



Datum: 07.05.2010
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-100506-18687A-PHV
Ihr Zeichen:

**Betreff: Lisinopril- und Hydrochlorothiazid-hältige Arzneispezialitäten –
Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD –
PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt und basierend auf der Commission Decision C 2004 118, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen in Analogie zu den Texten der Referenzprodukte mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Lisinopril – Hydrochlorothiazid hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Alle weiteren Änderungen, insbesondere die **Abschnitte 4.1, 4.2 und 5** der Fach- und Gebrauchsinformation betreffend, sind mit **dem Institut LCM** abzusprechen.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt soll unbedingt über die vorangegangene Therapie informiert sein.

Die Behandlung mit *>Produkt<* bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.



Lisinopril

Hypotonie und unausgeglichener Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

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

Auch bei Patienten mit *Herzinsuffizienz*, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt eher bei Personen mit höheren Schweregraden der Herzinsuffizienz auf, die hoch dosierte Schleifendiuretika einnehmen und eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkung aufweisen.

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

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

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

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

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

Aorten- und Mitralklappenstenose / Hypertrophe Kardiomyopathie

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

Nierenfunktionsstörungen

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

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

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

Bei einigen Patienten mit *beidseitiger Nierenarterienstenose* oder mit einer *einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere*, die mit ACE-Hemmern behandelt worden sind, wurden Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Serum-Kreatinins beobachtet, die normalerweise nach Beendigung der Therapie wieder reversibel sind. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

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



Da eine *Behandlung mit Diuretika* zu den oben genannten Erscheinungsformen beitragen kann, sollte die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit *>Produkt<* sorgfältig überwacht werden. Bei einigen hypertensiven Patienten ohne bekannte renovaskuläre Vorerkrankungen kam es unter Therapie mit *Lisinopril/Hydrochlorothiazid* zu einem Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Dieser war in der Regel vorübergehend und nicht schwerwiegend, trat insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von *Lisinopril/Hydrochlorothiazid* mit einem Diuretikum auf und betraf gehäuft Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen. Eine Dosisreduktion und/oder Beendigung der diuretischen und/oder *>Produkt<*-Therapie kann in diesem Fall erforderlich werden.

Proteinurie

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

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Überempfindlichkeit / Angioödem

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

In solchen Fällen sollte *>Produkt<* sofort abgesetzt und die Patienten ärztlich therapiert und überwacht werden, um sicherzustellen, dass alle Symptome vor der Entlassung der Patienten komplett beseitigt sind. Auch bei Patienten, bei denen ohne gleichzeitige Atemnot nur die Zunge angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist. Sehr selten wurde über Todesfälle durch ein angioneurotisches Ödem mit Ödembildung im Kehlkopf oder an der Zunge berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. In solchen Fällen ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten. Diese kann die Verabreichung von Adrenalin und/oder das Freihalten der Atemwege umfassen. Die Patienten sollten unter engmaschiger ärztlicher Überwachung bleiben, bis die Symptome komplett und anhaltend beseitigt sind.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist die Inzidenz eines ACE-Hemmer induzierten Ödems höher als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe.

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

Intestinale Angioödeme

Intestinale Angioödeme wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie selten beobachtet. Die Symptome verschwanden nach Absetzen des ACE-Hemmers. Das intestinale Angioödem ist bei Patienten mit ACE-Hemmern und abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit / Erbrechen) bei der Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen.





Hämodialyse

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

Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese

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

Desensibilisierung

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

Leberfunktionsstörungen

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

Neutropenie / Agranulozytose

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

Ethnische Zugehörigkeit

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist die Inzidenz eines ACE-Hemmer induzierten angioneurotischen Ödems höher als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe.

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



Husten

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

Chirurgie / Anästhesie

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

Hyperkaliämie

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

Diabetiker

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

Schwangerschaft

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

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

Hydrochlorothiazid

Nierenfunktionsstörungen

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

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

Diuretikavorbehandlung

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

Nierentransplantation

>Produkt< wird, aufgrund ungenügender Daten, bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörungen

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

Metabolische und endokrine Wirkungen

Eine Thiazidbehandlung kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Dosisanpassungen der Antidiabetika, einschließlich Insulin, können erforderlich sein. Ein latenter *Diabetes mellitus* kann während der Thiazidtherapie manifest werden. Ein Anstieg der *Cholesterin-* und *Triglyceridspiegel* wurde mit der Thiaziddiuretika-Therapie in Zusammenhang gebracht.

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

Störungen im Elektrolythaushalt

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

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

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

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

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

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

Doping Test

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

Photosensibilität

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

Sonstiges

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

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

Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Hypokaliämie-Risiko

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

Hyperurikämie-Risiko

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lisinopril

Diuretika

Wenn die Therapie eines Patienten, der *>Produkt<* erhält, um ein Diuretikum erweitert wird, ist die antihypertensive Wirkung in der Regel additiv.

Bei Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden, kann es gelegentlich, insbesondere wenn die diuretische Therapie erst kurz zuvor eingeleitet wurde, zu einer überschießenden Senkung des Blutdrucks kommen, wenn die Therapie um *>Produkt<* erweitert wird. Das Risiko einer solchen symptomatischen Therapie durch *>Produkt<* kann dadurch begrenzt werden, dass das Diuretikum 2-3 Tage vor Beginn der Therapie mit *>Produkt<* abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

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

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

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

Andere Antihypertensiva

Durch gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva wie Betablockern, Methyldopa, Calciumantagonisten oder Diuretika wird die hypotensive Wirkung von *>Produkt<* verstärkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter absenken.

Trizyklische Antidepressiva / Antipsychotika / Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika oder bestimmten Anästhetika mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4)

Antidiabetika

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

Allopurinol

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

Cyclosporin

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

Lovastatin

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

Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid

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

Gold

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

Hydrochlorothiazid

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

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

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

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

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht geboten, wenn *>Produkt<* mit Substanzen angewendet wird, die Torsade-de-pointes auslösen können.

Digitalis-Glykoside

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

Calciumsalze und Vitamin D

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

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

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

Beta-Blocker und Diazoxid

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

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

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

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)

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

Amantadin

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

Colestyramin und Colestipolharze

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

Zytotoxische Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

Cyclosporin

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

Alkohol, Anästhetika und Sedativa

Es kann eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie auftreten.

Methyldopa

Bei gleichzeitiger Gabe von Methyldopa und Hydrochlorothiazid wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.

Carbamazepin

Patienten, die Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Carbamazepin erhalten, können eine Hyponatriämie entwickeln. Diese Patienten sind auf die Möglichkeit einer Hyponatriämie hinzuweisen und sollten entsprechend überwacht werden.

Jodhaltige Kontrastmittel

Im Falle eines durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.

Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Lithium

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

Andere Antihypertensiva

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

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)

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

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

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

Trimethoprim

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

Alkohol

Eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von *>Produkt<* durch Alkohol sowie eine Wirkungssteigerung von Alkohol im Zusammenhang mit der Einnahme von ACE-Hemmern wurde beobachtet.

Interaktion mit Labortests

Da Thiazide den Calcium-Metabolismus beeinträchtigen können, sollte die Behandlung mit *>Produkt<* einige Tage vor Durchführung eines Nebenschilddrüsentests unterbrochen werden.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer sollten im ersten Trimenon einer Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4). ACE-Hemmer sind im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Bei Eintritt einer Schwangerschaft ist *>Produkt<* so rasch wie möglich abzusetzen.

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

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des 2. und 3. Trimenons fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension und/oder Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte eine Exposition mit *>Produkt<* im 2. oder 3. Trimenon stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension überwacht werden.

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

Stillzeit

Die Anwendung von *>Produkt<* in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Bei Thiaziden ist dies bekanntermaßen der Fall.

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Lisinopril/Hydrochlorothiazid wird im Allgemeinen gut vertragen. In klinischen Studien waren die Nebenwirkungen meist mild ausgeprägt und vorübergehend, und erforderten in den meisten Fällen keine Unterbrechung der Therapie. Relativ häufig (1% bis 10% der Patienten) wurde über Husten, Schwindel, Hypotonie und Kopfschmerzen berichtet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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)

Lisinopril

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten:	Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit
Sehr selten:	Knochenmarkdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich:	Hyperkaliämie
Selten:	Hyponatriämie
Sehr selten:	Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Häufig:	Benommenheit, Kopfschmerzen,
Gelegentlich:	Stimmungsschwankungen, Depressionen, Parästhesien, Schwindel, Störungen des Geschmacksempfindens, Schlafstörungen
Selten:	Geistige Verwirrtheit

Herz- und Gefäßerkrankungen

Häufig:	orthostatische Störungen (einschl. Hypotonie), Synkope
---------	--------------------------------------------------------

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten (trocken, anhaltend)

Gelegentlich: Rhinitis

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen

Selten: Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis, intestinales Angioödem

Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Transaminasen

Selten: Bilirubinanstieg im Serum

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen / Angioödem (plötzliche Schwellungen von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx; siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis

Sehr selten: verstärktes Schwitzen, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutane Pseudolymphome

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Nierenfunktionsstörungen

Gelegentlich: Anstieg von Harnstoff und Kreatinin

Selten: Urämie, akutes Nierenversagen

Sehr selten: Oligurie / Anurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz

Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit, Asthenie

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

Hydrochlorothiazid



Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sialadenitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Leukopenie, Knochenmarkdepression

Sehr selten: Neutropenie/Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel

Gelegentlich: Anorexie, vermindertes Serum-Kalium, Durst

Nicht bekannt: Hyponatriämie, Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hypercalcämie, Dehydratation

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Ruhelosigkeit, Depression, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesien, Appetitlosigkeit

Selten: Benommenheit

Herz- und Gefäßerkrankungen

Häufig: Synkope

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, kardiale Arrhythmien

Selten: nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitiden)

Augenerkrankungen

Selten: Xanthopsie, zeitweiliges Verschwommensehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Reizmagen, Diarrhoe, Obstipation

Selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)



Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Photosensibilität, Hautausschlag, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse
Sehr selten: Lupus erythematoses ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Muskelschwäche
Selten: Fieber

Untersuchungen

Nebenschilddrüsentest: Die Behandlung mit *>Produkt<* sollte einige Tage vor der Überprüfung der Nebenschilddrüsen unterbrochen werden.

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

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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

Therapie einer Überdosierung

Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von *>Produkt<* dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von *>Produkt<*) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht bzw. korrigiert werden.

Lisinopril kann mittels Hämodialyse entfernt werden. Die Verwendung von High-flux-Polyacrylonitrilmembranen muss jedoch vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Eine vorübergehend auftretende Hypotonie stellt für weitere Dosisgaben keine Kontraindikation dar. Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie unter Dosisreduzierung fortgesetzt oder eine der Einzelkomponenten entsprechend weiterverwendet werden. Gegebenenfalls kann eine Korrektur der Elektrolyte notwendig sein.