Lisinopril + HCT 1A Pharma mite-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält Lisinopril-Dihydrat entsprechend 20 mg Lisinopril wasserfrei und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten.
Die Tabletten sind rosa, rund und bikonvex mit einseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Festlegung einer angemessenen antihypertensiven Dosis von Lisinopril und Hydrochlorothiazid hängt vom klinischen Untersuchungsbefund des Patienten ab.
Der Verabreichung der fixen Kombination Lisinopril und Hydrochlorothiazid soll in der Regel eine Dosistitration mit den einzelnen Wirkstoffen vorangehen.
Wenn klinisch angemessen kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die Fixkombination erwogen werden.
Tabletten mit 10 mg/12,5 mg können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 10 mg Lisinopril alleine nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitt 4.4).
Tabletten mit 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 20 mg Lisinopril alleine nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitt 4.4).
Eine tägliche Maximaldosis von 40 mg Lisinopril/25 mg Hydrochlorothiazid darf nicht überschritten werden.
Wie alle anderen Arzneimittel, die einmal täglich eingenommen werden, sollen die Tabletten immer zur etwa gleichen Tageszeit eingenommen werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert. Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min kann die Therapie nur nach Dosistitration der einzelnen Wirkstoffe angewendet werden.
Die empfohlene Startdosis von Lisinopril für eine Monotherapie bei diesen Patienten beträgt 5 – 10 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten unter Diuretika-Behandlung

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

Anwendung bei Kindern

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

Anwendung bei älteren Patienten

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, oder einen anderen Angiotensin-Konvertierendes-Enzym (ACE)-Hemmer
- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamid-Derivate
- Anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem während einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- Hereditäres oder idiopatisches angioneurotisches Ödem
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min)

– Anurie
– stark eingeschränkte Leberfunktion
– Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril + HCT 1A Pharma mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetis mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60 ml/min/1,73 m^2 kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie wird bei einem unkomplizierten Verlauf einer Hypertonie selten beobachtet, tritt jedoch eher bei Volumenmangel, beispielsweise infolge Diuretika-Therapie, kochsalzarmer Diät, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen, auf oder mit schwerer Renin-abhängiger Hypertonie (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Bei diesen Patienten soll in geeigneten zeitlichen Abständen eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen.

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

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

Falls eine Hypotonie auftritt, soll der Patient in Rückenlage gebracht und bei Bedarf eine Kochsalzlösung intravenös verabreicht werden.

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

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

Aorten- und Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

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

Nierenfunktionsstörungen

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

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

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

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

Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne Anzeichen einer vorbestehenden renalen Erkrankung trat ein in der Regel geringfügiger und vorübergehender Anstieg der Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte bei gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril mit einem Diuretikum auf. Falls dies unter der Therapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid auftritt, soll die Kombination abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis oder die Verabreichung einer der Einzelkomponenten alleine ist möglich.

Vorherige Diuretika-Therapie

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

Dosis begonnen werden.

Nierentransplantation

Soll nicht verwendet werden, da es keine Erfahrung bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation gibt.

Anaphylaktische Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

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

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

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

Lebererkrankungen

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

Chirurgie/Anästhesie

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

Metabolische und endokrine Wirkungen

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

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

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

Störungen des Elektrolythaushalts

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

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

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

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

Hyperkaliämie

Unter Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, 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).

Patienten mit Diabetes

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

Überempfindlichkeit/Angioneurotisches Ödem

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

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

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

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

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

Dual-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.

Desensibilisierung

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

Neutropenie/Agranulozytose

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

Ethnische Gruppe

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

schwarzen hypertensiven Patienten häufiger ein niedriger Renin-Spiegel vorliegt.

Husten

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

Lithium

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

Anti-Doping-Test:

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

Schwangerschaft

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

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

Dualblockade des Renin-Angiotensin Systems (RAS)

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern, inklusive Lisinopril/Hydrochlorothiazid, mit anderen Wirkstoffen die das Renin-Angiotensin-System blockieren wie Angoitensin-Rezeptor-Blockern oder Aliskiren (siehe Abschnitt 4.5 Unterabschnitt Dualblockade des RAAS).

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann eine idiosynkratische Reaktion verursachen, was zu akuter vorübergehenden Kurzsichtigkeit und akutem Engwinkelglaukom führen kann. Anzeichen sind akut auftretende Abnahme der Sehschärfe oder Augenschmerzen, welche in der Regel innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust der Sehkraft führen. Die primäre Behandlung ist, Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen kann in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid oder Penicillin-Allergie in der Vorgeschichte einschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lithium

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

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel und Salzersatzstoffe

Thiaziddiuretika haben eine kaliumsenkende Wirkung, die jedoch gewöhnlich durch die kaliumsparende Wirkung von Lisinopril kompensiert wird. Die Verwendung von kaliumsparenden Mitteln, Kaliumergänzungsmitteln oder von kaliumhaltigen Salzersatzstoffen kann besonders bei Patienten mit einsgeschränkter Nierenfunktion oder Diabetes zu einer signifikanten Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid und einem dieser Präparate erforderlich, sind diese mit Vorsicht anzuwenden und eine häufige Kontrolle des Serumkaliums durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Torsades de pointes-induzierende Medikamente

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

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika

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

Nichtsteroidale Enzündungshemmer/ Antirheumatika (NSAIDs/NSARs)

Die Langzeitbehandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (selektive COX-2 Inhibitoren) kann die

antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern und Thiaziddiurektia verringern. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und ACE-Hemmer üben einen zusätzlichen Effekt auf die Erhöhung des Serumkalium aus und können zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind gewöhnlich reversibel. Selten kann es zu einem akuten Nierenversagen kommen, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie ältere oder dehydrierte Patienten.

Gold

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren.

Dual-Blockade 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).

Andere blutdrucksenkende Mittel

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

Antidiabetika

Aus epidemiologische Studien haben sich Hinweise ergeben, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika) zu einer erhöhten blutzuckersenkenden Wirkung mit erhöhtem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Dieses Phänomen trat mit größerer Wahrscheinlichkeit in den ersten Wochen einer kombinierten Behandlung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf.

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

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

Calciumsalze

Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika kann aufgrund verringerter Ausscheidung zu einer Erhöhung des Serumcalciumspiegels führen.

Herzglykoside

Bei einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie ist das Risiko für eine Digitalis-Toxizität erhöht.

Cholestyramin, Cholestipol

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

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarinchlorid)

Die Wirkung dieser Substanzen kann durch Hydrochlorothiazide potenziert werden.

Trimethoprim

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern, Thiaziden und Trimethoprim erhöht das Risiko einer Hyperkaliämie.

Sotalol

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

Allopurinol

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

Ciclosporin

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Ciclosporin erhöht die Risiken einer Nierenschädigung und einer Hyperkaliämie.

Lovastatin

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

Zytostatika, Immunosuppressiva, Procainamid

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

Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lisinopril/Hydrochlorothiazid Kombinationspräparate können einen milden bis mäßigen Einfluss auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.7).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

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

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

Stillzeit

ACE-Hemmer

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

Hydrochlorothiazid

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Sehr häufig: ≥1/10
Häufig: ≥1/100, <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100
Selten: ≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten (<1/10.000)

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

Lisinopril:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten Sehr selten	Abnahme der Hämoglobinwerte, Abnahme der Hämatokritwerte Knochenmarkdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmuner-krankungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems und psychische Erkrankungen	
Häufig Gelegentlich Selten Nicht bekannt	Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope Parästhesien, Vertigo, Störungen des Geschmacksinns, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen Geistige Verwirrung Depressive Symptome
Herz- und Gefäßerkrankungen	
Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Orthostatische Effekte (inklusive orthostatische Hypotonie) Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse, möglicherweise sekundär als Folge exzessiver Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	
Häufig Gelegentlich Sehr selten	Husten (siehe Abschnitt 4.4) Rhinitis Bronchospasmus, Sinusitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten	Diarrhö, Erbrechen Nausea, Abdominalschmerzen und Verdauungsstörungen Mundtrockenheit Pankreatitis, intestinales Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich Sehr selten	Erhöhung der Leberenzyme und des Bilirubins Hepatitis – entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Gelbsucht und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich Selten Sehr selten	Ausschlag, Pruritus Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotisches Ödem des Gesichtes, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Larynx (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis Diaphorese, Pemphigus, toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutanes Peudolymphom**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig Selten Sehr selten	Nierenfunktionsstörungen Urämie, akutes Nierenversagen Oligurie/Anurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich Selten	Impotenz Gynäkomastie
Endokrine Erkrankungen	
Selten	Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion (SIADH)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Müdigkeit, Asthenie
Untersuchungen	
Gelegentlich Selten	Erhöhungen des Blutharnstoffs, Erhöhungen des Serumkreatinins, Hyperkaliämie Hyponatriämie

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

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

Hydrochlorothiazid (Häufigkeit nicht bekannt)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarkdepression
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	Anorexie, Hyperglykämie, Glykosurie, Hyperurikämie, Störungen des Elektrolytgleichgewichts (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie), erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridwerte, Gicht
Psychiatrische Erkrankungen:	Unruhe, Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems:	Appetitverlust, Parästhesien, Benommenheit
Augenerkrankungen:	Xanthopsie, vorübergehendes Verschwommensehen, akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	Vertigo
Herzerkrankungen:	posturale Hypotonie
Gefäßerkrankungen:	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:	Magenreizung, Diarrhoe, Obstipation, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen:	Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Lichtempfindlichkeit, Ausschlag, Lupus-erythematodes-ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxisch epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	Muskelspasmen, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	Nierenfunktionsstörung, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Fieber, Schwäche

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

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

Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung ist eine intravenöse Infusion einer physiologischen

Kochsalzlösung. Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden. Falls verfügbar, kann ebenfalls eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen in Erwägung gezogen werden. Wenn die Einnahme noch nicht lange zurückliegt, müssen Maßnahmen ergriffen werden, die darauf abzielen, Lisinopril aus dem Körper zu eliminieren (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbenzien und Natriumsulfat). Lisinopril kann durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapieresistenter Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Vitalfunktionen, Serumelektrolyte und die Kreatininkonzentrationen sollten regelmäßig kontrolliert werden.
Zusätzliche Symptome einer Hydrochlorothiazid-Überdosierung: erhöhte Harnausscheidung, Bewusstlosigkeit (inkl. Koma), Krämpfe, Parese, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen. Bradykardie oder extensive Vagusreaktionen sollen durch die Gabe von Atropin behandelt werden.
Wenn zusätzlich Digitalis verabreicht wurde, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika
ATC-Code: C09BA03
Wirkmechanismus: Die beiden Komponenten, der ACE-Hemmer Lisinopril und das Diuretikum Hydrochlorothiazid, haben komplementäre Wirkmechanismen und einen additiven antihypertensiven Effekt. ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II, das eine starke vasokonstriktive Wirkung hat und die Aldosteronsekretion stimuliert. Die antihypertensive Wirkung von Lisinopril beruht hauptsächlich auf der Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Senkung der Plasmakonzentrationen von Angiotensin II (und daraus resultierender reduzierter vasokonstriktiver Wirkung) und Aldosteron. Lisinopril senkt den Blutdruck sogar bei Patienten mit Low-Renin-Hypertension. ACE ist mit der Kininase II identisch, einem Enzym, das Bradykinin abbaut. Es ist bisher noch nicht geklärt, ob die erhöhten Konzentrationen von Bradykinin (ein potenter Vasodilatator) an der therapeutischen Wirkung von Lisinopril beteiligt sind.
In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE- Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).
Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum und Antihypertonikum, das die Plasmareninaktivität steigert. Hydrochlorothiazid unterdrückt die renale Rückresorption der Elektrolyte im renalen distalen Tubulus und erhöht die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bikarbonaten und Wasser. Die Ausscheidung von Calcium kann vermindert sein. Gleichzeitige Verabreichung von Lisinopril und Hydrochlorothiazid bewirkt eine stärkere Senkung des Blutdrucks als die Monotherapie.
Lisinopril vermindert in der Regel den mit Hydrochlorothiaziden verbundenen Kaliumverlust.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Kombinationstablette ist bioäquivalent mit der separaten Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe.
Resorption: Lisinopril: Ungefähr 25%, wobei die interindividuelle Variabilität bei allen untersuchten Dosen (5 – 80 mg) bei 6 – 60% liegt. Die Resorption von Lisinopril wird nicht durch Nahrung beeinflusst. Die maximale Konzentration im Serum wird nach 6 – 8 Stunden erreicht. Die Wirkung auf

den Blutdruck setzt nach 1 – 2 Stunden ein. Sie hat ihr Maximum nach 6 Stunden erreicht, die Wirkungsdauer beträgt mindestens 24 Stunden. Hydrochlorothiazid: Die diuretische Wirkung setzt innerhalb von 2 Stunden ein. Die maximale Wirkung wird nach 4 Stunden erreicht. Die klinisch relevante diuretische Wirkung beträgt 6 – 12 Stunden.
Verteilung: Proteinbindung: Lisinopril wird nicht an andere Plasmaproteine als ACE gebunden. Durch das reduzierte Verteilungsvolumen kann es bei älteren Patienten zu höheren Plasmakonzentrationen als bei jüngeren Patienten kommen.
Halbwertszeit: Lisinopril: Bei wiederholter Dosierung 12 Stunden. Hydrochlorothiazid: 5 ½ – 15 Stunden.
Biotransformation/Eliminierung: Beide Wirkstoffe werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Circa 60% des oral verabreichten Hydrochlorothiazids werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine Hinweise auf ein spezielles Risiko für den Menschen vor. Diese Angaben basieren auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Gentoxizität und Karzinogenität.
Bei Tierversuchen induzierten ACE-Hemmer während der späten Embryonalentwicklung Nebenwirkungen, die zum Tod des Feten oder Geburtsfehlern führten und in erster Linie den Schädel betrafen. Auch wurden Fetotoxizität, intrauterine Verzögerung des Wachstums und offener Ductus arteriosus berichtet. Diese Störungen der Entwicklung werden zum Teil auf eine direkte Wirkung von ACE-Hemmern auf das fetale Renin-Agiotensin-System und zum Teil auf eine Ischämie aufgrund maternaler Hypotonie und verringerter Durchblutung von Fetus und Plazenta und verschlechterter Versorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen zurückgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Polyvinylchlorid/Aluminiumblister verpackt und in einen Umkarton eingeschoben.
Packungsgrößen: 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 400 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–25414

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

12. Mai 2004

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.