

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lisiplus STADA® 10 mg/12,5 mg Tabletten
 Lisiplus STADA® 20 mg/12,5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Lisiplus STADA® 10 mg/12,5 mg Tabletten

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

Lisiplus STADA® 20 mg/12,5 mg Tabletten

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Lisiplus STADA® 10 mg/12,5 mg

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe und dem Aufdruck „C10“ auf einer Seite.

Lisiplus STADA® 20 mg/12,5 mg

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe und dem Aufdruck „C20“ auf einer Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Lisiplus STADA® in der fixen Kombination mit 10 mg bzw. 20 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Lisinopril alleine (oder Hydrochlorothiazid alleine) nicht ausreichend gesenkt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Lisiplus STADA® sollte 1-mal täglich eingenommen werden. Die Tabletten sollten täglich ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden.

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

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

Lisiplus STADA® 10 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 10 mg Lisinopril alleine nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Lisiplus STADA® 20 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 20 mg Lisinopril alleine nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Eine tägliche Höchstdosis von 40 mg Lisinopril/25 mg Hydrochlorothiazid sollte nicht überschritten werden.

Behandlung mit einem Diuretikum vor Therapiebeginn

Die Behandlung mit dem Diuretikum sollte 2–3 Tage vor Therapiebeginn mit Lisiplus STADA® eingestellt werden. Sollte dies nicht möglich sein, sollte die Therapie mit Lisinopril als Monotherapie in einer Dosierung von 5 mg begonnen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder

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

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Lisinopril, andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamid-Derivate,
- Angioödem in der Vorgeschichte, das mit vorausgegangener Behandlung mit einem ACE-Hemmer in Zusammenhang stand,
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem,
- 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 Lisiplus STADA® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Lisinopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Symptomatische Hypotonie tritt mitunter bei der ersten Einnahme von Lisinopril/Hydrochlorothiazid auf und kommt bei Patienten mit unkompliziertem Bluthochdruck selten vor. Bei hypertensiven Patienten, die Lisinopril erhalten, tritt eine Hypotonie eher bei Vorhandensein eines Ungleichgewichts des Wasser- und Elektrolythaushalts auf, z.B. bei einer Hypovolämie, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie. Dies kann beispielsweise als Folge einer diuretischen Vorbehandlung, bei salzarmer Kost, bei Dialyse, bei Erbrechen oder Durchfall, Elektrolyt-Ungleichgewicht, wie Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose oder bei einer schweren reninabhängigen Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8), auftreten. Bei diesen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Zeitabständen erfolgen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne assoziierter Niereninsuffizienz wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie ist wahrscheinlicher bei Patienten, die wegen einer höhergradigen Herzinsuffizienz hoch dosierte Schleifendiuretika einnehmen oder bei denen eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionsstörung vorliegt. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für symptomatische Hypotonie sollten Therapieeinleitung und Dosisanpassung streng überwacht werden. Auch bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen es aufgrund eines übermäßigen Blutdruckabfalls zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall kommen kann, ist besondere Vorsicht geboten.

Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden und, falls nötig, intravenös Kochsalzlösung erhalten. Ein vorübergehender Blutdruckabfall ist keine Kontraindikation für eine weitere Behandlung. Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie mit verringerter Dosis fortgesetzt werden oder eine der beiden Komponenten kann entsprechend alleine angewendet werden.

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

Aorten- und Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

Lisinopril sollte, wie andere ACE-Hemmer, bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Ausflussbehinderungen des linken Herzens, z.B. Aortenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie, mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Thiazide sind nicht immer die geeigneten Diuretika für Patienten mit Nierenfunktions-

störungen und sind unwirksam bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder darunter (entspricht einer mittelschweren oder schweren Niereninsuffizienz).

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

Bei Patienten mit Nierenerkrankungen können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu kumulativen Effekten der Medikation kommen. Falls eine progredient verlaufende Niereninsuffizienz entsteht, die durch einen Anstieg von Non-Protein-Stickstoff gekennzeichnet ist, wird eine sorgfältige Abwägung der Therapie erforderlich, wobei das Absetzen von Diuretika in Betracht zu ziehen ist (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Bei einigen Bluthochdruck-Patienten ohne ersichtliche Nierenerkrankung wurden meist geringfügig und vorübergehend erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte im Blut gemessen, besonders wenn Lisinopril gleichzeitig mit Diuretika verabreicht wurde. Damit muss vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gerechnet werden. Eine Verringerung der Dosis und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Lisinopril kann dann erforderlich sein.

Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden

Falls möglich, sollte die Diuretikatherapie 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid beendet werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Behandlung mit Lisinopril alleine mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden.

Patienten mit Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lisinopril bei Patienten nach

Nierentransplantation vor, daher wird Lisinopril bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Anaphylaktische Reaktionen bei Hämodialysepatienten

Die Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten, die auf Grund eines Nierenversagens einer Hämodialyse bedürfen, nicht indiziert. Bei Patienten, bei denen bestimmte Hämodialyse-Verfahren durchgeführt wurden (z.B. mit High-Flux-Membranen AN 69 oder eine LDL-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat) und die gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhielten, wurde über anaphylaktische Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten sollte die Anwendung eines anderen Dialysemembrantyps oder eines Antihypertensivums einer andere Arzneimittelklasse in Erwägung gezogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen bei LDL-Lipid-Apherese

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

Leberfunktionsstörungen

Thiazide sollten von Patienten mit verminderter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da kleine Verschiebungen im Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht ein Leberkoma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3). Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und fortschreitend bis zur hepatischen Nekrose und (in manchen Fällen) zum Tod führen kann. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Wenn sich bei einem Patienten unter der Therapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid eine Gelbsucht entwickelt oder die Leberenzymwerte ansteigen, ist die Therapie mit dem Lisinopril/Hydrochlorothiazid abzubrechen und der Patient ärztlich zu überwachen.

Chirurgie/Anästhesie

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

Metabolische und endokrine Wirkungen

Die Blutzuckerspiegel sollten bei Diabetes-Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, während des ersten Monats der Behandlung mit einem ACE-Hemmer engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz vermindern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein. Unter Thiazidtherapie kann sich ein latenter Diabetes mellitus manifestieren.

Eine Erhöhung der Cholesterin- und Triglyzerid-Spiegel kann mit der diuretischen Behandlung mit Thiaziden in Zusammenhang stehen. Die Behandlung mit Thiaziden kann bei bestimmten Patienten zu Hyperurikämie und/oder Gicht führen. Lisinopril kann jedoch die Ausscheidung von Harnsäure erhöhen und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Störungen im Elektrolythaushalt

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

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

Das mögliche Risiko für eine Hypokaliämie, wie sie unter Thiaziddiuretika manchmal beobachtet wird, kann sich durch die gleichzeitige Einnahme von Lisinopril verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist besonders groß beim Vorliegen einer Leberzirrhose sowie bei schnell eintretender Diurese oder unzureichender oraler Elektrolytzufuhr sowie bei einer Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

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

Thiazide können die Calciumausscheidung im Urin verringern und dadurch, auch bei nicht bekannten Störungen des Calciumstoffwechsels, zu einem schwachen und vorübergehenden Anstieg der Calciumkonzentration im Serum führen. Eine deutliche Hyperkalzämie kann Ausdruck einer versteckten Überfunktion der Nebenschilddrüsen sein. Thiazide sollten abgesetzt werden, bevor Funktionstests der Nebenschilddrüsen durchgeführt werden. Thiazide können die renale Magnesiumausscheidung verstärken mit der möglichen Folge einer Hypomagnesiämie.

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Diabetes mellitus und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika oder Patienten, die andere Arzneimittel anwenden, die mit Erhöhungen des Serumkaliums in Verbindung gebracht werden (z.B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kali-

umsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Diabetes mellitus

Die Blutzuckerspiegel sollten bei Diabetes-Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, während des ersten Monats der Behandlung mit einem ACE-Hemmer engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt wurden, wurde gelegentlich über Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Dies kann jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen sollte Lisinopril sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung und Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung der Patienten zu gewährleisten. Auch bei Patienten, bei denen ohne gleichzeitige Atemnot nur die Zunge angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle bedingt durch Angioödeme in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödemen berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. In solchen Fällen ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten. Diese kann die Verabreichung von Adrenalin und/oder das Freihalten der Atemwege umfassen. Der Patient ist sorgfältig ärztlich zu überwachen, bis die Symptome vollständig und anhaltend beseitigt sind.

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

Bei Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese, das nicht im Zusammenhang mit einer Therapie mit einem ACE-Hemmer stand, kann das Risiko für ein Angioödem unter Therapie mit einem ACE-Hemmer erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3).

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

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z.B.

Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

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

Desensibilisierung

Bei Patienten, die während einer Desensibilisierungstherapie (z.B. gegen Insektengifte) ACE-Hemmer angewendet haben, sind anhaltende anaphylaktische Reaktionen aufgetreten. Bei den gleichen Patienten konnten diese Reaktionen vermieden werden, wenn die ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurden. Allerdings traten sie nach versehentlicher Verabreichung des Arzneimittels wieder auf.

Neutropenie/Agranulozytose

Bei Patienten unter Therapie mit ACE-Hemmern wurde über Neutropenie/ Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Neutropenie trat selten bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Beendigung der ACE-Hemmer-Therapie reversibel. Lisinopril sollte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Gefäßkollagenosen, Patienten unter immunsuppressiver Behandlung oder bei Patienten, die mit Allopurinol oder Procainamid behandelt werden, oder bei einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren, insbesondere bei vorbestehender Niereninsuffizienz. Einige dieser Patienten entwickelten schwerwiegende Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Lisinopril bei solchen Patienten angewendet werden soll, wird eine regelmäßige Kontrolle der weißen Blutkörperchen empfohlen, außerdem sollte der Patient angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion sofort zu melden. Sobald eine Neutropenie (weniger als 1000/mm³ neutrophile Granulozyten) festgestellt oder vermutet wird, sollte das Kombinationspräparat mit Lisinopril und Hydrochlorothiazid abgesetzt werden.

Ethnische Unterschiede

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

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

Husten

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit ACE-Hemmern ist über Husten berichtet

worden. Dieser Husten ist charakteristischweise nicht produktiv, aber persistierend und bildet sich nach Absetzen der Therapie zurück. Bei der differenzialdiagnostischen Abklärung muss stets auch der ACE-Hemmer als Ursache des Hustens in Betracht gezogen werden.

Lithium

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

Schwangerschaft

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).

Stillzeit

Die Anwendung von Lisinopril während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Doping-Tests

Die Anwendung von Lisiplus STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Lisiplus STADA® als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

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.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

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

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen des Arzneimittels dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Akute Atemwegstoxizität

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Nieren-

funktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1). Eine engmaschige Kontrolle des Blutdrucks, der Nierenfunktion und des Elektrolythaushalts ist bei Patienten angeraten, die Lisinopril in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die in das RAAS eingreifen, erhalten. Bei Diabetikern darf Aliskiren nicht zusammen mit Lisinopril gegeben werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) ist die Anwendung von Aliskiren zusammen mit Lisinopril zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Lithium

Reversible Anstiege der Lithium-Serumkonzentration und -Toxizität wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika könnte das ohnehin hohe Risiko der Lithium-Toxizität durch ACE-Hemmer noch weiter erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril und Lithium nicht empfohlen. Sollte diese Kombination jedoch als notwendig erachtet werden, muss die Lithiumkonzentration im Serum engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika

Normalerweise wird die blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril durch die gleichzeitige Anwendung von Diuretika zusätzlich verstärkt.

Bei Patienten unter Diuretika-Therapie, insbesondere bei den Patienten, die erst seit kurzer Zeit mit Diuretika behandelt werden, kann es nach Einleitung einer Lisinopril-Therapie gelegentlich zu einem starken Blutdruckabfall kommen. Das Risiko einer symptomatischen Hypotonie während der Lisinopril-Behandlung kann durch das Absetzen des Diuretikums vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Lisinopril zusammen mit einem Diuretikum, welches Kalium ausscheidet, gegeben wird, kann sich eine diuretika-induzierte Hypokaliämie bessern.

Kaliumergänzungsmittel, kaliumsparende Diuretika und kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Die kaliumausscheidende Wirkung der Thiazid-Diuretika wird gewöhnlich durch die kaliumsparende Wirkung von Lisinopril abgeschwächt. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Lisinopril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Diabetes mellitus, kann zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Lisinopril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Lisinopril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen.

Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss diese vorsichtig und unter häufiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die mit Torsade de pointes in Verbindung gebracht werden

Auf Grund des Hypokaliämie-Risikos ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Arzneimitteln, die mit Torsade de pointes in Verbindung gebracht werden z.B. einige Antiarrhythmika, einige Antipsychotika und andere Arzneimittel, bei denen bekannt ist, dass sie Torsade de pointes hervorrufen.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale anti-inflammatorische Arzneimittel (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure (Dosen ab 3 g/Tag)

Die chronische Anwendung von NSAR einschließlich selektiven COX-2 Hemmern kann die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren. NSAR und ACE-Hemmer bewirken einen additiven Anstieg der Serum-Kaliumkonzentration. Infolgedessen kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Diese Wirkung ist normalerweise reversibel. In seltenen Fällen kann ein akutes Nierenversagen auftreten, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, wie z.B. bei älteren oder dehydrierten Patienten.

Gold-Verbindungen

Nach Injektion von Gold-Verbindungen (z.B. Natriumauriothiomalat) auftretende nitrotoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Flush, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwerwiegend sein können) wurden häufiger bei Patienten berichtet, die eine ACE-Hemmer-Therapie erhielten.

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern vermindern; die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

Andere blutdrucksenkende Stoffe

Die gleichzeitige Anwendung dieser Mittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter erniedrigen.

Antidiabetika

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

Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Kortikosteroide, Kortikotropin (ACTH) oder stimulierende Abführmittel
 Hydrochlorothiazid kann Elektrolytstörungen verstärken, vor allem Hypokaliämie.

Calciumsalze

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiazid-diuretika kann, infolge der verminderten Calciumausscheidung, die Calciumkonzentration im Serum ansteigen.

Herzwirksame Glykoside

Im Zusammenhang mit einer durch Thiazide induzierten Hypokaliämie besteht ein erhöhtes Risiko einer Digitalisoxizität.

Colestyramin und Colestipol

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol kann die Resorption von Hydrochlorothiazid verzögern oder vermindern. Daher sollten Sulfonamid-Diuretika mindestens eine Stunde vor oder 4–6 Stunden nach der Einnahme dieser Arzneimittel eingenommen werden.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin-Chlorid)

Die Wirkung dieser Arzneimittel kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Trimethoprim

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

Sotalol

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

Allopurinol

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

Ciclosporin

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Ciclosporin erhöht das Risiko einer Nierenschädigung. Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

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

Lovastatin

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

Procainamid, Zytostatika, Immunsuppressiva

Die gleichzeitige Einnahme mit ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Risiko einer Leukopenie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombolytika und/oder Beta-Rezeptorenblocker

Lisinopril kann gleichzeitig mit Thrombolytika und Beta-Rezeptorenblockern angewendet werden.

Hämodialyse

Die Anwendung von Lisiplus STADA® ist bei dialysepflichtigen Patienten nicht indiziert, da es häufig zu anaphylaktoiden Reak-

tionen bei Dialyse mit High-flux-Membranen und gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie gekommen ist. Daher ist diese Kombination zu vermeiden.

mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird während des ersten Trimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Lisiplus STADA® ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimesters einer Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

ACE-Hemmer

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügiges 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 Ultraschall-Untersuchung 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).

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 fetopla-

zentaren 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 essenzieller 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 Lisiplus STADA® in der Stillzeit vorliegen, wird Lisiplus STADA® 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 Lisiplus STADA® während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Lisiplus STADA® während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig, wie möglich sein.

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

Wie alle Antihypertensiva kann auch Lisiplus STADA® leichte bis mäßige Auswirkungen auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen haben. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Dosisanpassungen sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Diese Effekte hängen jedoch von der individuellen Empfindlichkeit ab. Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Benommenheit oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet und in dem folgend genannten Häufigkeitsschema für Lisinopril/Hydrochlorothiazid berichtet:

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).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 Gelegentlich: Gicht.

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schwindel, der normalerweise bei Dosisreduktion zurückgeht; erfordert nur selten das Absetzen der Behandlung; Kopfschmerzen, Müdigkeit.
 Gelegentlich: Parästhesien, Asthenie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Trockener, hartnäckiger Husten, der nach Absetzen der Therapie zurückgeht.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie, einschließlich orthostatischer Hypotonie.
 Gelegentlich: Palpitationen, Brustschmerzen, Muskelkrämpfe und -schwäche.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Pankreatitis, Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Rash.
 Selten: Angioödem im Gesicht, an den Extremitäten, den Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Larynx (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz.

Andere

Selten: Syndrom mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: Fieber, Vaskulitis, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen oder Arthritis, positiver ANA-(antinukleäre Antikörper)-Nachweis, erhöhte Blutkörperchen-senkung (BSG), Eosinophilie, Leukozytose, Rash, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen.

