, nicht indiziert. Über anaphylaktoide Reaktionen wurde bei Patienten berichtet, bei denen bestimmte Hämodialyse-Verfahren durchgeführt wurden (z. B. mit den High-Flux-Membranen AN 69 oder eine LDL-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat) und die gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Daher sollte bei diesen Patienten entweder die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder ein anderes Antihypertensivum einer anderen Klasse in Erwägung gezogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen bei LDL-Lipid-Apherese

Während einer LDL (low-density Lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat können bei gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers selten lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen auftreten. Diese Reaktionen konnten vermieden werden, wenn die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbrochen wurde.

Leberversagen

Thiazide sollten bei Patienten mit verminderter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden bzw. dürfen bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden, da kleine Verschiebungen im Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht ein Leberkoma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3). Sehr selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und fortschreitend bis zur hepatischen Nekrose und (in manchen Fällen) zum Tod führen kann. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Wenn sich bei einem Patienten unter der Therapie mit Lisinopril eine Gelbsucht entwickelt oder die Leberenzymwerte ansteigen, ist die Therapie mit dem Lisinopril abubrechen und eine angemessene ärztliche Beobachtung durchzuführen.

Chirurgie/Anästhesie

Bei Patienten, die im Rahmen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Blutdrucksenkung bewirken, behandelt werden, kann Lisinopril die Bildung von Angiotensin II infolge der kompensatorischen Reninfreisetzung blockieren. Falls eine Blutdrucksenkung erfolgt, die auf diesen Mechanismus zurückzuführen ist, kann sie durch Volumengabe ausgeglichen werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, ist eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers im ersten Monat der Behandlung mit einem ACE-Hemmer durchzuführen (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz vermindern. Bei Diabetikern muss eventuell die Dosierung von Insulin oder der oralen Antidiabetika angepasst werden. Ein latenter Diabetes mellitus kann unter der Thiazid-Therapie manifest werden.

Erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte wurden mit Thiaziddiuretika in Zusammenhang gebracht. Bei manchen Patienten kann unter Thiaziddiuretika eine Hyperurikämie auftreten oder sich eine manifeste Gicht entwickeln. Lisinopril kann jedoch die Ausscheidung von Harnsäure erhöhen und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Störungen im Elektrolythaushalt

Wie bei allen Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sind in geeigneten Zeitabständen regelmäßige Kontrollen der Serum-Elektrolyte durchzuführen.

Unter Thiaziden, wie auch Hydrochlorothiazid, können Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes (Hypokaliämie, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose) auftreten. Warnsignale einer Störung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes sind: Mundtrockenheit, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Benommenheit, Ruhelosigkeit, Muskelschmerzen oder Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen.

Obwohl sich bei der Anwendung von Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Einnahme von Lisinopril eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist besonders groß beim Vorliegen einer Leberzirrhose sowie bei forcierter Diurese oder unzureichender oraler Elektrolytzufuhr sowie bei einer Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Bei hohen Außentemperaturen kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer Hyponatriämie kommen. Der Chloridmangel ist meist gering ausgeprägt und nicht behandlungsbedürftig.

Thiazide können die Calciamausscheidung im Urin verringern und dadurch, auch bei nicht bekannten Störungen des Calciumstoffwechsels, zu einem schwachen und vorübergehenden Anstieg der Calciumkonzentration im Serum führen. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann Hinweis auf einen latenten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten abgesetzt werden, bevor Funktionstests der Nebenschilddrüsen durchgeführt werden.

Thiazide können die renale Magnesiumausscheidung verstärken mit der möglichen Folge einer Hypomagnesiämie.

Diabetiker

Bei Diabetikern unter Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Insulin sollten während des ersten Behandlungsmonats mit ACE-Hemmern die Blutzuckerspiegel engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Diabetes mellitus, und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, oder andere Arzneimittel, die mit der Erhöhung des Serumkaliumspiegels verbunden sind (z.B.: Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol, auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit/Angioödem

Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge sowie der Glottis und/oder Larynx wurden in seltenen Fällen bei Patienten unter Behandlung mit ACE-Hemmern einschließlich Lisinopril beschrieben. Diese können zu jeder Zeit während der Therapie auftreten. In solchen Fällen muss Lisinopril sofort abgesetzt werden, und eine geeignete Behandlung und Beobachtung müssen sicherstellen, dass sich diese Symptome vor der Entlassung des Patienten vollständig zurückgebildet haben. Auch in solchen Fällen, in denen die Schwellung ohne gleichzeitige Atemnot auf die Zunge begrenzt ist, kann eine längere Beobachtung der Patienten notwendig sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreicht.

Sehr selten kann ein Angioödem in Verbindung mit einem Glottisödem oder Zungenödem tödlich verlaufen. Bei einer Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx ist es wahrscheinlich, dass es bei Patienten zu einer Atemwegsobstruktion kommt, besonders bei solchen Patienten, die früher an den Atemwegen operiert wurden. In diesen Fällen müssen sofort geeignete Notfallmaßnahmen erfolgen, beispielsweise Gabe von Adrenalin und/oder Freihalten der Atemwege. Der Patient muss so lange ärztlich überwacht werden, bis die Symptome vollständig und anhaltend zurückgegangen sind.

Bei Patienten mit einem anamnestisch bekannten Angioödem, das unabhängig von einer ACE-Hemmer-Behandlung auftrat, besteht ein höheres Risiko unter ACE-Hemmern ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Co-Lisinostad begonnen werden. Eine Behandlung mit Co-Lisinostad 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.

Bei Patienten mit oder ohne Allergie- oder Bronchialasthma-Vorgeschichte können unter Thiazid-Therapie Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Eine Verschlimmerung oder ein Auftreten eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter Thiazid-Therapie beobachtet.

Intestinale Angioödeme

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

Hyposensibilisierung

Bei Patienten, die während einer Desensibilisierungstherapie (z. B. gegen Insektengifte) ACE-Hemmer angewendet haben, sind anhaltende anaphylaktoide Reaktionen aufgetreten. Bei denselben Patienten konnten solche Reaktionen durch das zeitweise Aussetzen des ACE-Hemmers vermieden werden. Sie traten jedoch nach versehentlicher Verabreichung des Arzneimittels wieder auf.

Neutropenie/Agranulozytose

Bei Patienten unter Therapie mit ACE-Hemmern wurde über Neutropenie/ Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Neutropenie trat selten bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Beendigung der ACE-Hemmer-Therapie reversibel. Lisinopril sollte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Gefäßkollagenosen, Patienten unter immunsuppressiver Behandlung oder bei Patienten, die mit Allopurinol oder Procainamid behandelt werden, oder bei einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren, insbesondere bei vorbestehender Niereninsuffizienz. Einige dieser Patienten entwickelten schwerwiegende Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Lisinopril bei solchen Patienten angewendet werden soll, wird eine regelmäßige Kontrolle der weißen Blutkörperchen empfohlen, außerdem sollte der Patient angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion sofort zu melden.

Die Fixkombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid sollte abgesetzt werden, wenn Neutropenie (Neutrophile weniger als 1000/mm³) nachgewiesen oder vermutet wird.

Ethnische Unterschiede

Lisinopril ist, wie auch andere ACE-Hemmer, bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe möglicherweise weniger gut wirksam hinsichtlich der Blutdrucksenkung, als dies bei nicht schwarzen Personen der Fall ist. Der Grund dafür könnte die höhere Prävalenz eines Low-Renin-Status bei schwarzen Hypertonikern sein.

ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme treten bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger auf als bei nicht-schwarzen Patienten.

Husten

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit ACE-Hemmern ist über Husten berichtet worden. Dieser Husten ist charakteristischerweise nicht produktiv, aber persistierend und bildet sich nach Absetzen der Therapie zurück. Bei der differentialdiagnostischen Abklärung muss stets auch der ACE-Hemmer als Ursache des Hustens in Betracht gezogen werden.

Lithium

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Therapie mit ACE-Hemmern soll während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden.

Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden. Die Anwendung von Lisinopril/HCT und während des zweiten und dritten Trimenons kontraindiziert. (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Die Anwendung von Lisinopril/HCT während der Stillzeit ist kontraindiziert.

Doping-Tests

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann in Tests auf Doping-Substanzen zu einem positiven Ergebnis führen.

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Eiektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann.

Die Symptome beinhalten das akute Auftreten einer verminderten Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein nicht-behandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht im schnellstmöglichen Absetzen des Arzneimittels. Wenn der Augendruck außer Kontrolle bleibt, ist eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung in Betracht zu ziehen. Risikofaktoren für das Entstehen eines Engwinkelglaukoms können eine bestehende Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie sein.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Co-Lisinostad 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.

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

Kontraindizierte Kombinationen

Gleichzeitige 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, Synkope, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1). Bei Patienten, die Lisinopril zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das RAAS beeinflussen, erhalten, sollte eine engmaschige Kontrolle des Blutdrucks, der Nierenfunktion und der Elektrolyte, erfolgen. Die gleichzeitige Verabreichung von Aliskiren und Lisinopril bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73m²), ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.)

Nicht empfohlene Kombinationen

Lithium

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

Andere Kombinationen

Diuretika

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

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

Wenn Lisinopril mit einem kaliumausscheidenden Diuretikum (wie Hydrochlorothiazid) verabreicht wird, kann sich eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie verbessern.

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder sonstige Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum anheben

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Co-Lisinostad behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Co-Lisinostad zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Co-Lisinopril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen.

Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Heparin

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

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

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

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

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

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

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

Gold

Auftreten von nitritoiden Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Hautrötung, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwer sein können) nach einer Injektion von

Gold (z. B. Natriumaurothiomalat) wurden häufiger bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie beobachtet.

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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und DPP-4-Hemmer (z.B. Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Trimethoprim

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

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Antihypertensiva

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

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

Trizyklische Antidepressiva / Antipsychotika / Anästhetika

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

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)

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

Antidiabetika

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

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

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

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

Lovastatin

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

Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid

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

Digitalis-Glykoside

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

Calciumsalze und Vitamin D

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

Beta-Blocker und Diazoxid

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

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

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

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)

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

Amantadin

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

Colestyramin und Colestipolharze

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

Zytotoxische Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

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

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)

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

Sotalol

Eine thiazidinduzierte Hypokaliämie kann das Risiko für Sotalol-induzierte Arrhythmie erhöhen.

Ciclosporin

Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin besteht ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen und es kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Anästhetika und Sedativa

Es kann eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie auftreten.

Methyldopa

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

Carbamazepin

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

Jodhaltige Kontrastmittel

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

Alkohol

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

Indometacin

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

Hämodialyse

Die Anwendung von Co-Lisinostad ist bei dialysepflichtigen Patienten nicht indiziert, da es häufig zu anaphylaktoiden Reaktionen bei Dialyse mit High-flux-Membranen und gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie gekommen ist. Daher ist diese Kombination zu vermeiden.

Interaktion mit Labortests

Da Thiazide den Calcium-Metabolismus beeinträchtigen können, sollte die Behandlung mit Co-Lisinostad einige Tage vor Durchführung eines Nebenschilddrüsentests unterbrochen werden. Die Thiazide können den Serumspiegel von PBI (proteingebundenem Jod) ohne Zeichen einer Schilddrüsenstörung senken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird während des ersten Trimenons einer Schwangerschaft 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 auch Abschnitt 5.3). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Die Aussagekraft von Tierstudien ist nicht ausreichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie verursachen.

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

Stillzeit

Die Anwendung von Co-Lisinostad in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Außerdem zeigte sich ein Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen auf Sulfonamide, Hypokaliämie und Kernikterus.

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

Wie auch bei anderen Antihypertensiva kann auch Lisinopril-Hydrochlorothiazid leichte bis mäßige Auswirkungen auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen haben. Dies gilt, abhängig von der individuellen Empfindlichkeit, in verstärktem Maße vor allem bei Behandlungsbeginn oder bei Dosisanpassungen sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Hypotonie, Schwindel oder Müdigkeit, Benommenheit und Ohnmachtsanfälle auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien belegen, dass die Nebenwirkungen bei diesem Kombinationspräparat den bereits bekannten für Lisinopril bzw. Hydrochlorothiazid ähneln.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sialadenitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Anämie, Leukopenie, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie

Sehr selten: Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), aplastische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel

Gelegentlich: Hyperkaliämie, Anorexie, vermindertes Serum-Kalium, Durst

Selten: Hyponatriämie

Sehr selten: Hypoglykämie

Nicht bekannt: Appetitlosigkeit, Glukosurie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Elektrolytungleichgewicht (einschließlich hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie, Hypercalcämie, Hypokaliämie), Dehydratation

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Parästhesien, Benommenheit, Kopfschmerzen, Synkope

Gelegentlich: Störungen des Geschmacksempfindens

Selten: Geruchsstörungen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Depressionen, Schlafstörungen, depressive Symptome

Selten: Geistige Verwirrtheit (Halluzination), Ruhelosigkeit

Augenerkrankungen

Selten: Xanthopsie, zeitweiliges Verschwommensehen
Nicht bekannt: akute Myopie, Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akutes Engwinkelglaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, kardiale Arrhythmien, Brustschmerzen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult, möglicherweise als Folge eines starken Blutdruckabfalls bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4);

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Störungen (einschl. Hypotonie),
Gelegentlich: Raynaud-Syndrom
Selten: Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitiden)
Nicht bekannt: Flush

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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

Nicht bekannt: Purpura,
anaphylaktische Reaktionen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe
Gelegentlich: Muskelschwäche
Nicht bekannt: systemischer Lupus erythematosus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Impotenz
Selten: Gynäkomastie

Endokrine Erkrankungen

Selten: Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion (SIADH)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Untersuchungen

Häufig: Abnahme des Hämoglobins
Gelegentlich: Abnahme des Hämatokrits, Anstieg von Harnstoff und Kreatinin in Blut und Serum

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

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

Spezifische Informationen zur Behandlung einer Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Überdosierung liegen nicht vor. Die Therapie erfolgt symptomatisch und supportiv. Das Arzneimittel muss unverzüglich abgesetzt werden, und der Patient ist engmaschig zu überwachen. Die therapeutischen Maßnahmen richten sich nach Art und Schweregrad der Symptome. Es sind Maßnahmen zu ergreifen, die die Resorption verhindern und die Elimination beschleunigen. Empfohlen werden induziertes Erbrechen und/oder Auspumpen des Magens, wenn das Arzneimittel erst kurz zuvor eingenommen wurde. Dehydratation, Störungen der Elektrolytbilanz und Hypotonie werden nach gängigen Verfahren behandelt.

Lisinopril

Es gibt nur eingeschränkte Erfahrungen mit der Überdosierung beim Menschen. Die mit ACE-Hemmern assoziierten Symptome der Überdosierung sind Hypotonie, Kreislaufchock, Entgleisung der Elektrolytbilanz, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstzustände und Husten.

Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Gegebenenfalls kann eine Therapie mit Angiotensin II-Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen erwogen werden. Falls das Arzneimittel erst kurz zuvor eingenommen wurde, sind Maßnahmen zu treffen, um Lisinopril zu eliminieren (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Gabe von Adsorbentien und Natriumsulfat). Lisinopril kann durch Hämodialyse (siehe Abschnitt 4.4) aus dem Kreislaufsystem eliminiert werden. Die Verwendung von High-flux-Polyacrylonitrilmembranen muss jedoch vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schrittmachertherapie ist angezeigt bei behandlungsresistenter Bradykardie. Die Vitalwerte, die Elektrolyt- und Kreatinin-Serumkonzentrationen, der Wasser- und Säure-Basen Haushalt, sowie Blutzucker müssen engmaschig kontrolliert werden.

Eine vorübergehend auftretende Hypotonie stellt für weitere Dosisgaben keine Kontraindikation dar. Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie unter Dosisreduzierung fortgesetzt oder eine der Einzelkomponenten entsprechend weiterverwendet werden.

Gegebenenfalls kann eine Korrektur der Elektrolyte notwendig sein.

Hydrochlorothiazid

Anzeichen einer Hydrochlorothiazid Überdosis sind Dehydratation aufgrund gesteigerter Diurese, Bewusstseinsstörungen (bis zum Koma), Konvulsionen, Paresen, Herzrhythmusstörungen und Nieren-versagen. Bradykardie oder ausgeprägte vagale Reaktionen sollten durch Verabreichung von Atropin behandelt werden. Falls gleichzeitig mit Digitalis behandelt wird, kann die Hypokaliämie zu verstärkten Herzrhythmusstörungen führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; ACE-Hemmer (ACE: Angiotensin-Converting Enzym), Kombinationen; ACE-Hemmer und Thiazid-Diuretika
ATC-Code: C09BA03

Wirkmechanismus

Beide Komponenten, der ACE-Hemmer und das Diuretikum haben einen komplementären Wirkmechanismus und dadurch eine additive antihypertensive Wirkung. ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I in das stark vasopressorisch wirkende Angiotensin II, welches die Aldosteronsekretion anregt. Die antihypertensive Wirkung von Lisinopril ist hauptsächlich auf die Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Reduktion der Plasmakonzentration von Angiotensin II und Aldosteron zurückzuführen. Lisinopril hat auch bei Hypertonikern mit niedrigen Reninwerten eine blutdrucksenkende Wirkung. ACE ist identisch mit dem Enzym Kininase II, das Bradykinin abbaut. Unklar ist, ob erhöhte Konzentrationen von Bradykinin (einem hochwirksamen Vasodilatator) für die therapeutischen Wirkungen von Lisinopril relevant sind.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum und ein Antihypertensivum, durch das die Plasma-Reninaktivität zunimmt. Hydrochlorothiazid unterdrückt die renale Wiederaufnahme von Elektrolyten in den renalen fröhdistalen Tubulus und erhöht die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bicarbonat und Wasser. Die Ausscheidung von Calcium kann vermindert werden. Gleichzeitige Verabreichung von Lisinopril und Hydrochlorothiazid bewirkt eine stärkere Senkung des Blutdrucks als eine Monotherapie. Lisinopril vermindert normalerweise die durch Hydrochlorothiazid verursachten Kaliumverluste.

Die Wirkung der fixen Kombination Lisinopril und Hydrochlorothiazid auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist bisher nicht bekannt.

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).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC beobachtet. Eine

Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCT-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCT: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Kombinationstablette ist bioäquivalent zu der Kombination der beiden Monosubstanzen.

Resorption

Lisinopril:

Ungefähr 25% mit einer interindividuellen Schwankungsbreite von 6-60% für alle untersuchten Dosierungen (5-80 mg). Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keine Auswirkung auf die Resorption von Lisinopril. Maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb von 6-8 Stunden erreicht. Die Wirkung auf den Blutdruck setzt nach 1-2 Stunden ein. Die maximale Wirkung wird nach 6 Stunden erzielt und hält für mindestens 24 Stunden an.

Hydrochlorothiazid:

Die diuretische Wirkung setzt innerhalb von 2 Stunden ein. Die maximale Wirkung wird nach 4 Stunden erzielt. Eine klinisch feststellbare Wirkung hält für 6-12 Stunden an.

Verteilung

Proteinbindung: Lisinopril bindet, außer an ACE, nicht an Plasmaproteine. ein vermindertes Verteilungsvolumen bei älteren Patienten gegenüber jüngeren Patienten kann zu höheren Plasmakonzentrationen führen.

Halbwertszeit: Lisinopril: Nach Mehrfachgabe 12 Stunden. Hydrochlorothiazid: 5½-15 Stunden.

Biotransformation/Elimination

Beide Wirkstoffe werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Etwa 60% der oral verabreichten Hydrochlorothiaziddosis wird innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.. In Tierversuchen induzierten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer Nebenwirkungen in der spätfetalen Entwicklung, die zum fetalen Tod und Missbildungen, besonders des Schädels, führten. Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsretardierung und ein offener/persistierender Ductus arteriosus Botalli wurden ebenfalls beobachtet. Diese Entwicklungsanomalien werden zum Teil auf die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und zum Teil auf die Ischämie, die durch die maternale Hypotonie sowie eine Verminderung des fetoplazentalen Blutflusses und der Sauerstoff-/Nährstoffversorgung des Fetus entsteht, zurückgeführt (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose Natrium
Eisenoxid rot und gelb (E172)
Magnesiumstearat (E470b)
Vorverkleisterte Maisstärke
Mannitol (E421)

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

PVC/PVDC/AL - Blisterpackung in einer Faltschachtel;
Packungen mit 10 oder 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH
1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 1-29035

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.02.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.11.2016

10. STAND DER INFORMATION

12.2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.