

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisinopril-HCT G.L. 10 mg/12,5 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Lisinopril als Dihydrat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Pfirsichfarbene, runde, beidseits nach außen gewölbte Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arterielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Lisinopril oder einem anderen ACE-Hemmer keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat.

Lisinopril-HCT G.L. 10 mg/12,5 mg-Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

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

Bei Hypertonie beträgt die übliche Dosierung einmal täglich 1 Tablette. Nach 2-4 Wochen kann bei nicht ausreichender Wirkung die Dosis erhöht bzw. auf Lisinopril-HCT G.L. 20 mg/12,5 mg-Tabletten oder Lisinopril-HCT G.L. 20 mg/25 mg-Tabletten umgestellt werden.

Die tägliche Dosis sollte 40 mg Lisinopril / 25 mg Hydrochlorothiazid in der Regel nicht übersteigen.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Anwendung von Lisinopril-HCT G.L. 10 mg/12,5 mg-Tabletten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <80 ml/min und >30 ml/min) sollten Lisinopril-HCT G.L. 10 mg/12,5 mg-Tabletten erst dann verabreicht werden, nachdem eine Dosistitration mit den Einzelkomponenten den Bedarf einer Dosis, wie sie in der Kombinationstablette vorliegt, gezeigt hat. Die empfohlene Anfangsdosierung bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz beträgt 5 - 10 mg Lisinopril.

Die Kreatinin-Clearance kann aus dem Serumkreatinin mittels folgender Formel ermittelt werden:

Männer:

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

Frauen:

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

Vorbehandlung mit Diuretika:

Insbesondere bei einer vorangegangenen Monotherapie mit Diuretika bzw. bei Kochsalzreduktion darf nicht unmittelbar auf das Kombinationspräparat Lisinopril-HCT G.L. 10 mg/12,5 mg-Tabletten umgestellt werden (Gefahr verstärkter Blutdrucksenkung). In diesen Fällen sollte das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt oder zumindest die Dosis reduziert werden, und es muss mit einer niedrigen Dosis von Lisinopril (2,5 – 5 mg) begonnen werden, um die Initialwirkung auf den Blutdruck festzustellen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Lisinopril-HCT G.L. 10 mg/12,5 mg-Tabletten werden für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren) nicht empfohlen, da für diese Altersgruppe keine Daten zur Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit vorliegen.

Anwendung bei älteren Patienten:

In klinischen Studien war die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lisinopril und Hydrochlorothiazid bei älteren Hypertonikern ähnlich jener bei jüngeren. Ältere Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion siehe unter „Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion“.

Patienten nach Nierentransplantation:

Über die Anwendung bei Nierentransplantatempfängern liegen nur limitierte Erfahrungen vor. Die Behandlung mit Lisinopril wird daher bei dieser Patientengruppe generell nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Tabletten können vor, während oder nach den Mahlzeiten mit Flüssigkeit eingenommen werden, da die Resorption unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lisinopril oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), Hydrochlorothiazid, andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen mit Thiaziden beachten!) oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Angioneurotisches Ödem in der Anamnese in Zusammenhang mit der Einnahme eines Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)Hemmers.
- Hereditäres oder idiopathisches angioneurotisches Ödem.
- Anurie bzw. schwere Nierenfunktionsstörung (Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- Beidseitige Nierenarterienstenose bzw. Nierenarterienstenose bei einer Einzelniere.
- Häodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie.
- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei:

- Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen,
- eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min),
- gleichzeitiger Einnahme kaliumsparender Diuretika bei Nierenfunktionseinschränkung,

- Aortenstenose, hypertropher Kardiomyopathie.

Allgemeine Warnhinweise

Der Arzt soll unbedingt über die vorangegangene Therapie informiert sein. Die Behandlung mit Lisinopril-HCT G.L. 10 mg/12,5 mg-Tabletten bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Lisinopril

Hypotonie und unausgeglichener Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

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

Bei diesen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serum-Elektrolyte erfolgen. Auch bei Patienten mit *Herzinsuffizienz*, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt eher bei Personen mit höheren Schweregraden der Herzinsuffizienz auf, die hoch dosierte Schleifendiuretika einnehmen und eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkung aufweisen.

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

Besondere Vorsicht ist auch bei Verabreichung an Patienten mit *ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen* geboten, da bei diesen Patienten ein exzessiver Blutdruckabfall einen Herzinfarkt oder zerebrovaskuläre Zwischenfälle auslösen könnte.

Sollte es zu einer Hypotonie kommen, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden, und, falls notwendig, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden.

Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt keine Kontraindikation für eine Fortführung der Therapie dar.

Nach Wiederherstellung des effektiven Blutdrucks und Blutvolumens kann die Therapie in einer reduzierten Dosierung oder mit Verabreichung eines der Einzelwirkstoffe fortgeführt werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose / Hypertrophe Kardiomyopathie

Lisinopril-HCT sollte, ebenso wie andere Vasodilatoren, bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. Aortenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie) nur mit Vorsicht angewendet werden. Falls die Obstruktion hämodynamisch relevant ist, ist Lisinopril kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

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

Bei *schwerer Niereninsuffizienz* (Kreatinin-Clearance < 30 ml / min) ist Lisinopril-HCT kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

Bei einigen Patienten mit *beidseitiger Nierenarterienstenose* oder mit einer *einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere*, die mit ACE-Hemmern behandelt worden sind, wurden Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Serum-Kreatinins beobachtet, die normalerweise nach

Beendigung der Therapie wieder reversibel sind. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Bei gleichzeitigem Bestehen einer *renovaskulären Hypertonie* ist das Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung begonnen werden.

Da eine *Behandlung mit Diuretika* zu den oben genannten Erscheinungsformen beitragen kann, sollte die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Lisinopril-HCT sorgfältig überwacht werden.

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne bekannte renovaskuläre Vorerkrankungen kam es unter Therapie mit *Lisinopril/Hydrochlorothiazid* zu einem Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Dieser war in der Regel vorübergehend und nicht schwerwiegend, trat insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von *Lisinopril/Hydrochlorothiazid* mit einem Diuretikum auf und betraf gehäuft Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen. Eine Dosisreduktion und/oder Beendigung der diuretischen und/oder Lisinopril-HCT - Therapie kann in diesem Fall erforderlich werden.

Proteinurie

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

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Überempfindlichkeit / Angioödem

Ein *Angioödem von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx* wurde bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril-HCT, behandelt wurden, in seltenen Fällen beobachtet. Dies kann jederzeit während der Behandlung auftreten.

In solchen Fällen sollte Lisinopril-HCT sofort abgesetzt und die Patienten ärztlich therapiert und überwacht werden, um sicherzustellen, dass alle Symptome vor der Entlassung der Patienten komplett beseitigt sind. Auch bei Patienten, bei denen ohne gleichzeitige Atemnot nur die Zunge angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle durch ein angioneurotisches Ödem mit Ödembildung im Kehlkopf oder an der Zunge berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. In solchen Fällen ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten. Diese kann die Verabreichung von Adrenalin und/oder das Freihalten der Atemwege umfassen. Die Patienten sollten unter engmaschiger ärztlicher Überwachung bleiben, bis die Symptome komplett und anhaltend beseitigt sind. Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist die Inzidenz eines ACE-Hemmer induzierten Ödems höher als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe.

Patienten, die bereits einmal ein Angioödem entwickelt haben, unabhängig von einer ACE-Hemmer-Therapie, können ein erhöhtes Risiko haben, während einer ACE-Hemmer Therapie ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Hämodialyse

Während der Behandlung mit Lisinopril-HCT sollte keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) erfolgen, da die Gefahr besteht, dass Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können. Im Falle einer Dialyse oder Hämofiltration muss deshalb vorher auf ein Antihypertensivum einer anderen Klasse umgestellt werden, oder eine andere Dialysemembran verwendet werden.

Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese

In seltenen Fällen traten bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen ließen sich durch das zweimalige Aussetzen der ACE-Hemmer Therapie vor jeder Apherese-Sitzung vermeiden.

Desensibilisierung

Bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer Desensibilisierungsbehandlung erhielten (z. B. mit Bienen- oder Wespengift), sind anaphylaktische Reaktionen aufgetreten. Bei den gleichen Patienten konnten diese Reaktionen vermieden werden, wenn die ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurden. Allerdings traten sie nach versehentlicher Anwendung des Arzneimittels wieder auf.

Leberfunktionsstörungen

In sehr seltenen Fällen entwickelte sich im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer Therapie ein Syndrom, das mit einem cholestatischen Ikterus begann und sich zu einer fulminanten Nekrose mit (gelegentlich) tödlichem Verlauf entwickelte. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht bekannt. Wenn sich bei Patienten unter Behandlung mit Lisinopril-HCT ein Ikterus oder eine starke Erhöhung der Leberenzyme entwickelt, sollte Lisinopril-HCT abgesetzt und bei den Patienten entsprechende Kontrolluntersuchungen veranlasst werden.

Neutropenie / Agranulozytose

Neutropenie / Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie bis hin zur Knochenmarksdepression wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie beobachtet. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ohne sonstige Risikofaktoren tritt nur selten eine Neutropenie auf. Lisinopril-HCT sollte jedoch nur mit extremer Vorsicht bei Patienten mit Kollagenosen, Patienten unter Therapie mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid und bei Patienten mit einer Kombination dieser Risikofaktoren angewendet werden, insbesondere wenn bei diesen Patienten eine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die manchmal nicht auf eine intensive antibiotische Therapie ansprachen. Wenn Lisinopril-HCT bei dieser Patientengruppe angewendet werden muss, sollte das weiße Blutbild regelmäßig kontrolliert und die Patienten angewiesen werden, auf Infektionszeichen zu achten.

Ethnische Zugehörigkeit

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist die Inzidenz eines ACE-Hemmer induzierten angioneurotischen Ödems höher als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe. Wie andere ACE-Hemmer senkt Lisinopril den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe unter Umständen weniger wirksam als bei Patienten mit anderer Hautfarbe. Dies ist möglicherweise auf eine höhere Prävalenz von niedrigen Reninwerten bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe zurückzuführen.

Husten

Das Auftreten von Husten wurde in Zusammenhang mit ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist der Husten unproduktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differentialdiagnose von Husten sollte die Möglichkeit eines durch ACE-Hemmer induzierten Hustens in Betracht gezogen werden.

Chirurgie / Anästhesie

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

Hyperkaliämie

Unter Behandlung mit ACE-Hemmern (einschließlich Lisinopril-HCT) wurden in einigen Fällen erhöhte Kalium-Serumspiegel beobachtet. Ein erhöhtes Hyperkaliämie-Risiko haben Patienten mit *Niereninsuffizienz* oder *Diabetes mellitus* und Patienten, die mit *kaliumsparenden Diuretika*, *Kaliumsupplementen* oder *kaliumhaltigen Salzersatzstoffen* sowie mit anderen Arzneimitteln (z. B. *Heparin*) behandelt werden, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen können. Wenn die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe als erforderlich erachtet wird, sollte der Kalium-Serumspiegel regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker

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

Schwangerschaft

Die 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).

Hydrochlorothiazid

Nierenfunktionsstörungen

Thiazide sind keine geeigneten Diuretika bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, und sind bei Kreatinin-Clearance Werten von 30 ml/min oder darunter kontraindiziert.

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

Diuretikavorbehandlung

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

Nierentransplantation

Lisinopril-HCT wird, aufgrund ungenügender Daten, bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörungen

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Eine Thiazidbehandlung kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Dosisanpassungen der Antidiabetika, einschließlich Insulin, können erforderlich sein. Ein latenter *Diabetes mellitus* kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

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

Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazidtherapie eine *Hyperurikämie* auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Störungen im Elektrolythaushalt

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

Thiazide können Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts verursachen. (*Hypokaliämie*, *Hyponatriämie* oder *hypochlorämische Alkalose*). Warnzeichen für derartige Störungen sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, muskuläre Ermüdbarkeit, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen.

Die durch Thiaziddiuretika verursachte Hypokaliämie kann durch die gleichzeitige Therapie mit Lisinopril abgeschwächt werden. Das *Hypokaliämie-Risiko* ist besonders hoch bei Leberzirrhose, forcierter Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer *Verdünnungs-Hyponatriämie* kommen. Der *Chloridmangel* ist dabei in der Regel wenig ausgeprägt und erfordert keine Therapie.

Thiazide können die renale Kalzium-Ausscheidung vermindern und so, bei Fehlen sonstiger bekannter Erkrankungen mit beeinträchtigtem Kalzium-Metabolismus, zu einer intermittierenden leichten Erhöhung des Kalzium-Serumspiegels führen. Eine ausgeprägte *Hyperkalzämie* kann von einem maskierten *Hyperparathyreoidismus* zeugen. Thiazide sollten im Falle einer parathyroidalen Funktionsprüfung abgesetzt werden.

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

Doping Test

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

Photosensibilität

Unter Thiaziddiuretika wurde über Fälle von Lichtempfindlichkeit berichtet. Wenn während der Behandlung eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Sonstiges

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

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

Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Hypokaliämie-Risiko

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

Hyperurikämie-Risiko

Eine Thiazidtherapie kann bei gewissen Patienten die Entwicklung einer Hyperurikämie und/oder Gicht auslösen. Lisinopril kann jedoch die Harnsäureausscheidung im Urin erhöhen und dadurch den hyperurikämischen Effekt von Hydrochlorothiazid abschwächen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lisinopril

Diuretika

Wenn die Therapie eines Patienten, der Lisinopril-HCT 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-HCT erweitert wird. Das Risiko einer solchen symptomatischen Therapie durch Lisinopril-HCT kann dadurch begrenzt werden, dass das Diuretikum 2-3 Tage vor Beginn der Therapie mit Lisinopril-HCT abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

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

Der durch Thiaziddiuretika hervorgerufene Kaliumverlust wird gewöhnlich durch die Wirkung von Lisinopril abgeschwächt.

Die Serum-Kalium-Werte bleiben im Allgemeinen innerhalb der Normwerte, in einigen Fällen traten jedoch auch Hyperkaliämien auf. Risikofaktoren dafür sind unter anderem Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und der Einsatz von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), oder kaliumhaltigen Salzen. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können dadurch die Serum-Kalium-Werte signifikant erhöht werden. Sollte die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril-HCT mit einer dieser Agenzien angezeigt sein, soll die Anwendung mit Vorsicht durchgeführt werden, und die Serum-Kalium-Werte sollen regelmäßig kontrolliert werden.

Andere Antihypertensiva

Durch gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva wie Betablockern, Methyldopa, Kalziumantagonisten oder Diuretika wird die hypotensive Wirkung von Lisinopril-HCT verstärkt.

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)

Antidiabetika

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

Allopurinol

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

Cyclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Cyclosporin besteht ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen und Hyperkaliämie.

Lovastatin

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

Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid

Die gleichzeitige Anwendung mit ACE-Hemmern kann zu einem verstärkten Leukopenie-Risiko führen.

Gold

Auftreten von nitritoiden Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Hautrötung, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwer sein können). Nitritoide Reaktionen nach einer Injektion von Gold (z. B. Natriumaurothiomalat) wurden häufiger bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie beobachtet.

Hydrochlorothiazid

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

Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids auf das Serum-Kalium verstärken. Eine sorgfältige Kontrolle der Serumkalium-Spiegel wird empfohlen.

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

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

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

Digitalis-Glykoside

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

Kalziumsalze und Vitamin D

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

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

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

Beta-Blocker und Diazoxid

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

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

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)

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

Amantadin

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

Colestyramin und Colestipolharze

Die Resorption von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen gestört.

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.

Cyclosporin

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

Alkohol, 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.

Lisinopril / Hydrochlorothiazid-Kombination**Lithium**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und der Lithium-Toxizität berichtet. Beides kann durch Thiazide noch verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril-HCT und Lithium wird demnach nicht empfohlen. Sollte eine derartige Kombination dennoch erforderlich sein, ist der Lithium-Serumspiegel genauestens zu überwachen!

Andere Antihypertensiva

Lisinopril-HCT kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z. B. Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten).

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril-HCT und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Trimethoprim

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

Alkohol

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

Interaktion mit Labortests

Da Thiazide den Kalzium-Metabolismus beeinträchtigen können, sollte die Behandlung mit Lisinopril-HCT einige Tage vor Durchführung eines Nebenschilddrüsentests unterbrochen werden.

Die Thiazide können den Serumspiegel von PBI (proteingebundenem Jod) ohne Zeichen einer Schilddrüsenstörung senken.

Hinweis:

ACE-Hemmer nicht zusammen mit High-flux-Membranen in der Hämodialyse und LDL-Apherese anwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*Fertilität*

Zur Fertilität liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft

ACE-Hemmer sollten im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4). ACE-Hemmern sind im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4). Bei Eintritt einer Schwangerschaft ist Lisinopril-HCT so rasch wie möglich abzusetzen.

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Trimenons fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte eine Exposition mit einem Lisinopril-HCT im zweiten oder dritten Trimenon stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension überwacht werden.

Es gibt wenige Erfahrungen über die Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Studien an Tieren sind unzureichend. Hydrochlorothiazid (HCT) passiert die Plazenta. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von HCT kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie verursachen.

Stillzeit

Die Anwendung von Lisinopril-HCT in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es ist nicht bekannt, ob Lisinopril in die menschliche Muttermilch übertritt.

Bei Thiaziden ist dies bekanntermaßen der Fall.

Während der Stillzeit wurde bei stillenden Müttern im Zusammenhang mit Thiaziden eine Abnahme oder sogar Unterdrückung der Laktation beobachtet. Hypokaliämie, Kernikterus und Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonamiden können auftreten.

Aufgrund der Möglichkeit der schwerwiegenden Nebenwirkungen beider Wirkstoffe beim gestillten Säugling sollte, abhängig von der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter, entschieden werden, ob abgestillt wird, oder die Behandlung beendet wird.

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

Wie bei anderen Antihypertensiva kann durch Hypotonie, Schwindel, Benommenheit und Ohnmachtsanfälle die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Änderung der Dosis sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$);

häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

sehr selten ($< 1/10000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Lisinopril

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperkaliämie

Selten: Hyponatriämie

Sehr selten: Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Depressionen, Parästhesien, Schwindel, Störungen des Geschmacksempfindens, Schlafstörungen

Selten: Geistige Verwirrtheit

Herz- und Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Störungen (einschl. Hypotonie), Synkope

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten (trocken, anhaltend)

Gelegentlich: Rhinitis

Sehr selten: Bronchospasmus, Sinusitis, allergische Alveolitis / eosinophile Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen

Selten: Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis, intestinales Angioödem

Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Transaminasen

Selten: Bilirubinanstieg im Serum
Sehr selten: Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Ikterus und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen / Angioödem (plötzliche Schwellungen von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx gemeinsam mit schwerer Dyspnoe; siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis, Flush
Sehr selten: verstärktes Schwitzen, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutane Pseudolymphome

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz
Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit, Asthenie

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

Hydrochlorothiazid

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sialadenitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Ruhelosigkeit, Depression, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesien, Appetitlosigkeit

Selten: Benommenheit

Herz- und Gefäßkrankungen

Häufig: Synkope

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, kardiale Arrhythmien

Selten: nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitiden)

Augenerkrankungen

Selten: Xanthopsie, zeitweiliges Verschwommensehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Reizmagen, Diarrhoe, Obstipation

Selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Sehr selten: Lupus erythematoses-ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Muskelschwäche

Selten: Fieber

Untersuchungen

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

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

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Dehydratation aufgrund gesteigerter Diurese, Elektrolytstörungen, schwere Hypotonie, Bewusstseinsstörungen (bis zum Koma), Konvulsionen, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Palpitationen, Bradykardie, Kreislaufschock, Nierenversagen, paralytischer Ileus, Hyperventilation, Tachykardie, Angstzustände, Husten, Schwindel, Unruhe.

Therapie einer Überdosierung

Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Lisinopril-HCT dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten

nach der Einnahme von Lisinopril-HCT) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht bzw. korrigiert werden. Lisinopril kann mittels Hämodialyse entfernt werden. Die Verwendung von High-flux-Polyacrylonitrilmembranen muss jedoch vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Auftreten einer Hypotonie soll der Patient flach gelagert und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden. Bei Nichtansprechen sollen zusätzlich Katecholamine intravenös verabreicht werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden. Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen müssen ständig durchgeführt werden.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer + Diuretikum
ATC-Code: C09BA03

Lisinopril-HCT G.L. 10 mg/12,5 mg-Tabletten sind die Kombination eines ACE-Hemmers (Lisinopril) mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid). Lisinopril und Hydrochlorothiazid wirken durch verschiedene komplementäre Mechanismen und ihre blutdrucksenkende Wirkung ist additiv.

Lisinopril ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Konversionsenzyms (Angiotensin Converting Enzyme = ACE), einer Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II bewirkt. Durch die verminderte Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II kommt es zu Vasodilatation. Gleichzeitig nimmt die Aldosteron-Sekretion ab und somit kommt es zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration. Aus dem Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasma-Reninaktivität.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodilatatorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität des Kallikrein-Kinin-Systems. Es ist unklar, ob dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazid. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus.

Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Kalzium hingegen vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Bicarbonatausscheidung, es wird mehr Chlorid als Natrium ausgeschieden. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Azidose entwickeln. Hydrochlorothiazid wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.

Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin und Angiotensin II diskutiert.

Auf die Kombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid spricht ein höherer Prozentsatz der Hypertonie-Patienten zufriedenstellend an als auf eine der Einzelkomponenten. Lisinopril kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Lisinopril wird nach oraler Verabreichung unabhängig von der Nahrungsaufnahme resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 30%. Spitzenkonzentrationen im Serum werden nach 6 - 8 Stunden erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung tritt nach ca. 1 - 2 Stunden ein und hält mindestens 24 Stunden an.

Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60 bis 80%. Die diuretische Wirkung setzt innerhalb von 2 Stunden ein, die maximale Wirkung wird nach etwa 4 Stunden erreicht.

Distribution

Lisinopril wird nicht an Plasmaproteine gebunden (mit Ausnahme von ACE).

Metabolismus

Lisinopril und Hydrochlorothiazid werden nicht metabolisiert.

Elimination

Lisinopril wird primär über die Niere ausgeschieden. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion beträgt die kumulative Halbwertszeit – nach mehrmaliger oraler Verabreichung von Lisinopril – etwa 12 Stunden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination von Lisinopril vermindert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

Hydrochlorothiazid wird rasch über die Nieren ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit liegt in einem Bereich von 6 – 15 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen keine besondere Gefährdung für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität:

In Tierversuchen induzieren ACE-Hemmer negative Auswirkungen auf die späte Fötalentwicklung, und führen zu fötalem Absterben und kongenitalen Fehlbildungen, vor allem den Schädel betreffend. Über Fötotoxizität, intrauterine Wachstumsretardierung und Fälle von offenem Ductus Botalli wurden ebenfalls berichtet. Diese Entwicklungsanomalien werden zum Teil auf die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fötale Renin-Angiotensinsystem zurückgeführt, zum Teil auch auf eine Ischämie aufgrund von maternaler Hypotension und auf eine Verminderung des placentaren Blutflusses und des Sauerstoffangebots für den Föten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421),
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat,
vorverkleisterte Stärke,
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat,
Pigmentmischung Beige bestehend aus vorverkleisterter Stärke,
rotes und gelbes Eisenoxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PVDC/Aluminium) mit 30 Stück.
PP-Tablettenbehältnis mit LDPE-Verschluss mit 30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27889

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2010

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.