Laborwerte

Die beobachteten Schwankungen der Laborwerte waren nur selten klinisch relevant. Über Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie oder Hypokaliämie wurde zudem berichtet. Unter Behandlung mit Thiaziden können die Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen ansteigen. Ein leichter Anstieg der Harnstoffkonzentration im Blut und der Kreatinin-Serumkonzentration findet sich typischerweise bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörungen in der Anamnese, er bildet sich nach Absetzen der Therapie meist zurück. Knochenmarkdepression, die sich als Anämie und/oder Thrombozytopenie und/oder Leukopenie manifestierte, wurde berichtet. Selten gab es Berichte über eine Agranulozytose, der Zusammenhang mit der Kombinationstherapie ist jedoch nicht eindeutig. Leicht reduzierte Hämoglobin- und Hämatokritwerte werden bei Hypertonikern oft beobachtet, sind aber nur selten klinisch relevant, sofern keine anderen Anämieursachen vorliegen. Selten wurden erhöhte Leberenzymwerte und/oder Bilirubin-Serumkonzentrationen berichtet, ein Kausalzusammenhang mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist jedoch nicht gesichert. Selten wurde über eine hämolytische Anämie berichtet.

Nebenwirkungen, die für die einzelnen Komponenten berichtet wurden:

Hydrochlorothiazid (Häufigkeit nicht bekannt):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 Speicheldrüsenentzündung.

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarkdepression.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Appetitlosigkeit, Hyperglykämie, Glukosurie, Hyperurikämie, Elektrolytentgleisungen (einschließlich Hyponatriämie, Hypokaliämie, hypochlorämische Alkalose und Hypomagnesiämie), Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden, Gicht.

Psychiatrische Erkrankungen

Ruhelosigkeit, Depression, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Appetitlosigkeit, Parästhesien, Benommenheit.

Augenerkrankungen

Xanthopsie, temporäres Verschwommensehen, akute Myopie, Aderhauterguss und akutes Engwinkelglaukom.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Schwindel (Vertigo).

Herzerkrankungen

Orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen.

Gefäßerkrankungen

Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Atemnot (einschließlich Lungenentzündung und Lungenödem).
 Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4) – Häufigkeit sehr selten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magenverstimmung, Diarrhö, Obstipation, Entzündung der Bauchspeicheldrüse.

Leber- und Gallenerkrankungen

Iktus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Photosensibilität, Rash, Hautreaktionen wie bei Lupus erythematoses, Reaktivierung eines Lupus erythematoses, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, Lyell-Syndrom.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelkrämpfe, Muskelschwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nierenfunktionsstörung, interstitielle Nephritis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 Fieber, Schwäche.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Lisinopril und andere ACE-Hemmer: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Erniedrigte Hämoglobin- und Hämatokritwerte.

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie.

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope.

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Parästhesien, Schwindel, veränderte Geschmackswahrnehmungen, Schlafstörungen.

Selten: Geistige Verwirrtheit.

Nicht Bekannt: Depressive Symptome.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Effekte (einschließlich Hypotonie).

Gelegentlich: Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult, möglicherweise als Folge eines starken Blutdruckabfalls bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Raynaud-Syndrom.

Nicht bekannt: Flush.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Husten (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich: Rhinitis.

Sehr selten: Bronchospasmen, Sinusitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhö, Erbrechen.

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen.

Selten: Mundtrockenheit.

Sehr selten: Bauchspeicheldrüsenentzündung, intestinales Angioödem.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzym- und Bilirubin-Werte.

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

In sehr seltenen Fällen wurde von Patienten berichtet, bei denen sich eine Hepatitis zu einem Leberversagen weiterentwickelt hat. Patienten, die Lisinopril/Hydrochlorothiazid erhalten und bei denen es zu Gelbsucht oder einer erheblichen Erhöhung der Leberenzymwerte kommt, sollten das Arzneimittel absetzen und entsprechend medizinisch behandelt werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus.

Selten: Überempfindlichkeit/Angioödem: Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Larynx (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis.

Sehr selten: Schwitzen, Pemphigus, Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme.

Über einen Symptomenkomplex, der einen oder mehrere der nachfolgend genannten Beschwerden beinhaltet, wurde berichtet: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positiver ANA-(antinukleäre Antikörper)-Nachweis, erhöhte Blutkörperchensenkung (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Rash, Photosensibilität oder andere dermatologische Erscheinungen können auftreten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Nierenfunktionsstörung.

Selten: Urämie, akutes Nierenversagen.

Sehr selten: Oligurie/Anurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz.

Selten: Gynäkomastie.

Endokrine Erkrankungen

Selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (antidiuretisches Hormon) (SIADH).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit, Schwäche.

Untersuchungen

Gelegentlich: Anstieg der Blutharnstoffwerte, des Serumkreatinins und der Leberenzymwerte, Hyperkaliämie.

Selten: Anstieg der Serumbilirubinwerte, Hyponatriämie.

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

Spezifische Informationen zur Behandlung einer Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Überdosierung liegen nicht vor. Die Therapie erfolgt symptomatisch und supportiv. Das Arzneimittel muss unverzüglich abgesetzt werden, und der Patient ist engmaschig zu überwachen. Die therapeutischen Maßnahmen richten sich nach Art und Schweregrad der Symptome. Es sind Maßnahmen zu ergreifen, die die Resorption verhindern und die Elimination beschleunigen.

gen. Empfohlen werden induziertes Erbrechen und/oder Auspumpen des Magens, wenn das Arzneimittel erst kurz zuvor eingenommen wurde. Dehydratation, Störungen der Elektrolytbilanz und Hypotonie werden nach gängigen Verfahren behandelt.

Lisinopril

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

Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist eine intravenöse Infusion mit normaler Kochsalzlösung. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Gegebenenfalls kann eine Therapie mit Angiotensin II-Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen erwogen werden. Falls das Arzneimittel erst kurz zuvor eingenommen wurde, sind Maßnahmen zu treffen, um Lisinopril zu eliminieren (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Gabe von Adsorbentien und Natriumsulfat). Lisinopril kann durch Hämodialyse (siehe Abschnitt 4.4) aus dem Kreislaufsystem eliminiert werden. Schrittmachtherapie ist angezeigt bei behandlungsresistenter Bradykardie. Die Vitalwerte, die Elektrolyt- und Kreatinin-Serumkonzentrationen müssen engmaschig kontrolliert werden.

Hydrochlorothiazid

Symptome einer Überdosierung von Hydrochlorothiazid sind eine erhöhte Diurese, Bewusstseinseintrübung (einschließlich Koma), Krämpfe, Paresen, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen. Bei Bradykardie oder erheblichen vagalen Reaktionen sollte eine Behandlung mit Atropin erfolgen. Wenn zusätzlich Digitalis angewendet wurde, kann die Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verschlimmern.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer (ACE: Angiotensin-Converting-Enzym) und Thiazid-Diuretika
ATC-Code: C09BA03

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

lator) für die therapeutischen Wirkungen von Lisinopril relevant sind.

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

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Kombinationstablette ist bioäquivalent mit der Monotherapie mit jedem der beiden Wirkstoffe.

Resorption

Lisinopril:

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

Hydrochlorothiazid:

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

Verteilung

Proteinbindung: Lisinopril bindet, außer an ACE, nicht an Plasmaproteine. Bei älteren Patienten können aufgrund des verminderten Verteilungsvolumens die Plasmakonzentrationen höher sein als bei jüngeren Patienten.

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

Metabolisierung/Elimination

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle präklinische Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial lieferten keine Anhaltspunkte für ein spezielles Gefährdungspotenzial am Menschen. In Tierversuchen induzierten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer Nebenwirkungen in der spätfetalen Entwicklung, die zum fetalen Tod und Missbildungen, besonders des Schädels, führten. Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsretardierung und ein offener/persistierender Ductus arteriosus Botalli wurden ebenfalls beobachtet. Diese Entwicklungsanomalien werden zum Teil auf die direkte Wirkung der ACE-Hemmung auf das fetale Renin-Angiotensin-System und zum Teil auf die Ischämie, die durch die maternale Hypotonie sowie eine Verminderung des fetoplazentalen Blutflusses und der Sauerstoff-/Nährstoffversorgung des Fetus entsteht, zurückgeführt (siehe Abschnitt 4.6).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b), Maisstärke, Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lisiplus STADA® 10 mg/12,5 mg Tabletten

4 Jahre.

Lisiplus STADA® 20 mg/12,5 mg Tabletten

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen.

Originalpackung mit 30, 50, 98 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
 Stadastraße 2–18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888
 Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

58775.00.00
 58775.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 10. März 2004

Datum der Verlängerung der Zulassung:
 20. März 2009

10. Stand der Information

November 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin