

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisinopril-Teva® comp. 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-Teva® comp. 20 mg/12,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lisinopril-Teva® comp. 10 mg/12,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält Lisinopril-Dihydrat entsprechend Lisinopril 10 mg und Hydrochlorothiazid 12,5 mg

Lisinopril-Teva® comp. 20 mg/12,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält Lisinopril-Dihydrat entsprechend Lisinopril 20 mg und Hydrochlorothiazid 12,5 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lisinopril-Teva® comp. 10 mg/12,5 mg Tabletten

Tablette

Weiß, ovale, leicht gewölbte Tablette mit der Prägung „LZ 10“ auf der einen und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Lisinopril-Teva® comp. 20 mg/12,5 mg Tabletten

Tablette

Weiß, ovale, leicht gewölbte Tablette mit der Prägung „LZ 20“ auf der einen und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lisinopril-Teva® comp. 10 mg/12,5 mg Tabletten

Behandlung der essentiellen Hypertonie. Die fixe Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid (10 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Lisinopril alleine (oder mit Hydrochlorothiazid alleine) nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Lisinopril-Teva® comp. 20 mg/12,5 mg Tabletten

Behandlung der essentiellen Hypertonie. Die fixe Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid (20 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Lisinopril alleine (oder mit Hydrochlorothiazid alleine) nicht ausreichend gesenkt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lisinopril-Teva® comp. 10 mg/12,5 mg Tabletten

Die geeignete blutdrucksenkende Dosis von Lisinopril und Hydrochlorothiazid ist abhängig vom klinischen Erscheinungsbild des Patienten.

Lisinopril/Hydrochlorothiazid sollte einmal täglich eingenommen werden.

Die Anwendung der fixen Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid wird üblicher-

weise erst nach vorheriger Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelwirkstoffen empfohlen.

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

Tabletten mit einem Gehalt von 10 mg Lisinopril/12,5 mg Hydrochlorothiazid können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck durch alleinige Gabe von 10 mg Lisinopril nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Die maximale Tagesdosis von 40 mg Lisinopril/25 mg Hydrochlorothiazid sollte nicht überschritten werden.

Vorhergegangene Behandlung mit Diuretika

Die Behandlung mit Diuretika sollte 2–3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung mit Lisinopril alleine, in einer Dosierung von 2,5 mg, begonnen werden.

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Die Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min darf die Kombination nur nach Dosiseinstellung (Titration) der Einzelkomponenten angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis für diese Patienten beträgt 5–10 mg Lisinopril als Monotherapie (siehe 4.4).

Ältere Patienten

Klinische Studien mit der Kombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid zeigten, dass das Alter keinen Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit hat. (Bei Einschränkung der Nierenfunktion: siehe oben unter „Anwendung bei Niereninsuffizienz“).

Kinder und Jugendliche

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

Lisinopril-Teva® comp. 20 mg/12,5 mg Tabletten

Die geeignete blutdrucksenkende Dosis von Lisinopril und Hydrochlorothiazid ist abhängig vom klinischen Erscheinungsbild des Patienten.

Lisinopril/Hydrochlorothiazid sollte einmal täglich eingenommen werden.

Die Anwendung der fixen Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid wird üblicherweise erst nach vorheriger Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelwirkstoffen empfohlen.

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

Tabletten mit einem Gehalt von 20 mg Lisinopril/12,5 mg Hydrochlorothiazid können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck durch alleinige Gabe von 20 mg Lisinopril nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Die maximale Tagesdosis von 40 mg Lisinopril/25 mg Hydrochlorothiazid sollte nicht überschritten werden.

Vorhergegangene Behandlung mit Diuretika

Die Behandlung mit Diuretika sollte 2–3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung mit Lisinopril alleine, in einer Dosierung von 2,5 mg, begonnen werden.

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Die Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min darf die Kombination nur nach Dosiseinstellung (Titration) der Einzelkomponenten angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis für diese Patienten beträgt 5–10 mg Lisinopril als Monotherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Klinische Studien mit der Kombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid zeigten, dass das Alter keinen Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit hat. (Bei Einschränkung der Nierenfunktion: siehe oben unter „Anwendung bei Niereninsuffizienz“).

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamide
- Bekanntes Angioödem infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- hereditäres oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- schwere Leberfunktionsstörung
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril-Teva® comp. Tabletten 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).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lisinopril

Symptomatische Hypotonie

Selten wird bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Bei Patienten mit Hypertonie, die Lisinopril erhalten, ist das Auftreten einer Hypotonie wahrscheinlicher, wenn bei diesen ein Volumenverlust vorliegt, wie z. B. durch Diuretika-Behandlung, salzreicher

Diät, Dialyse, Diarrhöe oder Erbrechen oder als Folge einer schweren Renin abhängigen Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitender Niereninsuffizienz, wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz auf, die ihren Ausdruck findet in der Anwendung hoher Dosen Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder funktioneller Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Bei diesen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Abständen vorgenommen werden. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer symptomatischen Hypotonie, bei Behandlungsbeginn und bei einer Dosisanpassung sollte eine engmaschige medizinische Überwachung stattfinden. Eine besonders sorgfältige Überwachung sollte bei Patienten mit ischämischer Herz-, oder cerebrovaskulärer Erkrankung stattfinden, da ein starkes Absinken des Blutdrucks zu einem Herzinfarkt oder einem cerebrovaskulären Ereignis führen kann.

Falls Hypotonie auftritt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden und falls notwendig eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie ist keine Kontraindikation für weitere Dosen. Nach der Wiederherstellung eines ausreichenden Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie mit reduzierter Dosis fortgeführt werden oder die Einzelwirkstoffe des Arzneimittels können allein gegeben werden.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz mit normalem oder niedrigem Blutdruck, kann mit Lisinopril eine weitere Verringerung des systemischen Blutdrucks auftreten. Diese Reaktion ist zu erwarten und üblicherweise kein Grund die Therapie abzubrechen. Wird die Hypotonie symptomatisch, ist eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Therapie mit Lisinopril notwendig.

Aorten- und Mitralklappenstenose/ Hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer auch, sollte Lisinopril bei Patienten mit Mitralklappenstenose und einer Obstruktion im Auswurftrakt des linken Ventrikels, wie sie bei einer Aortenstenose oder hypertrophen Kardiomyopathie auftritt, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Nierenfunktionsstörung

Siehe Abschnitt 4.2.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, kann das Auftreten einer Hypotonie nach Beginn der ACE-Hemmer-Therapie zu einer weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. In diesen Fällen wurde von akutem Nierenversagen, das in der Regel reversibel verlief, berichtet.

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose einer einzelnen Niere, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, wurden Anstiege von Blutharnstoff und Serumkreatinin beobachtet, die sich in der Regel nach Absetzen der Behandlung zurückbildeten. Besonders wahrscheinlich ist dies bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Liegt außerdem eine renovaskuläre Hypertonie vor, ist das Risiko einer schwerwiegenden Hypotonie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosierungen und vorsichtiger Dosistitration begonnen werden. Da die Behandlung mit Diuretika einen zusätzlichen Risikofaktor darstellen kann, sollten diese abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Behandlung mit Lisinopril regelmäßig kontrolliert werden.

Einige hypertensive Patienten ohne bekannte vorbestehende Nierenerkrankung entwickelten Anstiege von Blutharnstoff und Serumkreatinin, in der Regel geringfügig und vorübergehend, besonders wenn Lisinopril zusammen mit einem Diuretikum eingesetzt wurde. Dies tritt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer bestehenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf. Eine Dosisreduktion und/oder ein Abbruch der Behandlung mit dem Diuretikum und/oder Lisinopril kann erforderlich sein.

Patienten nach Nierentransplantation

Da keine Erfahrungen mit Lisinopril bei Patienten mit kurz zurückliegender Nierentransplantation vorliegen, wird eine Gabe dieses Arzneimittels empfohlen.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Ein Angioödem an Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurde in seltenen Fällen bei Patienten unter Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, berichtet. Dies kann zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. In diesem Fall ist Lisinopril sofort abzusetzen, und eine geeignete Behandlung und Überwachung müssen sicherstellen, dass sich alle Symptome vor Entlassung des Patienten vollständig zurückgebildet haben.

Auch in Fällen in denen sich die Schwellung nur auf die Zunge beschränkt, ohne Beeinträchtigung der Atemfunktion, ist eine umfassende medizinische Überwachung erforderlich, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Cortikoiden nicht ausreichend wirksam sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle aufgrund eines angioneurotischen Ödems des Larynx oder der Zunge berichtet. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Larynx betroffen sind, ist eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich, besonders bei solchen Patienten mit chirurgischen Eingriffen im Bereich der Atemwege in der Anamnese. In solchen Fällen müssen sofort geeignete Notfallmaßnahmen eingeleitet werden. Diese können die Gabe von Adrenalin und/oder Freihalten der Atemwege beinhalten. Der Patient sollte unter engmaschiger medizinischer Betreuung bleiben, bis sich die Symptome vollständig und anhaltend zurückgebildet haben.

ACE-Hemmer führen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger zu angioneurotischen Ödemen als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe.

Für Patienten, die in der Vorgeschichte unabhängig von einer Behandlung mit ACE-Hemmern ein Angioödem entwickelten, besteht während der Einnahme eines ACE-Hemmers unter Umständen ein höheres

Risiko für das Auftreten eines Angioödems (siehe Abschnitt 4.3).

Anaphylaktische Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten, die aufgrund von Nierenversagen dialysiert werden müssen, nicht angezeigt. Anaphylaktische Reaktionen sind bei Patienten aufgetreten, die mit bestimmten Hämodialyseverfahren (z. B. mit high-flux-Membranen AN 69 und während einer low-density Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat) unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer dialysiert wurden. Bei diesen Patienten sollte der Einsatz eines anderen Dialysemembran-Typs oder einer anderen Klasse antihypertensiver Arzneimittel erwogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während LDL-Apherese

In seltenen Fällen entwickelten Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden im Verlauf einer low-density Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen. Diese Symptome konnten vermieden werden, indem die Behandlung mit dem ACE-Hemmer vor jeder Apherese zeitweilig ausgesetzt wurde.

Desensibilisierung

Bei Patienten, die während einer Desensibilisierungstherapie (z. B. Hymenoptera-Gift) mit ACE-Hemmern behandelt wurden, traten anaphylaktische Reaktionen auf. Diese Reaktionen konnten bei diesen Patienten durch zeitweises Aussetzen der ACE-Hemmer vermieden werden, traten jedoch bei Wiederaufnahme der Behandlung erneut in Erscheinung.

Lebererkrankungen

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis hin zur Leberzellnekrose und (manchmal) tödlichem Ausgang fortschreiten kann. Die Entstehung dieses Syndroms ist noch nicht geklärt. Patienten, die unter der Behandlung mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid eine Gelbsucht oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, sollten die Therapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid beenden und eine geeignete medizinische Anschlusstherapie erhalten.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere Risikofaktoren tritt eine Neutropenie selten auf. Neutropenie und Agranulozytose bilden sich nach Absetzen des ACE-Hemmers wieder zurück. Lisinopril sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Gefäßkollagenosen, unter Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid oder bei einer Kombination dieser Faktoren, besonders bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Einige dieser Patienten entwickelten schwerwiegende Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wird Lisinopril bei solchen Patienten eingesetzt, ist

eine regelmäßige Kontrolle der weißen Blutkörperchen angezeigt, und der Patient sollte darauf hingewiesen werden, jegliche Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten schwarzer Hautfarbe eher Angioödem als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe. Wie bei anderen ACE-Hemmern auch kann die blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril bei Patienten schwarzer Hautfarbe schwächer sein, als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe. Dies kann im Zusammenhang stehen mit der Tatsache, dass der Renin-Status der schwarzen Bevölkerung niedriger ist.

Husten

Es gibt Berichte über Husten in Zusammenhang mit dem Einsatz von ACE-Hemmern. Der Husten ist charakteristischerweise nicht-produktiv, anhaltend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. ACE-Hemmer-induzierter Husten sollte bei Husten als Teil der Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden.

Chirurgische Eingriffe/Anästhesie

Bei Patienten, die sich größeren chirurgischen Eingriffen unterziehen oder bei Anwendung von Anästhetika, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Lisinopril die Bildung von Angiotensin II infolge kompensatorischer Renin-Freisetzung blockieren. Der daraus eventuell resultierende Blutdruckabfall kann durch Volumenexpansion korrigiert werden.

Hyperkaliämie

Ein Anstieg des Serum-Kaliumspiegels wurde bei einigen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie, einschließlich Lisinopril, beobachtet. Zu den Patienten mit einem Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln, zählen Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, oder solche, die gleichzeitig Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe zu sich nehmen, oder Patienten, die andere Arzneimittel erhalten, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen (z. B. Heparin). Wird eine gleichzeitige Anwendung der oben genannten Arzneimittel als geeignet angesehen, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte der Blutzuckerspiegel, besonders in den ersten Monaten der Behandlung mit ACE-Hemmern, engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Eine gemeinsame Anwendung von Lithium und Lisinopril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-

Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

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

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

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

Hydrochlorothiazid

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Erkrankungen der Nieren können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann sich die Wirkung des Arzneimittels verstärken. Bei Entwicklung einer progressiven Niereninsuffizienz, gekennzeichnet durch Anstieg stickstoffhaltiger Substanzen, die nicht aus dem Eiweißstoffwechsel stammen, ist eine sorgfältige Überwachung der Therapie notwendig und ein Abbruch der Diuretika-Therapie ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiven Lebererkrankungen sollten Thiazide mit Vorsicht eingesetzt werden, da schon geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichtes ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

Metabolische und endokrine Effekte

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucose-Toleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika oder Insulin kann erforderlich sein. Während der Therapie mit Thiaziden kann sich aus einem latenten Diabetes ein manifester Diabetes mellitus entwickeln.

Anstiege der Cholesterin- und Triglyceridspiegel können mit der Behandlung mit Thiazid-Diuretika in Zusammenhang stehen. Eine Behandlung mit Thiaziden kann Hyperurikämie und/oder Gicht bei bestimmten Patienten auslösen.

Elektrolytverschiebungen

Wie bei allen Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, wird eine Kontrolle der Serumelektrolyte in geeigneten Intervallen empfohlen.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können eine Verschiebung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alka-

lose) verursachen. Erste Anzeichen einer Flüssigkeits- oder Elektrolytverschiebung sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, verminderte Harnausscheidung (Oligurie), Tachykardie und Beschwerden des Magen-Darm-Traktes wie Übelkeit und Erbrechen.

An heißen Tagen kann bei ödematösen Patienten eine Verdünnungs-Hyponatriämie auftreten. Ein Chlorid-Mangel ist im Allgemeinen gering und erfordert gewöhnlich keine Behandlung. Thiazide können die Magnesium-Ausscheidung im Harn erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Obwohl sich durch die Anwendung von Thiazid-Diuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann durch die begleitende Gabe von Lisinopril eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie verringert werden. Die Möglichkeit einer Hypokaliämie ist am höchsten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit einer gesteigerten Diurese, bei Patienten ohne ausreichende orale Elektrolytaufnahme und bei Patienten, die begleitend mit Kortikosteroiden oder ACTH behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Calciumausscheidung mit dem Urin kann durch Thiazide verringert werden, wodurch ein leichter Anstieg des Serum-Calciumspiegels möglich ist, ohne dass eine bekannte Erkrankung des Calciumstoffwechsels bei dem Patienten vorliegt.

Eine deutliche Hypercalcämie kann ein Beweis für einen maskierten Hyperparathyreoidismus sein. Vor der Durchführung von Nebenschilddrüsenfunktionstests sollten die Thiazide abgesetzt werden.

Anti-Doping-Tests

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann bei einem Dopingtest zu einem positiven Ergebnis führen.

Andere

Bei Patienten, die Thiazide erhalten, können Überempfindlichkeitsreaktionen (mit oder ohne einer Allergie oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte) auftreten. Von einer Verschlimmerung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde unter Thiazid-Therapie berichtet.

Lisinopril/Hydrochlorothiazid

Hypotonie und unausgeglichener Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalt

Nach der ersten Dosis Lisinopril/Hydrochlorothiazid kann manchmal eine symptomatische Hypotonie auftreten. Die Wahrscheinlichkeit einer Hypotonie bei hypertensiven Patienten ist höher bei Vorliegen eines unausgegleichenen Flüssigkeits- oder Elektrolythaushaltes, wie bei Volumenverlust, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, was durch vorangegangene diuretische Therapie, diätetischen Salzverzicht, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen bedingt sein kann. Bei diesen Patienten muss eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen.

Bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische Hypotonie besteht, sollten Therapiebeginn und Dosishöhen unter enger ärztlicher Kontrolle vorgenommen werden.

Besondere Beobachtung bedarf es bei der Behandlung von Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankungen, da ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebrovaskulären Ereignis führen kann.

Bei Auftreten einer schweren Hypotonie, muss der Patient in Schockposition gelagert werden und sofort intravenös eine physiologische Kochsalzlösung verabreicht werden. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie ist keine Kontraindikation für weitere Dosen. Nach effektiver Wiederherstellung des Blutvolumens und des Blutdrucks ist eine Wiederaufnahme der Behandlung in verringerter Dosierung möglich oder kann auch sehr gut nur mit einem der beiden Wirkstoffe weitergeführt werden.

Wie bei allen Vasodilatoren muss Lisinopril/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Thiazide sind bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min unwirksam (d. h. bei mittel- bis hochgradiger Niereninsuffizienz) (siehe Abschnitt 4.3).

Lisinopril/Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min nicht angewendet werden bis eine Doseinstellung mit den einzelnen Wirkstoffen zeigt, dass die Notwendigkeit für eine Dosierung mit dem Kombinationspräparat vorliegt.

Einige Patienten ohne bekannte vorbestehende Nierenerkrankungen entwickelten geringfügige und vorübergehende Anstiege von Blutharnstoff und Serumkreatinin, wenn Lisinopril zusammen mit einem Diuretikum eingesetzt wurde. Falls dies während der Behandlung mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid eintritt, ist die Behandlung abzusetzen. Eine Wiederaufnahme der Behandlung in einer geringeren Dosierung kann möglich sein, oder einer der Wirkstoffe kann allein eingesetzt werden.

Patienten unter Diuretika-Therapie

Die Behandlung mit Diuretika sollte 2–3 Tage vor Therapiebeginn mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Behandlung mit 5 mg Lisinopril alleine begonnen werden.

Risiko einer Hypokaliämie

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid schließt das Auftreten einer Hypokaliämie nicht aus. Regelmäßige Kontrollen des Kaliumspiegels sollten durchgeführt werden.

Neutropenie/Agranulozytose

Die fixe Kombination von Lisinopril/Hydrochlorothiazid sollte abgesetzt werden sobald sich eine Neutropenie (Neutrophile < 1000/mm³) entwickelt hat oder vermutet wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen mit der Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid, anderen ACE-Hemmern oder Arzneimitteln, die Hydrochlorothiazid enthalten, wurden beschrieben:

Lisinopril

Doppelte Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems:

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

Diuretika:

Wenn bei einem Patienten zusätzlich zu einer Lisinopril-Therapie ein Diuretikum angewendet wird, verstärkt sich üblicherweise die blutdrucksenkende Wirkung.

Bei Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt wurden und insbesondere bei denen, deren Diuretika-Therapie erst kürzlich begonnen wurde, kann bei Einnahme von Lisinopril gelegentlich ein übermäßiger Blutdruckabfall auftreten. Das Risiko einer symptomatischen Hypotonie durch Lisinopril kann minimiert werden, indem das Diuretikum vor Beginn der Lisinopril-Therapie abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneistoffe (NSARs) einschließlich Acetylsalicylsäure von 3 g/Tag:

Eine chronische Einnahme von NSAR (einschließlich selektiver COX-2-Hemmer) kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers reduzieren. NSAR und ACE-Hemmer können additiv auf den Anstieg des Serum-Kaliumspiegels wirken und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkung ist üblicherweise reversibel.

Selten kann ein akutes Nierenversagen auftreten, besonders bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion, wie z. B. bei älteren Patienten oder bei dehydrierten Patienten.

Gold:

Nach Injektion von Goldpräparaten (z. B. Natriumaurothiomalat) wurden nitritoide Reaktionen (mit Symptomen einer Vasodilatation wie Flush, Übelkeit, Schwindelgefühl und Hypotonie, die sehr schwerwiegend sein können) gehäuft bei Patienten beobachtet, die unter Therapie mit ACE-Hemmern standen.

Andere Antihypertonika:

Eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung von Lisinopril führen. Eine gleichzeitige Anwendung von Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann zu einem weiteren Blutdruckabfall führen.

Trizyklische Antidepressiva/ Antipsychotika/Anästhetika:

Eine gleichzeitige Anwendung von bestimmten Anästhetika, trizyklischen Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika:

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Hemmer verringern; Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

Antidiabetika:

Epidemiologische Studien deuteten darauf hin, dass die zeitgleiche Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale blutzuckersenkende Arzneimittel) zu einer Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Dieses Phänomen tritt häufiger während der ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf.

Nitrate, Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und/oder Betarezeptorenblocker:

Eine gleichzeitige Behandlung von Lisinopril mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischer Dosis), Thrombolytika, Betarezeptorenblockern und/oder Nitraten ist möglich.

Allopurinol:

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Allopurinol erhöht das Risiko von Nierenschädigungen und kann das Risiko einer Leukopenie erhöhen.

Ciclosporin:

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin erhöht das Risiko von Nierenschädigungen und Hyperkaliämie.

Lovastatin:

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

Procainamid, Zytostatika, Immunsuppressiva:

Die zeitgleiche Anwendung mit ACE-Hemmern kann das Risiko einer Leukopenie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Hämodialyse:

Bei Dialyse-Patienten darf Lisinopril/Hydrochlorothiazid nicht angewendet werden, da eine erhöhte Häufigkeit an anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten beobachtet wurde, die mit high-flux-Membranen in Verbindung mit einem ACE-Hemmer dialysiert wurden.

Diese Kombinationsbehandlung ist zu vermeiden.

Hydrochlorothiazid

Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Corticosteroide, Corticotin (ACTH) oder Laxantien:

Hydrochlorothiazid kann eine Elektrolytverschiebung, besonders eine Hypokaliämie, hervorrufen.

Calciumsalze:

Erhöhte Serumcalciumspiegel, als Folge einer verringerten Ausscheidung, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiazid-Diuretika auftreten.

Herzglykoside:

Es besteht erhöhtes Risiko einer Digitalisintoxikation in Verbindung mit einer durch eine Thiazid-Behandlung ausgelöste Hypokaliämie.

Colestyraminresinat und Colestipol:

Diese können die Resorption von Hydrochlorothiazid verzögern oder verringern. Daher sollte die Einnahme von Sulfonamid-

Diuretika wenigstens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach Einnahme dieser Arzneimittel erfolgen.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarinchlorid):

Die Wirkung dieser Arzneimittel kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Torsades de Pointes induzierende Arzneimittel:

Auf Grund des möglichen Risikos einer Hypokaliämie, sollte eine gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln, die mit Torsades de Pointes hervorrufen können, z. B. einige Antiarrhythmika, einige Antipsychotika und andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie Torsades de pointes auslösen, nur mit Vorsicht erfolgen.

Sotalol:

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

Lisinopril/Hydrochlorothiazid

Kaliumergänzungsmittel, Kalium sparende Diuretika oder Kaliumhaltige Salzersatzstoffe:

Obwohl in klinischen Studien mit ACE-Hemmern gezeigt wurde, dass üblicherweise die Serum-Kaliumspiegel in Normbereichen lagen, trat bei einigen Patienten eine Hyperkaliämie auf. Risikofaktoren eine Hyperkaliämie zu entwickeln stellen Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und gleichzeitige Einnahme von Kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumergänzungsmittel oder Kaliumhaltige Salzersatzstoffe dar.

Der Einsatz von Kaliumergänzungsmitteln, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen kann besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer deutlichen Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels führen.

Wird Lisinopril zusammen mit einem Kaliumsparenden Diuretikum gegeben, kann eine Diuretika induzierte Hypokaliämie verbessert werden.

Falls die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid und eines dieser Stoffe erforderlich ist, sollte dies mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle der Serum-Kalium-Werte erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium:

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern wurde von einem reversiblen Anstieg der Serum-Lithiumkonzentration und Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika kann das Risiko einer Lithium-Toxizität erhöhen und die bereits durch ACE-Hemmer erhöhte Lithium-Toxizität verstärken. Die zeitgleiche Anwendung von Lisinopril mit Lithium wird nicht empfohlen, erscheint jedoch eine Kombination notwendig, sollten die Serum-Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Trimethoprim:

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Thiaziden mit Trimethoprim erhöht das Risiko einer Hyperkaliämie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Das die Plazenta passierende Lisinopril wurde mit gewissem klinischen Erfolg mittels Peritonealdialyse aus dem Kreislauf des Neugeborenen entfernt und kann theoretisch auch mittels Austauschtransfusion entfernt werden.

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

ACE-Hemmer

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von **Lisinopril-Teva® comp. Tabletten** in der Stillzeit vorliegen, wird **Lisinopril-Teva® comp. Tabletten** nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von **Lisinopril-Teva® comp. Tabletten** während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn **Lisinopril-Teva® comp. Tabletten** während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Wie bei anderen Antihypertensiva kann **Lisinopril-Teva® comp. Tabletten** die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen leicht bis mittelmäßig beeinträchtigen, insbesondere bei Behandlungsbeginn oder Änderung der Dosis, und auch in Verbindung mit Alkohol. Diese Effekte hängen jedoch von der individuellen Empfindlichkeit ab.

Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien zeigten, dass Nebenwirkungen dieses Kombinationsarzneimittels ähnlich derer sind, wie sie bereits jeweils für Lisinopril und Hydrochlorothiazid alleine berichtet wurden.

Während der Behandlung mit Lisinopril und/oder Hydrochlorothiazid wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet und dokumentiert, wobei folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt wurden:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Husten, Schwindelgefühl, Hypotonie und Kopfschmerzen, die bei 1–10 % der Behandelten auftreten können. In den klinischen Studien waren die Neben-

Lisinopril-Teva® comp. 10 mg/12,5 mg Tabletten
Lisinopril-Teva® comp. 20 mg/12,5 mg Tabletten



wirkungen in der Regel leichtgradig und vorübergehend und erforderten in den meisten Fällen nicht den Abbruch der Therapie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Gelegentlich: Gicht

**Erkrankungen des Nervensystems/
Psychiatrische Erkrankungen:**

Häufig: Schwindel, der oft nach einer Dosisreduzierung zurückging und selten einen Abbruch der Therapie notwendig machte; Kopfschmerzen, Müdigkeit.

Gelegentlich: Parästhesien, Asthenie

**Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraumes und Mediastinums:**

Häufig: trockener und persistierender Husten, der nach Beendigung der Therapie wieder verschwindet.

**Herzerkrankungen und Gefäß-
erkrankungen:**

Häufig: Hypotonie, einschließlich orthostatische Hypotonie

Gelegentlich: Palpitationen, Brustschmerzen, Muskelkrämpfe und -schwäche der Skelettmuskulatur.

**Erkrankungen des Gastrointestinal-
traktes:**

Gelegentlich: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Pankreatitis, Mundtrockenheit

**Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes:**

Gelegentlich: Rash

Selten: Angioneurotisches Ödem an Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Stimmritze, und/oder Kehlkopf (siehe Abschnitt 4.4).

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane
und der Brustdrüse:**

Gelegentlich: Impotenz

Andere Erkrankungen:

Selten: ein Symptomenkomplex, der einen oder mehrere der folgenden Symptome umfassen kann: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie oder Arthritis, erhöhte ANA-Titer, erhöhte ESR, Eosinophilie, Leukozytose, Rash, Photosensibilität oder andere Hautveränderungen.

Laborparameter:

Schwankungen in Laborbefunden waren selten von klinischer Bedeutung. Gelegentlich wurde Hyperglykämie, Hyperurikämie und Hyper- oder Hypokaliämie festgestellt. Erhöhungen von Cholesterolemie und Triglyceriden im Blut wurden bei einer Thiazid-Behandlung beobachtet. Ein leichter Anstieg des Harnstoffspiegels im Blut und des Serumkreatinins wurden üblicherweise bei Patienten ohne Hinweise auf eine vorbestehende Nierenschädigung beobachtet. Falls ein Anstieg beobachtet wird, ist dieser gewöhnlich nach Absetzen der Behandlung reversibel. Über eine Knochenmarksuppression, die sich als Anämie und/oder Thrombozytopenie und/oder Leukopenie manifestiert, wurde berichtet. Selten wurde über Agranulozytose berichtet, wobei keine eindeutige Verbindung zu der Kombinationsbehandlung hergestellt werden konnte. Geringfügige Abnahmen der Hämoglobin- und Hämatokritwerte wurden bei hypertensiven Patienten häufig berichtet, waren

aber selten von klinischer Bedeutung so lange nicht gleichzeitig eine andere Ursache für eine Anämie vorlag. Selten kam es zu Erhöhungen der Leberenzyme und/oder des Serumbilirubins, ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid konnte jedoch nicht belegt werden.

Hämolytische Anämie wurde selten beobachtet.

**Nebenwirkungen, die aufgrund eines
Einzelwirkstoffes aufgetreten sind:**

Hydrochlorothiazid (Häufigkeiten unbekannt):

**Infektionen und parasitäre
Erkrankungen:**

Speicheldrüsenentzündung

**Erkrankungen des Blutes und des
Lymphsystems:**

Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarksuppression

**Stoffwechsel- und Ernährungs-
störungen:**

Anorexie, Hyperglykämie, Glukosurie, Hyperurikämie, Elektrolytstörungen (einschließlich Hyponatriämie, Hypokaliämie, hypochlorämische Alkalose und Hypomagnesiämie), Anstieg des Cholesterolemie- und Triglyceridspiegels, Gicht

Psychiatrische Erkrankungen:

Unruhezustände, Depressionen, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Appetitverlust, Parästhesien, Benommenheit

Augenerkrankungen:

Xanthopsie, vorübergehendes verschwommenes Sehen

**Erkrankungen des Ohrs und des
Labyrinths:**

Schwindel

Herzerkrankungen:

lagebedingte Hypotonie, Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen:

nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, cutane Vaskulitis)

**Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraumes und Mediastinums:**

Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)

**Erkrankungen des Gastrointestinal-
traktes:**

Reizung des Magens, Diarrhöe, Obstipation, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelbsucht (intrahepatisch, cholestatisch)

**Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes:**

Photosensibilität, Rash, Reaktionen ähnlich einem kutanen Lupus erythematoses, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
Knochenerkrankungen:**

Muskelkrämpfe, Muskelschwäche

**Erkrankungen der Nieren und Harn-
wege:**

Nierenfunktionsstörungen, interstitielle Nephritis

Allgemeine Erkrankungen:

Fieber, Schwäche

Lisinopril und andere ACE-Hemmer

**Erkrankungen des Blutes und des
Lymphsystems:**

Selten: Abnahmen der Hämoglobin- und Hämatokritwerten

Sehr selten: Knochenmarksuppression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie, Lymphknotenschwellung, Autoimmunerkrankungen.

**Stoffwechsel- und Ernährungs-
störungen:**

Sehr selten: Hypoglykämie

**Erkrankungen des Nervensystems und
psychiatrische Erkrankungen:**

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Parästhesien, Schwindel, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen

Selten: Verwirrheitszustände

Nicht bekannt: Depressive Symptome

**Herzerkrankungen und Gefäß-
erkrankungen:**

Häufig: Orthostatische Effekte (einschließlich orthostatischer Hypotonie)

Gelegentlich: Herzinfarkt oder cerebrovaskulärer Ereignis, möglicherweise als Folge einer ausgeprägten Hypotonie bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardien, Raynaud-Phänomene.

Nicht bekannt: Rötung

**Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraumes und Mediastinums:**

Häufig: Husten (siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Schnupfen

Sehr selten: Bronchialkrampf, Sinusitis, allergische Alveolitis/Eosinophile Pneumonie

**Erkrankungen des Gastrointestinal-
traktes:**

Häufig: Diarrhöe, Erbrechen

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen

Selten: Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis, intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzyme und Bilirubin

Sehr selten: Hepatitis entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Ikterus und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)*.

**Erkrankungen der Haut und des Unter-
hautzellgewebes:**

Gelegentlich: Rash, Pruritus

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen/ Angioneurotisches Ödem: Angioneurotisches Ödem an Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis

Sehr selten: Diaphoresis, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutanes Pseudolymphom**.

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege:

Gelegentlich: renale Dysfunktion
 Selten: Urikämie, akutes Nierenversagen
 Sehr selten: Oligurie/Anurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Impotenz
 Selten: Gynäkomastie

Endokrine Erkrankungen:

Selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Müdigkeit, Asthenie

Untersuchungen:

Gelegentlich: Anstieg des Harnstoff- und Kreatininspiegels im Serum, Anstieg der Leberenzyme, Hyperkaliämie
 Selten: Hyponatriämie

* Sehr selten wurde als Nebenwirkung das Auftreten einer Hepatitis berichtet, aus der sich ein Leberversagen entwickelte. Patienten, die unter Therapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid einen Ikterus oder deutlichen Anstieg der Leberenzymspiegel entwickeln, müssen das Arzneimittel absetzen und eine angemessene medizinische Betreuung erhalten.

** Über einen Symptomkomplex mit einem oder mehreren der folgenden Symptome wurde berichtet: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, eine positive ANA, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose, Rash, Photosensibilität, oder andere dermatologische Manifestationen.

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

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid liegt keine spezifische Information vor. Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit dem Arzneimittel muss sofort abgebrochen und der Patient engmaschig überwacht werden. Die therapeutischen Maßnahmen sind abhängig von der Art und der Schwere der Symptome. Die eingeleiteten Maßnahmen sollten die Resorption verhindern und die Ausscheidung beschleunigen. Empfohlen wird das Auslösen von Erbrechen und/oder Magenspülung, falls die Einnahme kurze Zeit zurückliegt, und Ausgleich des Flüssigkeitsmangels, der Elektrolytstörung und der Hypotonie durch etablierte Maßnahmen.

Lisinopril

Es liegen nur eingeschränkte Daten über eine Überdosierung beim Menschen vor. Symptome, die mit einer Überdosierung mit

ACE-Hemmern in Verbindung stehen, können Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytverschiebung, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Herzklopfen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten sein. Die empfohlene Behandlungsmethode bei einer Überdosierung besteht in intravenöser Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung. Bei Auftreten einer Hypotonie, sollte der Patient in Schockposition gelagert werden. Falls verfügbar, ist die Behandlung mit Angiotensin II und/oder intravenös mit Catecholaminen zu erwägen. Besteht die Vergiftung erst kurz, sind Maßnahmen zur Elimination von Lisinopril zu ergreifen (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat). Lisinopril kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapieresistenter Bradykardie sollte eine Schrittmachtherapie durchgeführt werden. Kontrollen der Vitalfunktionen, der Serumelektrolyte und der Kreatininspiegel sollten regelmäßig durchgeführt werden.

Hydrochlorothiazid

Die am häufigsten beobachteten Anzeichen und Symptome sind die, die auf Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation in Folge von übermäßiger Diurese zurückzuführen sind. Zusätzliche Symptome einer Überdosierung mit Hydrochlorothiazid sind eine verstärkte Diurese, Bewusstseinsstrübung (einschließlich Koma), Krampfanfälle, Paresen, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen.

Bradykardien oder ausgeprägte Vagusreaktionen können durch Gabe von Atropin behoben werden.

Sollte gleichzeitig Digitalis angewendet worden sein, können kardiale Arrhythmien durch Hypokaliämie verstärkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer (ACE: Angiotensin Converting Enzym) und Thiazid-Diuretikum
 ATC-Code: C09B A03

Wirkmechanismus

Die beiden Komponenten, der ACE-Hemmer und das Diuretikum, besitzen komplementäre Eigenschaften und haben einen additiven Effekt auf die Senkung des Blutdrucks.

Das Enzym ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II, das einen starken vasokonstriktischen Effekt und eine Stimulation der Aldosteronsekretion bewirkt. Der blutdrucksenkende Effekt von Lisinopril beruht hauptsächlich auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit einer Absenkung der Plasmaspiegel von Angiotensin II und Aldosteron. Lisinopril hat auch bei hypertonen Patienten mit niedrigem Reninstatus eine blutdrucksenkende Wirkung. ACE ist identisch mit der Kininase II, einem Enzym, das Bradykinin abbaut. Bisher ist unklar, inwieweit erhöhte Plasmaspiegel von Bradykinin (einem potenten Vasodilatator), eine

Rolle in Bezug auf die therapeutische Wirkung von Lisinopril spielen.

Hydrochlorothiazid, ein Thiazid-Diuretikum und ein Antihypertonikum, erhöht die Plasmareninaktivität. Es verhindert die Resorption von Elektrolyten im distalen Tubulus und erhöht somit die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bicarbonaten und Wasser. Die Ausscheidung von Calcium kann reduziert sein. Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril und Hydrochlorothiazid bewirkt eine stärkere Blutdrucksenkung als die jeweilige Monotherapie. Lisinopril mildert normalerweise den mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid verbundenen Verlust an Kalium.

Die Wirkung der fixen Kombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid auf die Mortalität und die kardiovaskuläre Morbidität sind zum jetzigen Zeitpunkt 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Kombinationspräparat ist bioäquivalent zur Monotherapie der jeweiligen Komponente.

Resorption:

Lisinopril: ungefähr 25 %, mit einer interindividuellen Schwankung zwischen 6–60 % in allen untersuchten Dosierungen (5–80 mg). Die Resorption von Lisinopril wird durch Nahrung nicht beeinträchtigt. Maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb von 6–8 Stunden erreicht. Ein Effekt auf den Blutdruck kann nach 1–2 Stunden beobachtet werden.

Der maximale Effekt wird nach 6 Stunden erreicht und bleibt für mindestens 24 Stunden erhalten.

Hydrochlorothiazid: Der diuretische Effekt kann innerhalb von 2 Stunden beobachtet werden. Die maximale Wirkung wird nach 4 Stunden erreicht. Ein klinisch signifikanter Effekt besteht 6–12 h.

Verteilung:

Proteinbindung: Lisinopril wird außer an ACE nicht an Plasmaproteine gebunden. Ein reduziertes Verteilungsvolumen kann bei älteren Patienten zu höheren Plasmaspiegeln führen als bei jüngeren Patienten.

Halbwertszeit:

Lisinopril: 12 Stunden nach Mehrfachdosis
Hydrochlorothiazid: 5½ – 15 Stunden

Biotransformation/Elimination:

Beide aktiven Substanzen werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Ungefähr 60 % der oral verabreichten Dosis von Hydrochlorothiazid werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten auf Grundlage von Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei Mehrfachgabe, Genotoxizität und Kanzerogenität ergaben keine besonderen Risiken für den Menschen. Im Tierversuch führen ACE-Hemmer zu schädigenden Effekten auf die spätfetale Entwicklung, was ein Absterben des Feten und angeborene Missbildungen, vor allem den Schädel betreffend, zur Folge haben kann. Über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsverzögerung und offenen Ductus arteriosus wurde ebenfalls berichtet. Diese Entwicklungsanomalien werden teilweise zurückgeführt auf die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf eine Ischämie, resultierend aus einer Hypotonie der Mutter, und die Einschränkung des fetoplazentaren Blutflusses sowie eine Unterversorgung des Foetus mit Sauerstoff/Nährstoffen (siehe Abschnitt 4.6)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 Vorverkleisterte Maisstärke
 Mannitol (Ph. Eur.)
 Maisstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminium-Blister, Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

59524.00.00
 59524.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 24. Mai 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Juni 2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt