



Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 10,9 mg Lisinopril-Dihydrat, entsprechend 10 mg Lisinopril, und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 21,8 mg Lisinopril-Dihydrat, entsprechend 20 mg Lisinopril, und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten:

Runde, bikonvexe, pfirsichfarbene Tabletten mit der Prägung „LH“ auf einer Tablettenseite.

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten:

Runde, bikonvexe, weiße Tabletten mit Bruchkerbe und der Prägung „LH“ auf einer Tablettenseite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Die fixe Kombination Lisinopril-comp Puren (10 mg oder 20 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Lisinopril (oder Hydrochlorothiazid) allein nicht adäquat eingestellt werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Auswahl der erforderlichen antihypertensiven Dosis von Lisinopril und Hydrochlorothiazid hängt von der klinischen Bewertung des Patienten ab.

Lisinopril-comp Puren sollte einmal täglich eingenommen werden. Wie alle einmal täglich anzuwendenden Arzneimittel sollte Lisinopril-comp Puren etwa immer zur selben Tageszeit eingenommen werden.

Die Anwendung der festen Kombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid wird nach Dosistitration mit den Einzelkomponenten empfohlen.

Wenn es als klinisch angemessen erscheint, kann ein direkter Wechsel von einer Monotherapie zur festen Kombination in Erwägung gezogen werden.

Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten:

Die Tabletten mit 10 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 10 mg Lisinopril allein nicht ausreichend reguliert werden konnte.

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten:

Die Tabletten mit 20 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 20 mg Lisinopril allein nicht ausreichend reguliert werden konnte.

Eine Tageshöchst-dosis von 40 mg Lisinopril/25 mg Hydrochlorothiazid sollte nicht überschritten werden.

Niereninsuffizienz

Die Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert. Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min darf Lisinopril-comp Puren nur nach vorheriger Titrierung der Einzelkomponenten angewendet werden. Die für diese Patienten empfohlene Anfangsdosis einer Lisinopril-Monotherapie liegt bei 5 - 10 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Klinische Studien zur Kombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid haben keine Hinweise darauf gegeben, dass das Alter Auswirkungen auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit hat. Siehe auch Abschnitt oben „Niereninsuffizienz“.

Symptomatische Hypotonie

Vor Beginn der Therapie sollte ein Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel ausgeglichen werden.

Nach der ersten Einnahme von Lisinopril-comp Puren oder bei Erhöhung der Dosierung kann ein symptomatischer Blutdruckabfall entstehen, insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. durch Erbrechen/Durchfall, Diuretikavorbehandlung) sowie mit schwerem Bluthochdruck. Diese Patienten sind mindestens acht Stunden zu überwachen.

Eine diuretische Therapie sollte 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Lisinopril-comp Puren abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung mit Lisinopril allein in einer Dosierung von 5 mg begonnen werden.

Kinder und Jugendliche

Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung von Lisinopril-comp Puren bei Kindern wurden nicht durchgeführt.

Nierentransplantierte Patienten

Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von Lisinopril bei Patienten mit kürzlich zurückliegender Nierentransplantation. Die Behandlung mit Lisinopril-comp Puren wird daher nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, einen anderen Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Hemmer oder ein anderes Arzneimittel auf Sulfonamidbasis
- Angioödem in der Vorgeschichte, das mit vorausgegangener Behandlung mit einem ACE-Hemmer in Zusammenhang stand
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- schwere Leberinsuffizienz
- die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- 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

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, Elektrolyten und Blutdruck erfolgen.

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

Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten



Symptomatische Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie tritt selten bei unkomplizierten Hypertoniepatienten auf und ist wahrscheinlicher, wenn der Patient unter Volumenmangel leidet, z. B. durch Diurethikatherapie, salzarme Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen, oder bei schwerer Renin-abhängiger Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei diesen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Abständen erfolgen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer symptomatischen Hypotonie, sollten Therapiebeginn und Dosiserhöhung unter enger ärztlicher Kontrolle vorgenommen werden. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankungen erforderlich, da ein übermäßiger Blutdruckabfall zu Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann.

Wenn eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in Rückenlage gelagert werden und falls erforderlich isotonische Kochsalzlösung als intravenöse Infusion erhalten. Eine vorübergehende hypertensive Reaktion ist keine Kontraindikation für weitere Dosen. Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und -drucks kann die Therapie in einer reduzierten Dosierung oder mit Verabreichung eines der Einzelwirkstoffe fortgeführt werden.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz, die einen normalen oder niedrigen Blutdruck aufweisen, kann es unter Lisinopril zu einer zusätzlichen Senkung des systemischen Blutdrucks kommen. Diese Wirkung ist erwartet und in der Regel kein Grund für einen Abbruch der Therapie. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Lisinopril/Hydrochlorothiazid erforderlich werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer sollte auch Lisinopril an Patienten mit Mitralstenose und Ausflussbehinderung des linken Ventrikels wie Aortenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Thiazide sind keine geeigneten Diuretika für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und sind bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 30 ml/min (entspricht einer mäßigen oder schweren Niereninsuffizienz) unwirksam.

Lisinopril-comp Puren darf bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance von ≤ 80 ml/min) erst angewendet werden, wenn die Titration der Einzelkomponenten die Notwendigkeit der im Kombinationspräparat vorhandenen Dosierung gezeigt hat.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine Hypotonie nach Beginn der Behandlung mit ACE-Hemmern zu einer weiteren Verschlechterung der

Nierenfunktion führen. In diesem Zusammenhang wurde über Fälle von akutem Nierenversagen berichtet, das in der Regel reversibel war.

Bei manchen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder mit einer einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, wurden Erhöhungen von Blutharnstoff und Serumkreatinin beobachtet, die in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel waren. Besonders wahrscheinlich ist dies bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Falls gleichzeitig eine renovaskuläre Hypotonie vorliegt, besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Der Behandlungsbeginn sollte bei solchen Patienten unter enmaschiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und sorgfältiger Dosisitrierung erfolgen. Da die Behandlung mit Diuretika dazu beitragen kann, sollten die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid überwacht werden.

Einige Patienten mit Bluthochdruck, bei denen keine offensichtliche vorher bestehende Nierenerkrankung vorlag, haben in der Regel geringfügige und vorübergehende Erhöhungen des Blut-Harnstoffs und des Serumkreatinins entwickelt, wenn Lisinopril zusammen mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies ist wahrscheinlicher bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz. Eine Dosisverminderung und/oder ein Abbruch der Behandlung mit dem Diuretikum und/oder Lisinopril kann erforderlich sein.

Vorherige Diurethikatherapie

Eine Diurethikatherapie sollte 2 - 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid abgebrochen werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung mit Lisinopril allein in einer Dosierung von 5 mg begonnen werden.

Nierentransplantation

Lisinopril-comp Puren sollte nicht angewendet werden, da keine Erfahrungen mit Patienten vorliegen, denen kurz zuvor eine Niere transplantiert wurde.

Anaphylaktoide Reaktionen bei Hämodialysepatienten

Eine Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten, die wegen Nierenversagen eine Dialyse benötigen, nicht angezeigt. Bei Patienten, die sich bestimmten Methoden der Hämodialyse unterziehen (z. B. mit AN69-high-flux Membranen und Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat) und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Es wird daher die Verwendung einer anderen Membran zur Dialyse bzw. der Gebrauch eines anderen Arzneimittels zur Behandlung der Hypertonie empfohlen.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese

Bei Patienten, die während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat mit ACE-Hemmern behandelt wurden, traten selten lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen konnten durch zeitweise Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

Lebererkrankung

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredienter Lebererkrankung mit Vorsicht verwendet werden, da kleinere Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zu hepatischem Koma führen können (siehe Abschnitt 4.3). Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und fortschreitend bis zur hepatischen Nekrose und (manchmal) zum Tod führen kann. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Wenn sich bei Patienten unter der Therapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid eine Gelbsucht entwickelt, ist die Therapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid abzubrechen und der Patient entsprechend medizinisch zu behandeln.

Operationen/Anästhesie

Bei Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff oder einer Anästhesie mit blutdrucksenkenden Anästhetika unterziehen, kann Lisinopril, in Folge einer kompensatorischen Reninfreisetzung, die Bildung von Angiotensin II blockieren. Beim Auftreten eines Blutdruckabfalls, dessen Ursache in diesem Mechanismus angenommen wird, lässt sich dieser durch Volumensubstitution beheben.

Stoffwechsel- und endokrine Wirkungen

Bei mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin behandelten Patienten müssen während der ersten Behandlungsmonate mit einem ACE-Hemmer die Blutzuckerspiegel sorgfältig überwacht werden. Eine Thiazidbehandlung kann die Glukosetoleranz vermindern. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann sich durch die Thiazidbehandlung manifestieren.

Erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridspiegel können mit der Behandlung mit Thiaziddiuretika in Verbindung gebracht werden.

Bei bestimmten Patienten unter Thiazidtherapie kann es zur Auslösung einer Hyperurikämie und/oder eines Gichtanfalls kommen. Durch Lisinopril kann jedoch die Harnsäureausscheidung mit dem Urin erhöht und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid gemildert werden.



Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten

Störungen des Elektrolythaushaltes

Wie bei jedem Patienten, der eine diuretische Therapie erhält, sollte die periodische Bestimmung der Serum-Elektrolyte in angemessenen Abständen durchgeführt werden.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt verursachen (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose). Warnzeichen einer Flüssigkeits- oder Elektrolytstörung sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit oder Erbrechen.

Bei heißem Wetter kann bei ödematösen Patienten auch eine Verdünnungshyponatriämie auftreten. Der Chloridmangel ist in der Regel leicht und nicht behandlungsbedürftig. Es wurde gezeigt, dass Thiazide die renale Magnesiumausscheidung erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Thiazide können die Calciumausscheidung im Urin vermindern und eine zeitweise leichte Erhöhung des Serumcalciums bewirken. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Anzeichen eines verborgenen Hyperparathyroidismus sein. Thiazide sollten vor Durchführung von Schilddrüsenfunktionstests abgesetzt werden.

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, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt), Heparin und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden und Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Diabetes mellitus

Bei mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin behandelten Patienten müssen während der ersten Behandlungsmomente mit einem ACE-Hemmer die Blutzuckerspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit/Angioödem

Angioödem an Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurden selten bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Lisinopril berichtet. Diese

können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. In diesen Fällen muss die Lisinopril-Behandlung sofort abgebrochen und eine entsprechende Behandlung und Überwachung eingeleitet werden, um einen vollständigen Rückgang der Symptome sicherzustellen, bevor der Patient wieder entlassen wird. Auch in Fällen, in denen nur ein Anschwellen der Zunge ohne Atemnot beteiligt ist, kann eine verlängerte Beobachtung des Patienten erforderlich sein, da eine Behandlung mit Antihistaminen und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend ist.

Es wurde sehr selten über Angioödem mit Todesfolge in Verbindung mit Larynxödem oder Zungenödem berichtet. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Larynx beteiligt sind, tritt eher eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei einer Atemwegsoperation in der Vorgeschichte. In diesen Fällen muss umgehend eine Notfallbehandlung erfolgen. Diese kann die Gabe von Adrenalin und/oder das Freihalten der Atemwege einschließen. Der Patient muss unter strenger medizinischer Beobachtung bleiben, bis ein vollständiger und dauerhafter Rückgang der Symptome sichergestellt ist.

ACE-Hemmer verursachen bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe mehr Angioödem als bei hellhäutigen Menschen.

Für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte, die nicht im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie standen, kann unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angioödem bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Unabhängig von Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese können bei Patienten, die Thiazide erhalten, Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Unter Thiazidtherapie ist über Verschlimmerung oder Ausbruch von systemischem Lupus erythematosus berichtet worden.

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-comp Puren begonnen werden. Eine Behandlung mit Lisinopril-comp Puren 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 mit 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.

Das Risiko eines Angioödems kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern und einem Gewebepelminogenaktivator behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Desensibilisierungstherapie

Patienten, die während einer Desensibilisierungstherapie (z. B. gegen Insektengift) ACE-Hemmer einnehmen, traten anaphylaktoide Reaktionen auf. Bei denselben Patienten konnten durch zeitweises Absetzen der ACE-Hemmer diese Reaktionen vermieden werden, doch traten sie bei unbeabsichtigter Wiedereinnahme erneut auf.

Neutropenie/Agranulozytose

Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere Komplikationen tritt selten eine Neutropenie auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Ende der Behandlung mit dem ACE-Hemmer reversibel. Lisinopril-comp Puren sollte bei Patienten mit kollagenen Gefäßerkrankungen, unter immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser verkomplizierenden Faktoren mit extremer Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung. Einige dieser Patienten entwickelten ernste Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikabehandlung ansprachen. Wird Lisinopril-comp Puren bei diesen Patienten angewendet, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl empfohlen und die Patienten müssen angewiesen werden, über jegliche Anzeichen einer Infektion zu berichten.

Ethnische Zugehörigkeit

ACE-Hemmer verursachen bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe mehr Angioödem als bei hellhäutigen Menschen.

Wie andere ACE-Hemmer kann Lisinopril den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe unter Umständen weniger wirksam senken als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe. Dies ist möglicherweise auf eine höhere Prävalenz von niedrigen Reninwerten bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe zurückzuführen.

Husten

Während der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Dieser Husten ist charakteristischweise nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Beendigung der Behandlung. Ein ACE-Hemmer-induzierter Husten muss als Teil der Differenzialdiagnose eines Hustens berücksichtigt werden.

Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten



Lithium

Eine Kombination ACE-Hemmern und Lithium wird grundsätzlich nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dopingtest

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann ein positives Ergebnis eines Dopingtests bewirken.

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).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Ein erhöhtes Risiko für Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit zunehmender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ)-Exposition wurde in zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ 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 HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aderhauterguss (choroider Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transients Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen zählen der akute Beginn einer Visusverschlechterung oder Augenschmerzen und treten in der Regel wenige Stunden

bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust des Sehvermögens führen. Die primäre Behandlung besteht darin, das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms zählen u. a. eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

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 Lisinopril-comp Puren 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.

Sonstige Bestandteile

Lisinopril-comp Puren enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Mannitol kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lithium

Während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über reversible Anstiege von Lithiumkonzentration und -toxizität berichtet. Diuretika und ACE-Hemmer reduzieren die renale Clearance von Lithium und stellen ein hohes Risiko der Lithiumtoxizität dar. Die Kombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid mit Lithium wird daher nicht empfohlen und es sollte eine sorgfältige Überwachung der Serumlithiumspiegel durchgeführt werden, falls sich eine Kombination als notwendig erweist (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

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 kaliumhaltige Salz-

ersatzmittel können, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Diabetes mellitus, 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-comp Puren mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Ciclosporin

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

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin erhöht das Risiko einer Nierenschädigung.

Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziden und Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und Gichtartiger Komplikationen erhöhen.

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.

Arzneimittel im Zusammenhang mit Torsades de pointes

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie muss Hydrochlorothiazid mit Vorsicht zusammen mit solchen Arzneimitteln angewendet werden, die mit Torsade de pointes in Zusammenhang gebracht werden, z. B. einige Antiarrhythmika, einige Antipsychotika und andere Arzneimittel, die bekanntermaßen Torsade de pointes hervorrufen können.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Barbituraten/Alkohol

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter anästhetischer Arzneimittel, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziden mit Alkohol, Barbituraten oder Anästhetika kann möglicherweise die Verstärkung einer Hypotonie bewirken.



Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure

Die chronische Anwendung von NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer) kann die blutdrucksenkende Wirkung von einem ACE-Hemmer vermindern. NSAR und ACE-Hemmer üben eine additive Wirkung auf die Verschlechterung der Nierenfunktion aus. Diese Effekte sind normalerweise reversibel. Selten kann ein Nierenversagen auftreten, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wie ältere oder dehydrierte Patienten.

Gold

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verringern; die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden. Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf adrenerge Amine, wie z. B. Noradrenalin, herabsetzen. Die klinische Auswirkung dieses Effekts rechtfertigt jedoch nicht den Ausschluss ihrer Anwendung.

Andere Antihypertonika

Eine gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln kann die blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril-comp Puren verstärken. Eine gleichzeitige Anwendung mit Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

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) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril-comp Puren mit Aliskiren-haltigen Produkten ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patientengruppen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Antidiabetika

Aus epidemiologischen Studien haben sich Hinweise ergeben, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale hypoglykämische Mittel) zu einer erhöhten blutzuckersenkenden Wir-

kung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Dieses Phänomen trat mit größerer Wahrscheinlichkeit in den ersten Wochen einer kombinierten Behandlung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf.

Die Behandlung mit einem Thiazid-Diuretikum kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Der Bedarf an Antidiabetika einschließlich Insulin kann erhöht, erniedrigt oder unverändert sein.

Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Corticosteroide, Corticotropin (ACTH), andere kaliuretische Arzneimittel, Salicylsäurederivate oder stimulierende Laxanzien

Hydrochlorothiazid kann Elektrolytstörungen verstärken, insbesondere Hypokaliämie. Es ist zu erwarten, dass die kaliumverarmende Wirkung von Hydrochlorothiazid durch Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie einhergehen, verstärkt wird.

Calciumsalze

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiaziddiuretika können erhöhte Calciumspiegel im Serum aufgrund einer verringerten Ausscheidung auftreten. Falls eine zusätzliche Einnahme von Kalziumpräparaten oder Vitamin D erforderlich ist, sollte der Serumkalziumspiegel regelmäßig kontrolliert werden und eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen.

Herzglykoside

Eine durch Thiazidbehandlung ausgelöste Hypokaliämie kann das Risiko einer Digitalisintoxikation erhöhen (z. B. erhöhte ventrikuläre Erregbarkeit).

Colestyramin und Colestipol

Diese können 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. Tubocurarinchlorid)

Die Wirkung dieser Stoffe kann durch Hydrochlorothiazid potenziert werden.

Sotalol

Eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie kann das Risiko einer Sotalol-induzierten Arrhythmie erhöhen.

Diazoxid

Die hyperglykämische Wirkung von Diazoxid kann durch die gleichzeitige Anwendung mit Thiaziden verstärkt werden.

Amantadin

Thiazide können das Risiko von unerwünschten Wirkungen von Amantadin erhöhen.

Allopurinol

Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Allopurinol erhöht das Risiko eines Nierenschadens und kann zu einem erhöhten Leukopenierisiko führen.

Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid

Die gleichzeitige Verabreichung mit ACE-Hemmern kann das Risiko einer Leukopenie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Thiazide können die renale Exkretion von zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) reduzieren und deren myelosuppressive Effekte verstärken.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer:

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten



Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten genau 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. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen. Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen. Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

ACE-Hemmer:

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid in der Stillzeit vorliegen, wird Lisinopril/Hydrochlorothiazid 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. Thiazide in hohen Dosen, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Lisinopril/Hydrochlorothiazid in der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

Fertilität

Es gibt keine klinischen Studien zur Fertilität mit Lisinopril-comp Puren.

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

Wie bei anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln können Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Kombinationsprodukte eine leichte bis mäßige Beein-

flussung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Vor allem zu Behandlungsbeginn, bei Dosiserhöhung oder im Zusammenwirken mit Alkohol, aber die Auswirkungen sind von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten abhängig. Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während einer Behandlung mit Lisinopril und/oder Hydrochlorothiazid mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und dokumentiert:

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

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Husten, Schwindel, Hypotonie und Kopfschmerzen, die bei 1 bis 10 % der Patienten auftraten. In klinischen Studien waren Nebenwirkungen meist mild ausgeprägt und vorübergehend und machten in den meisten Fällen keinen Therapieabbruch erforderlich.

Lisinopril:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Rückgang des Hämoglobins, Rückgang des Hämatokrits

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

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion

Endokrine Erkrankungen

Selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, depressive Symptome, Halluzinationen

Selten: Geistige Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Synkopen

Gelegentlich: Parästhesien, Schwindelgefühl, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen

Selten: Geruchsstörungen

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Myokardinfarkt oder Schlaganfall, möglicherweise infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Wirkungen (einschließlich orthostatischer Hypotonie)

Gelegentlich: Raynaud-Syndrom

Nicht bekannt: Flush

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten (siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Rhinitis

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhö, Erbrechen

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen

Selten: Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis, intestinale Angioöedeme

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin

Sehr selten: Hepatitis – entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Gelbsucht und Lebersuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Rash, Pruritus

Selten: Überempfindlichkeit/angioneurotische Ödeme: angioneurotische Ödeme von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Nierenfunktionsstörung

Selten: Urämie, akutes Nierenversagen

Sehr selten: Oligurie/Anurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz

Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie, Erschöpfung



Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten

Untersuchungen

Gelegentlich: Anstieg von Blutharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin, Hyperkaliämie

Selten: Hyponatriämie

* Sehr selten wurde berichtet, dass sich bei einigen Patienten das unerwünschte Auftreten einer Hepatitis zu einem Leberversagen weiterentwickelte. Patienten, die Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Kombinationen erhalten und bei denen es zu einer Gelbsucht oder einer erheblichen Erhöhung der Leberenzymwerte kommt, sollten die Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Kombination absetzen und entsprechend medizinisch behandelt werden.

** Es wurde über einen Symptomkomplex berichtet, der eine oder mehrere der folgenden Symptome beinhalten kann: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positiv antinukleäre Antikörper (ANA), erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Erscheinungen können ebenfalls auftreten.

Hydrochlorothiazid

Sehr selten

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sialadenitis

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, Knochenmarksdepression

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Anorexie, Hyperglykämie, Glucosurie, Hyperurikämie, Elektrolytstörungen (einschließlich Hyponatriämie, Hypokaliämie, hypochlorämische Alkalose und Hypomagnesiämie), Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden, Gicht

Psychiatrische Erkrankungen

Ruhelosigkeit, Depression, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Appetitverlust, Parästhesien, Benommenheit

Augenerkrankungen

Xanthopsie, Aderhauterguss, vorübergehend verschwommenes Sehen, akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Vertigo

Herzerkrankungen

Posturale Hypotonie

Gefäßerkrankungen

Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magenbeschwerden, Diarrhö, Obstipation, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelbsucht (intrahepatische cholestatische Gelbsucht)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Photosensibilitätsreaktionen, Rash, kutane Lupus erythematoses-ähnliche Hautreaktionen, Wiederauftreten eines kutanen Lupus erythematoses, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Muskelkrämpfe, Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nierenfunktionsstörungen, 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 HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Fälle von Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur 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 Maßnahme bei 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 Adsorbentien 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 häufig kontrolliert werden. Zusätzliche Symptome einer Hydrochlorothiazid-Überdosierung sind verstärkte Diurese, Bewusstseinsstörungen (einschl. Koma), Krämpfe, Paresen, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen. Bradykardie oder extensive, vagale Reaktionen sollten durch Verabreichung von Atropin behandelt werden. Falls der Patient auch Digitalis erhalten hat, kann eine Hypokaliämie zur Verstärkung von Herzrhythmusstörungen führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer (ACE: Angiotensin-Converting-Enzym) und Thiaziddiuretikum, ATC-Code: C09BA03

Wirkungsweise

Beide Komponenten, der ACE-Hemmer und das Diuretikum, ergänzen sich in ihrer Wirkungsweise und haben eine additive, blutdrucksenkende Wirkung. ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II, das eine stark vasokonstriktorische Wirkung hat und die Aldosteronausschüttung stimuliert. Die blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril geht weitgehend auf die Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Verminderung der Plasmakonzentration von Angiotensin II und Aldosteron zurück.

Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten



Lisinopril übt selbst bei Patienten mit Low-Renin-Hypertonie eine blutdrucksenkende Wirkung aus. ACE ist identisch mit Kininase II, einem Bradykinin abbauenden Enzym. Es ist noch unklar, ob erhöhte Konzentrationen von Bradykinin (einem starken Vasodilatator) für die therapeutische Wirkung von Lisinopril von Bedeutung sind.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-diuretikum und ein Antihypertensivum, das die Plasma-Renin-Aktivität erhöht. Hydrochlorothiazid verhindert die Rückresorption von Elektrolyten in den distalen Nierentubuli und erhöht die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bicarbonaten und Wasser. Die Ausscheidung von Calcium kann reduziert sein. Die gleichzeitige Verabreichung von Lisinopril und Hydrochlorothiazid führt zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als eine Monotherapie. Lisinopril mildert im Normalfall den mit einer Hydrochlorothiazidbehandlung einhergehenden Kaliumverlust.

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

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

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

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre

Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ 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 HCTZ-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 HCTZ: 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

Gleichzeitige Verabreichung von Lisinopril und Hydrochlorothiazid hat nur einen geringen bzw. keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit der einzelnen Arzneistoffe. Die Kombinationstablette ist bioäquivalent mit der getrennten Verabreichung der Einzelwirkstoffe.

Lisinopril:

Resorption

Etwa 25 % mit einem Schwankungsbereich je nach Patienten (6 - 60 %), bezogen auf alle untersuchten Dosen (5 - 80 mg). Die Lisinoprilresorption wird von der Aufnahme von Nahrungsmitteln nicht beeinflusst. Die maximale Serumkonzentration wird nach 6 - 8 Stunden erreicht. Die Wirkung auf den Blutdruck setzt nach 1 - 2 Stunden ein, erreicht nach 6 Stunden das Maximum und dauert mindestens 24 Stunden an.

Verteilung

Lisinopril wird anscheinend außer an das im Blut zirkulierende Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) nicht an andere Plasmaproteine gebunden. Studien mit Ratten zeigen, dass Lisinopril die Blut-Hirn-Schranke nur schwer überwindet.

Biotransformation/Elimination

Lisinopril wird nicht verstoffwechselt und wird vollkommen unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Nach Mehrfachdosierung hat Lisinopril eine effektive Akkumulationshalbwertszeit von 12,6 Stunden. Die Clearance von Lisinopril bei gesunden Probanden beträgt ungefähr 50 ml/min. Abnehmende Plasmakonzentrationen zeigen eine verlängerte terminale Phase, die nicht zur Arzneimittelakkumulation beiträgt. Diese terminale Phase ist wahrscheinlich die Zeit, während der die Bindung von Lisinopril an ACE gesättigt ist. Sie ist nicht dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Leberschädigung

Im Vergleich mit gesunden Probanden führte die Beeinträchtigung der Leberfunktion bei Patienten mit Zirrhose zu einer verminderten Resorption von Lisinopril (ungefähr 30 %, bestimmt durch Nachweis im Urin). Die Exposition war aufgrund einer verringerten Clearance erhöht (ungefähr 50 %).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Durch eine eingeschränkte Nierenfunktion wird die Elimination von Lisinopril, das über die Nieren ausgeschieden wird, verringert. Dies wird klinisch relevant, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min liegt. Bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) war die durchschnittliche AUC lediglich um 13 % erhöht, während bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 5 bis 30 ml/min) eine 4,5fache Erhöhung der durchschnittlichen AUC beobachtet wurde.

Lisinopril kann durch Dialyse entfernt werden. Während der Dialyse verringerten sich die Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 4 Stunden um durchschnittlich 60 %, wobei die Dialyse-Clearance zwischen 40 und 55 ml/min lag.

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz besteht im Vergleich mit gesunden Probanden eine höhere Exposition gegenüber Lisinopril (im Durchschnitt erhöht sich die AUC um etwa 125 %), aber aufgrund der Wiederfindungsrate von Lisinopril im Urin ist die Resorption im Vergleich zu gesunden Probanden um ca. 16 % reduziert.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind im Vergleich zu Jüngeren die Blutkonzentrationen und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve erhöht (um ca. 60 %).

Hydrochlorothiazid:

Absorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt nach oraler Verabreichung 70 %.

Hydrochlorothiazid wird schnell absorbiert, die maximale Konzentration wird nach etwa 2 Stunden erreicht.



Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril-comp Puren 20 mg/12,5 mg Tabletten

Verteilung

Diuretische Wirkung kann innerhalb von 2 Stunden beobachtet werden. Die maximale Wirkung wird nach 4 Stunden erreicht. Eine klinisch ausreichende diuretische Wirkung hält über 6 - 12 Stunden an.

Hydrochlorothiazid durchdringt die Plazenta, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation und Eliminierung

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (> 95 %). Nach oraler Einzeldosis werden ungefähr 60 % der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Leberschädigung

Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidungsrate im Urin vermindert und die Eliminationshalbwertszeit verlängert. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt eine enge Korrelation mit der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltrat (< 10 ml / min GFR) konnten nur 10 % der verabreichten Dosis im Urin nachgewiesen werden. Neuere Studien deuten auf kompensatorische extrarenale Eliminationswege (Galle) hin.

Ältere Patienten

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren gesunden älteren Probanden und älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen gesunden Probanden reduziert ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinischen Daten zeigen keine besondere Gefährdung des Menschen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial. Es hat sich gezeigt, dass ACE-Hemmer als Klasse negative Auswirkungen auf die späte fetale Entwicklung haben, die zum Tod des Feten und zu kongenitalen Missbildungen führen, die insbesondere den Schädel betreffen. Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsretardierung und patentierter Ductus arteriosus wurden ebenfalls berichtet. Es wird vermutet, dass diese Entwicklungsanomalien zum Teil auf eine direkte Wirkung des ACE-Hemmers auf das fetale Renin-Angiotensin-System und zum Teil auf eine Ischämie infolge mütterlicher Hypotonie und einer Abnahme des fetalen-plazentaren Blutflusses und der Sauerstoff-/Nährstoffversorgung zum Feten zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Vorverkleisterte Maisstärke
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Lisinopril-comp Puren 10 mg/12,5 mg Tabletten zusätzlich:

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PVDC-Bliesterpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

54797.00.00
54797.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
12. September 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
01. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

09.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig