

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten

Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten

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

Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten

Pfirsichfarbene, runde Tablette (Durchmesser 6 mm) mit einseitiger Prägung „LH“.

Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten

Weißer, runde Tablette (Durchmesser 8 mm) mit Bruchkerbe auf der einen Seite und Prägung „LH“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Die fixe Kombination *Lisinopril comp. AbZ Tabletten* (Lisinopril und Hydrochlorothiazid) ist angezeigt bei Patienten, deren Blutdruck mit Lisinopril alleine (oder mit Hydrochlorothiazid alleine) nicht ausreichend eingestellt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Wahl einer geeigneten antihypertensiven Dosierung von Lisinopril und Hydrochlorothiazid hängt vom klinischen Bild des Patienten ab.

Die Anwendung der fixen Kombination aus Lisinopril und Hydrochlorothiazid wird üblicherweise nach Dosistitration (Dosiseinstellung) mit den Einzelkomponenten empfohlen.

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

Lisinopril comp. AbZ Tabletten kann angewendet werden bei Patienten, deren Blutdruck mit 10 mg bzw. 20 mg Lisinopril alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.

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

Vorangegangene Diuretika-Therapie

Nach der ersten Dosis von *Lisinopril comp. AbZ Tabletten* kann eine symptomatische Hypotonie auftreten. Sie tritt eher bei Patienten mit Flüssigkeits- und/oder Elektrolytmangel, verursacht durch vorangegangene Diuretika-Therapie, auf.

Die Behandlung mit Diuretika sollte 2-3 Tage vor Therapiebeginn mit *Lisinopril comp. AbZ Tabletten* abgesetzt werden.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

Bei Hypertonikern, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Lisinopril in einer Dosierung von 5 mg eingeleitet werden. Dabei sind die Nierenfunktion und das Serum-Kalium zu überwachen. Die anschließende Dosierung von Lisinopril sollte entsprechend dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Falls erforderlich, kann die Diuretika-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Thiazide sind möglicherweise nicht die geeigneten Diuretika für Patienten mit Niereninsuffizienz. Thiazide sind nicht wirksam bei Kreatinin-Clearancewerten < 30 ml/min (entspricht einer schweren Niereninsuffizienz).

Lisinopril comp. AbZ Tabletten ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten ist nicht geeignet zur Initialtherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min kann *Lisinopril comp. AbZ Tabletten* erst nach einer vorangegangenen Dosistitration der Einzelkomponenten angewandt werden.

Die empfohlene Initialdosis von Lisinopril als Monotherapie bei leichter Niereninsuffizienz beträgt 5-10 mg.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern wurden nicht ausreichend nachgewiesen. Die Anwendung bei Kindern wird daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Nierenfunktion eher eingeschränkt. Daher sollte, wenn angemessen, eine Dosisanpassung durchgeführt werden. Nach der ersten Dosis sollten bei älteren Patienten objektive und subjektive Symptome eines Blutdruckabfalls sorgfältig überwacht werden. In klinischen Untersuchungen waren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lisinopril und Hydrochlorothiazid (bei gleichzeitiger Gabe) bei älteren und jüngeren Bluthochdruckpatienten identisch.

Art der Anwendung

Lisinopril comp. AbZ Tabletten sollte 1-mal täglich eingenommen werden.

Wie bei allen anderen Arzneimitteln die 1-mal täglich eingenommen werden, sollten die Tabletten immer zur etwa gleichen Tageszeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lisinopril oder andere Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamid-Derivate
- Bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- 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
- Gleichzeitige Anwendung von *Lisinopril comp. AbZ Tabletten* mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- 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).

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

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

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

Symptomatische Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie wird bei Patienten mit unkompliziertem Bluthochdruck selten beobachtet, doch ist die Wahrscheinlichkeit größer, wenn das Blutvolumen verringert wurde, z. B. durch Diuretika-Therapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen oder die Patienten unter schwerer reninabhängiger Hypertonie leiden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei diesen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Zeitabständen vorgenommen werden.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer symptomatischen Hypotonie, bei Einleitung der Therapie und bei einer Dosisanpassung sollte eine engmaschige klinische Überwachung stattfinden. Eine besonders sorgfältige Überwachung sollte bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulärer Erkrankung durchgeführt werden, da bei diesen Patienten ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder zu einem zerebrovaskulären Insult führen könnte.

Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für weitere Dosen. Nach Wiederherstellung eines ausreichenden Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie mit reduzierter Dosis fortgeführt werden oder die Einzelwirkstoffe des Arzneimittels können allein gegeben werden.

Bei manchen Patienten mit Herzinsuffizienz, die normo- oder hypoton sind, kann Lisinopril zu einer zusätzlichen Senkung des systemischen Blutdrucks führen. Dieser Effekt ist vorhersehbar und für gewöhnlich kein Grund für ein Absetzen der Behandlung. Falls die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Lisinopril/Hydrochlorothiazid notwendig sein.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer sollte Lisinopril bei Patienten mit Mitralklappenstenose und linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion wie Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie mit Vorsicht verabreicht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Thiazide sind nicht immer die geeigneten Diuretika für Patienten mit Niereninsuffizienz und sind nicht wirksam bei einer Kreatinin-Clearance von ≤ 30 ml/min (dies entspricht einer mittelschweren oder schweren Niereninsuffizienz).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 80 ml/min) darf Lisinopril/Hydrochlorothiazid erst angewendet werden, wenn eine vorangegangene Titration der Einzelkomponenten ergeben hat, dass die Dosierung entsprechend der im Kombinationspräparat enthaltenen Mengen angezeigt ist.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine Hypotonie zu Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. In solchen Fällen wurde über eine in der Regel reversible akute Niereninsuffizienz berichtet.

Bei einigen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei einer Einzelniere wurde nach einer Behandlung mit ACE-Hemmern ein Anstieg des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins beobachtet, der in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel war. Besonders wahrscheinlich ist dies bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Liegt außerdem eine renovaskuläre Hypertonie vor, besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und einer Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter engmaschiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger Dosistitration begonnen werden. Da eine Behandlung mit Diuretika hierbei eine mitverursachende Rolle spielen kann, ist die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Therapie zu überwachen.

Bei einigen Hypertonikern ohne eine offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung kam es insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Lisinopril mit einem Diuretikum zu Anstiegen des Blutharnstoffs und Serumkreatinins, die üblicherweise gering und vorübergehend waren.

Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz sind eher davon betroffen. Unter Umständen ist eine Dosisreduktion und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Lisinopril erforderlich.

Patienten unter Diuretika-Therapie

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

Nierentransplantation

Da keine Erfahrungen mit Lisinopril bei Patienten mit kürzlich zurückliegender Nierentransplantation vorliegen, sollte das Arzneimittel in dieser Situation nicht angewendet werden.

Anaphylaktoide Reaktionen bei Hämodialysepatienten

Die Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten, die aufgrund von Nierenversagen dialysiert werden müssen, nicht angezeigt. Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die mit bestimmten Hämodialyseverfahren (z. B. mit High-flux-Membran AN 69 und Low-density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat) behandelt wurden und gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhielten. Bei diesen Patienten sollte die Anwendung einer anderen Dialysemembran oder einer anderen Klasse von blutdrucksenkenden Medikamenten in Erwägung gezogen werden.

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

In seltenen Fällen wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie, die sich einer Low-density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat unterzogen haben, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Dies ließ sich vermeiden, indem die Behandlung mit dem ACE-Hemmer vor jeder Apherese zeitweilig ausgesetzt wurde.

Lebererkrankungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung sind Thiazide mit Vorsicht anzuwenden, da geringfügige Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zu einem hepatischen Koma führen können (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurde unter Behandlung mit ACE-Hemmern ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose fortschreitet und (manchmal) zum Tode führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die Lisinopril/Hydrochlorothiazid erhalten und einen Ikterus oder eine deutliche Erhöhung der Leberenzyme entwickeln, sollten Lisinopril/Hydrochlorothiazid absetzen und entsprechend ärztlich überwacht werden.

Chirurgische Eingriffe/Anästhesie

Während größerer chirurgischer Eingriffe oder während der Anästhesie mit Wirkstoffen, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Lisinopril die Bildung von Angiotensin II infolge einer kompensatorischen Reninfreisetzung blockieren. Ein Blutdruckabfall, der auf diesen Wirkmechanismus zurückzuführen ist, kann durch Volumenexpansion behoben werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Die Behandlung mit Thiaziden und ACE-Hemmern kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika einschließlich Insulin kann erforderlich sein.

Bei Diabetikern, die in der Vergangenheit mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, sollten die Blutzuckerwerte während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer engmaschig überwacht werden.

Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazid-Therapie manifest werden.

Erhöhungen der Cholesterin- und der Triglyzeridspiegel können mit einer Diuretika-Behandlung mit Thiaziden in Verbindung stehen.

Eine Behandlung mit Thiaziden kann Hyperurikämie und/oder Gicht bei bestimmten Patienten auslösen. Lisinopril kann jedoch die Ausscheidung von Harnsäure verstärken und dadurch den hyperurikämischen Effekt von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Störungen des Elektrolythaushalts

Wie bei jeder Diuretika-Therapie sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serum-Elektrolyte in bestimmten Zeitabständen durchgeführt werden.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt führen (Hypokaliämie, Hyponatriämie sowie hypochlorämische Alkalose).

Warnsignale eines Flüssigkeits- und Elektrolytmangels sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen.

Bei heißem Wetter kann bei ödematösen Patienten eine Verdünnungshyponatriämie auftreten.

Ein Chlorid-Mangel ist im Allgemeinen gering und erfordert gewöhnlich keine Behandlung. Thiazide können die Magnesium-Ausscheidung im Harn erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Thiazide können die Kalziumausscheidung über den Urin vermindern und zu einem leichten, vorübergehenden Anstieg des Serum-Kalziums führen.

Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf eine versteckte Hyperparathyreose sein. Vor der Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion sollte die Behandlung mit Thiaziden 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, Patienten mit Diabetes mellitus und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton,

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

Triamteren oder Amilorid) oder andere Arzneimittel, die mit Erhöhungen des Serumkaliums in Verbindung gebracht werden, z. B. Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt 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. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Falls die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen für notwendig erachtet wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, muss der Blutzuckerspiegel im ersten Monat der Therapie mit einem ACE-Hemmer engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeitsreaktionen/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt werden, kann gelegentlich ein Angioödem der Extremitäten, des Gesichts, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Larynx auftreten. Dies ist zu jedem Zeitpunkt im Behandlungsverlauf möglich. Die Therapie mit Lisinopril ist in diesem Fall sofort abzubrechen. Die erforderlichen Behandlungs- und Überwachungsmaßnahmen sollten unverzüglich eingeleitet werden. Der Patient sollte nicht entlassen werden, bis die Symptome vollständig zurückgegangen sind.

Selbst bei Patienten, bei denen nur die Zunge angeschwollen ist und keine Atemnot vorliegt, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend ist.

Sehr selten wurden Todesfälle auf Grund von Angioödem berichtet, die mit Kehlkopf- oder Zungenödem einhergingen. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, kommt es wahrscheinlich zu einer Atemwegsobstruktion, insbesondere bei jenen mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Anamnese. In solchen Fällen ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten. Diese kann aus der Verabreichung von Adrenalin und/oder dem Freihalten der Atemwege bestehen. Der Patient ist engmaschig ärztlich zu überwachen, bis die Symptome vollständig und anhaltend abgeklungen sind.

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

Für Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese, das nicht im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie stand, kann während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer ein erhöhtes Risiko für Angioödem bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die Thiazide erhalten, können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (mit oder ohne Anamnese einer Allergie oder Bronchialasthma). Von Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter Thiazid-Therapie berichtet.

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

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Das Risiko für das Auftreten von Angioödem kann bei Patienten, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern und einem Gewebe-Plasminogenaktivator behandelt werden, ebenfalls erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Desensibilisierung

Bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer Desensibilisierungsbehandlung erhielten (z. B. gegen Insektengift), kam es zu anaphylaktoiden Reaktionen. Bei denselben Patienten wurden diese Reaktionen vermieden, wenn die ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurden, sie traten jedoch bei unbeabsichtigter ACE-Hemmer-Einnahme wieder auf.

Neutropenie/Agranulozytose

Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere erschwerende Faktoren tritt eine Neutropenie selten auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Lisinopril sollte mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Gefäßkollagenosen, Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder Patienten, die mit Allopurinol oder Procainamid behandelt werden, oder bei einer Kombination dieser Risikofaktoren, insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung. Bei einigen dieser Patienten kam es zu schweren Infektionen, die in einzelnen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wird Lisinopril bei diesen Patienten angewendet, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes, und die Patienten sind dazu anzuhalten, jedes Anzeichen einer Infektion zu berichten.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

Ethnische Zugehörigkeit

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

Wie andere ACE-Hemmer kann Lisinopril den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger wirksam senken als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe, was möglicherweise auf eine höhere Prävalenz eines niedrigen *Reninstatus* bei farbigen Hypertonikern zurückzuführen ist.

Husten

Unter der Anwendung von ACE-Hemmern wurde Husten berichtet. Charakteristischerweise ist dieser Husten unproduktiv und anhaltend und geht nach Absetzen der Therapie wieder zurück. Ein durch ACE-Hemmer verursachter Husten ist bei der Differentialdiagnose des Hustens zu berücksichtigen.

Lithium

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit Lithium wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) (Basalzellkarzinom [BCC] und Plattenepithelkarzinom [SCC]) mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) 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 (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom führen kann.

Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die erste Behandlungsmaßnahme besteht darin, die Einnahme des Arzneimittels so schnell wie möglich abzubrechen. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelblockglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte *Lisinopril comp. AbZ Tabletten* 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.

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).

Dopingtest

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

Sonstiger Bestandteil

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serumlithiumkonzentration und der Lithiumtoxizität berichtet. Diuretika und ACE-Hemmer vermindern die renale Clearance von Lithium, so dass ein hohes Risiko einer Lithiumtoxizität besteht. Die Kombination aus Lisinopril und Hydrochlorothiazid mit Lithium wird daher nicht empfohlen. Falls sich die Kombination als notwendig herausstellt, sollte eine sorgfältige Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe und andere Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel erhöhen könnten

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

Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziden und Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und Gicht-artiger Komplikationen erhöhen.

Heparin

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

Torsade de pointes induzierende Arzneimittel

Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Torsade de pointes-induzierenden Arzneimitteln, wie z. B. einige Antiarrhythmika und einige Antipsychotika, sollte eine gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht erfolgen.

Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika, Barbiturate, Alkohol

Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln für die Anästhesie, trizyklischen Antidepressiva oder Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziden mit Alkohol, Barbituraten oder Anästhetika kann möglicherweise die Verstärkung einer Hypotonie bewirken.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure

Die langfristige Gabe von NSAR (einschließlich selektiver COX-2-Hemmer) kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen. NSAR und ACE-Hemmer können eine additive Wirkung auf die Verschlechterung der Nierenfunktion haben. Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel. In seltenen Fällen kann ein akutes Nierenversagen auftreten, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, wie z. B. bei älteren oder dehydrierten Patienten.

Gold

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern vermindern.

Adrenerge Amine

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

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid verstärken. Die gleichzeitige Anwendung mit Glyceryltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

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

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

Die Kombination von Lisinopril/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln, die Aliskiren enthalten, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patientengruppen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Antidiabetika

Epidemiologische Studien lassen darauf schließen, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika) eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie verursachen kann. Dieses Phänomen schien mit größerer Wahrscheinlichkeit in den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufzutreten.

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

Andere kaliuretische Arzneimittel, Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Kortikosteroide, Corticotropin (ACTH), Salicylsäurederivate oder stimulierende Laxanzien

Hydrochlorothiazid kann Störungen des Elektrolythaushalts, insbesondere eine Hypokaliämie, verstärken.

Kalziumsalze/Vitamin D

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiazid-Diuretika kann es infolge einer verminderten Ausscheidung zu erhöhten Serum-Kalzium-Spiegeln kommen. Falls eine zusätzliche Einnahme von Kalziumpräparaten oder Vitamin D erforderlich ist, sollte der Serumkalziumspiegel regelmäßig kontrolliert werden und eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen.

Herzglykoside

Im Zusammenhang mit einer durch Thiazide induzierten Hypokaliämie besteht ein erhöhtes Risiko einer Digitalisoxizität für das Herz (z. B. erhöhte ventrikuläre Erregbarkeit).

Colestyramin und Colestipol

Diese Arzneimittel können die Resorption von Hydrochlorothiazid verzögern oder verringern. Deshalb sollten Sulfonamiddiuretika mindestens 1 Stunde vor oder 4 – 6 Stunden nach Anwendung dieser Arzneimittel eingenommen werden.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarinchlorid)

Die Wirkungen dieser Arzneimittel können durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Sotalol

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

Diazoxid

Der hyperglykämische Effekt von Diazoxid kann durch die gleichzeitige Anwendung mit Thiaziden erhöht werden.

Amantadin

Thiazide können das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die bei einer Behandlung mit Amantadin auftreten, erhöhen.

Allopurinol

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

Lovastatin

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

Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid

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

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

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).

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern mit mTOR (*mammalian target of rapamycin*)-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus), NEP (*neutral endopeptidase*)-Inhibitoren (z. B. Racecadotril), Vildagliptin oder einem Gewebe-Plasminogenaktivator kann sich das Risiko für das Auftreten von Angioödemem ebenfalls erhöhen (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 *Lisinopril-ratiopharm*[®] comp. Tabletten ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimesters einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt 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, Hyperkalämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe 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 kann die Anwendung von Hydrochlorothiazid im zweiten und dritten Trimester zu einer Einschränkung der fetoplazentären Durchblutung führen und fötale und neonatale Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien hervorrufen.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung von schwangerschaftsbedingtem Ödem, Hypertonus oder Präeklampsie eingesetzt werden, da das Risiko einer Abnahme des Plasmavolumens mit Minderperfusion der Plazenta besteht, ohne dass andererseits ein therapeutischer Nutzen für den Krankheitsverlauf erzielt werden kann.

Mit Ausnahme der seltenen Fälle, in denen eine andere Therapie nicht zur Verfügung steht, darf Hydrochlorothiazid nicht zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Schwangeren eingesetzt werden.

Stillzeit

ACE-Hemmer

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

Hydrochlorothiazid

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

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

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

Wie bei anderen Antihypertensiva kann *Lisinopril comp. AbZ Tabletten* die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen leicht bis mittelmäßig beeinträchtigen, insbesondere bei Behandlungsbeginn oder Änderung der Dosis, und auch in Verbindung mit Alkohol. Diese Effekte hängen jedoch von der individuellen Empfindlichkeit ab (siehe Abschnitt 4.8).

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Lisinopril und/oder Hydrochlorothiazid mit folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Husten, Schwindelgefühl, Hypotonie und Kopfschmerzen, die bei 1 - 10 % der Behandelten auftreten können. In den klinischen Studien waren die Nebenwirkungen in der Regel leichtgradig und vorübergehend und erforderten in den meisten Fällen nicht den Abbruch der Therapie.

Lisinopril

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Verringerte Hämoglobin- und Hämatokritwerte
Sehr selten	Knochenmarkdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie, Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Autoimmunerkrankungen
Nicht bekannt	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen	
Selten	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hyperkaliämie
Selten	Hyponatriämie
Sehr selten	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlafstörungen, Stimmungsveränderungen, depressive Symptome, Halluzinationen
Selten	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Synkope
Gelegentlich	Parästhesien, Vertigo, Geschmacksstörung, zerebrovaskuläres Ereignis (möglicherweise infolge eines zu starken Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten, siehe Abschnitt 4.4)
Selten	Störung des Geruchssinns

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokardinfarkt (möglicherweise infolge eines zu starken Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten, siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	orthostatische Effekte (einschl. orthostatische Hypotonie)
Gelegentlich	Raynaud-Syndrom
Nicht bekannt	Flushin
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, intestinales Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Bilirubin-Werte
Sehr selten	Hepatitis – entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Ikterus und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit/Angioödem: Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4). Ausschlag, Pruritus
Selten	Urtikaria, Alopezie, Psoriasis
Sehr selten	Diaphoresis, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutanes Pseudolymphom**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Nierenfunktionsstörungen
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, Fatigue
Untersuchungen	
Gelegentlich	Anstieg der Serumkonzentrationen von Harnstoff- und Kreatinin, Hyperkaliämie, erhöhte Leberenzymwerte

* In sehr seltenen Fällen wurde von Patienten berichtet, bei denen sich eine Hepatitis zu einem Leberversagen weiterentwickelt hat. Patienten, die unter Therapie mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid einen Ikterus oder deutlichen Anstieg der Leberenzymspiegel entwickeln, müssen das Arzneimittel absetzen und eine angemessene medizinische Betreuung erhalten.

**Selten wurde ein Komplex aus einem oder mehreren der folgenden Symptome berichtet: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA), beschleunigte Blutsenkung (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Symptome.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

Hydrochlorothiazid

Sehr selten

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
--	--

Häufigkeiten nicht bekannt

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sialadenitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarkdepression
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hyperglykämie, Glucosurie, Hyperurikämie, Elektrolytstörungen (einschließlich Hyponatriämie, Hypokaliämie, hypochlorämische Alkalose und Hypomagnesiämie), erhöhte Cholesterin- und Triglyzerid-Werte, Gicht
Psychiatrische Erkrankungen	Unruhe, Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Appetitverlust, Parästhesien, Benommenheit
Augenerkrankungen	Gelbsehen, vorübergehendes verschwommenes Sehen, Aderhauterguss, akute Myopie, akutes Winkelblockglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo
Herzerkrankungen	Orthostatische Hypotonie
Gefäßerkrankungen	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magenreizung, Diarrhoe, Verstopfung, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelbsucht (intrahepatische cholestatische Gelbsucht)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Photosensibilität, Exanthem, kutaner Lupus erythematodes, systemischer Lupus erythematodes, einem kutanen Lupus erythematodes ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörung, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen	Fieber, Schwäche

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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 liegen nur begrenzte Daten vor. Zu den mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern einhergehenden Symptomen können Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienz, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten gehören.

Die empfohlene Therapie einer Überdosierung ist die intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden. Falls verfügbar, kann die Infusion von Angiotensin II und/oder Katecholaminen erwogen werden. Liegt die Einnahme erst kurze Zeit zurück, sind Maßnahmen zur Elimination von Lisinopril zu treffen (z. B. Einleiten von Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat). Lisinopril lässt sich aus dem allgemeinen Kreislauf durch Hämodialyse entfernen (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapieresistenter Bradykardie ist eine Schrittmachertherapie indiziert. Vitalparameter sowie die Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind häufig zu kontrollieren.

Weitere Symptome einer Überdosierung mit Hydrochlorothiazid sind eine erhöhte Diurese, Bewusstseinstörung (einschließlich Koma), Krampfanfälle, Paresen, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen.

Bradykardien oder ausgeprägte vagale Reaktionen können durch Gabe von Atropin behoben werden.

Wenn zusätzlich Digitalis angewendet wurde, kann die Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verschlimmern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Tabletten mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist eine fixe Dosis-Kombination von Lisinopril, einem ACE-Hemmer, und Hydrochlorothiazid, einem Thiaziddiuretikum und hat sowohl antihypertensive als auch diuretische Wirkungen. Lisinopril und Hydrochlorothiazid werden allein und kombiniert zur Hochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider Komponenten sind etwa additiv. Lisinopril kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

Wirkmechanismus

Lisinopril ist ein Peptidyl-di-peptidasehemmer. Es hemmt das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), das die Umwandlung von Angiotensin I zu dem vasokonstriktorisch wirkenden Peptid Angiotensin II katalysiert. Angiotensin II stimuliert außerdem die Aldosteronsekretion durch die Nebennierenrinde. Eine Hemmung des ACE führt zu verminderten Konzentrationen des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, was eine geringere vasokonstriktorische Aktivität und eine verringerte Aldosteronsekretion zur Folge hat. Letztere kann zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasmapreninaktivität.

Der blutdrucksenkende Effekt von Lisinopril soll primär auf der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beruhen; allerdings wirkt Lisinopril auch antihypertensiv bei Patienten mit Bluthochdruck bei niedrigem Renin-Plasmalevel.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodilatatorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems).

Es ist möglich, dass dieser Mechanismus bei den therapeutischen Wirkungen von Lisinopril eine Rolle spielt und teilweise für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

Lisinopril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt. Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Lisinopril eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstands. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss und glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe von Lisinopril, die maximale Wirkung wurde in der Regel nach ca. 6 bis 8 Stunden erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Lisinopriildosis war in der Regel nach 3 bis 4 Wochen ersichtlich. Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während der Langzeittherapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Lisinopril führt nicht zu einem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

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

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

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

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

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

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

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazid mit diuretischer und antihypertensiver Wirkung. Thiazid-Diuretika wirken durch Hemmung der Reabsorption von Natrium in den frühdistalen Nierentubuli. Es erhöht die Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin und in geringerem Maße die Ausscheidung von Kalium und Magnesium, wodurch die Harnausscheidung vergrößert und eine antihypertensive Wirkung erzielt wird. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Bicarbonatausscheidung, und die Chloridausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Azidose entwickeln.

Hydrochlorothiazid wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.

Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert. Thiazide beeinflussen im Allgemeinen nicht den Blutdruck normotensiver Patienten.

Wenn zusätzlich andere blutdrucksenkende Arzneimittel angewendet werden, kann eine additive Blutdrucksenkung auftreten.

Die Zeit bis zum Einsetzen der diuretischen Wirkung beträgt etwa 2 Stunden. Die diuretische Wirkung erreicht ihr Maximum nach 4 Stunden und hält über 6 bis 12 Stunden an. Die antihypertensive Wirkung tritt erst nach 3 bis 4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten. Oberhalb einer bestimmten Dosis erreichen Thiazid-Diuretika hinsichtlich der therapeutischen Wirkung ein Plateau, während sich die Nebenwirkungen vervielfachen. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, ist daher eine Steigerung der Dosis über die empfohlene Dosis hinaus nicht sinnvoll und führt oft zu einer Zunahme der Nebenwirkungen.

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

Das Kombinationspräparat ist bioäquivalent zur getrennten Anwendung der einzelnen Wirkstoffe.

Lisinopril

Lisinopril ist ein oral wirksamer nicht-sulphydrylhaltiger ACE-Hemmer.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

Resorption

Nach oraler Verabreichung von Lisinopril werden maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von etwa 7 Stunden erreicht. Bei Patienten mit Myokardinfarkt bestand allerdings ein Trend zu einer geringen Verzögerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen. Auf Basis der Wiederfindung im Urin beträgt die mittlere Resorptionsrate ca. 25 % mit einer Schwankungsbreite zwischen den Patienten von 6-60 % über den untersuchten Dosisbereich (5-80 mg). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist die absolute Bioverfügbarkeit um etwa 16 % vermindert. Die Resorption von Lisinopril wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Verteilung

Lisinopril scheint außer an das zirkulierende Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) nicht an andere Plasmaproteine gebunden zu sein. Studien an Ratten weisen darauf hin, dass Lisinopril die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Ausmaß passiert.

Elimination

Lisinopril wird nicht metabolisiert und unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei Mehrfachdosierung hat Lisinopril eine effektive Kumulationshalbwertszeit von 12,6 Stunden. Die Clearance von Lisinopril beträgt bei gesunden Probanden etwa 50 ml/min. Abnehmende Serumkonzentrationen zeigen eine verlängerte terminale Phase, die aber nicht zur Kumulation des Wirkstoffs führt. Diese terminale Phase ist wahrscheinlich Ausdruck der gesättigten Bindung an ACE und verhält sich nicht proportional zur Dosis.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die eingeschränkte Leberfunktion bei Zirrhosepatienten führte zu einer Abnahme der Resorption von Lisinopril (etwa 30 % bei Bestimmung durch die Wiederfindung im Urin), aber infolge einer verminderten Clearance zu einer Zunahme der Exposition (um etwa 50 %) im Vergleich zu gesunden Probanden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird die Elimination von Lisinopril, das über die Nieren ausgeschieden wird, vermindert, aber diese Verminderung wird nur klinisch bedeutsam, wenn die glomeruläre Filtrationsrate weniger als 30 ml/min beträgt. Bei leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) war die mittlere AUC nur um 13 % vergrößert, während bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 5-30 ml/min) eine 4,5fache Zunahme der mittleren AUC beobachtet wurde.

Lisinopril kann durch Dialyse entfernt werden. Während einer 4-stündigen Hämodialyse nahmen die Plasmakonzentrationen von Lisinopril bei einer Dialyse-Clearance zwischen 40 und 55 ml/min im Durchschnitt um 60 % ab.

Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz haben im Vergleich zu gesunden Probanden eine größere Lisinopril-Exposition (eine Zunahme der AUC von durchschnittlich 125 %), aber auf Basis der Wiederfindung von Lisinopril im Urin ist die Resorption im Vergleich zu gesunden Probanden um etwa 16 % verringert.

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

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60 bis 75 % resorbiert.

Plasmaspitzenkonzentrationen von Hydrochlorothiazid von 70 ng/ml wurden 1,5 bis 4 Stunden nach oraler Gabe von 12,5 mg erreicht, von 142 ng/ml 2 bis 5 Stunden nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. und von 260 ng/ml 2 bis 4 Stunden nach 50 mg Hydrochlorothiazid p.o.

Verteilung

Hydrochlorothiazid wird zu 65 % an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (> 95 %), nach oraler Einzeldosis werden 50 bis 70 % der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 bis 8 Stunden. Bei Niereninsuffizienz treten eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der Halbwertszeit ein. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltraten (< 10 ml/min GFR) konnten nur noch 10 % der verabfolgten Dosis im Urin nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen weisen auf kompensatorische extrarenale Eliminationswege hin (Galle).

Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid, Untersuchungen zur Kinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

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

Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt nach oraler Gabe ca. 70 %. Die gemeinsame Verabreichung multipler Dosen von Lisinopril und Hydrochlorothiazid beeinflusst ihre Bioverfügbarkeit gering oder gar nicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Für die Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer als Klasse wurde nachgewiesen, dass sie unerwünschte Wirkungen auf die späte fötale Entwicklung ausüben, die zum Tod des Fötus sowie zu kongenitalen Defekten führen können, die insbesondere den Schädel betreffen. Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsverzögerung sowie offener Ductus arteriosus Botalli wurden ebenfalls berichtet. Diese Entwicklungsanomalien werden teilweise auf eine direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fötale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf eine Ischämie zurückgeführt, die aus der mütterlichen Hypotonie sowie der verminderten fetoplazentaren Durchblutung und Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Fötus resultiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten

Mannitol, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Vorverkleisterte Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Eisenoxidhydrat · H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172).

Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister

Packung mit 30 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Lisinopril comp. AbZ Tabletten



8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten
57960.00.00

Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten
57960.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Januar 2004
Datum der Verlängerung der Zulassung: 18. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

• *Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten*

Für *Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten* wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 28 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt.

Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette *Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	42,8 ± 16,9	42,2 ± 17,3
t_{\max} [h]	7,82 ± 1,36	7,82 ± 1,02
$AUC_{0-\infty}$ [h x ng/ml]	715 ± 239	723 ± 277

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

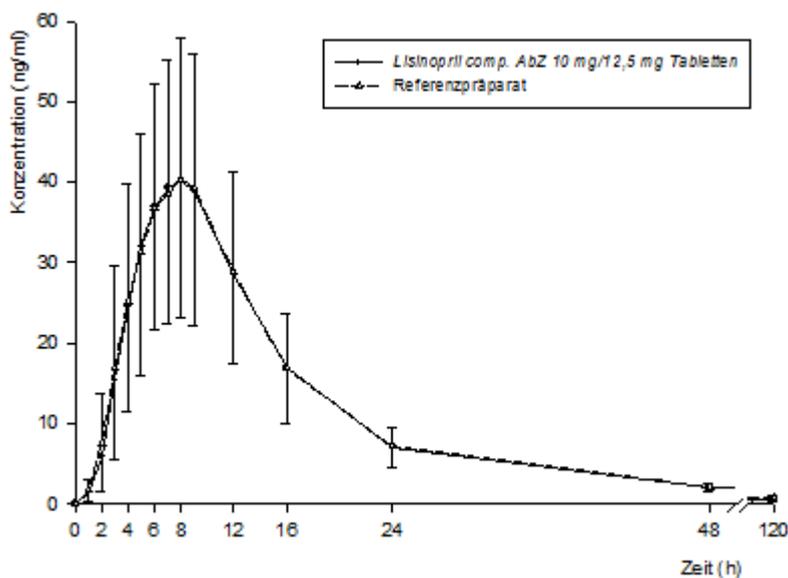


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette *Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

Pharmakokinetische Parameter von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe von 1 Tablette *Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	84,4 ± 18,4	86,5 ± 17,9
t_{\max} [h]	2,45 ± 0,53	2,02 ± 0,76
$AUC_{0-\infty}$ [h x ng/ml]	579 ± 112	583 ± 93,6

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

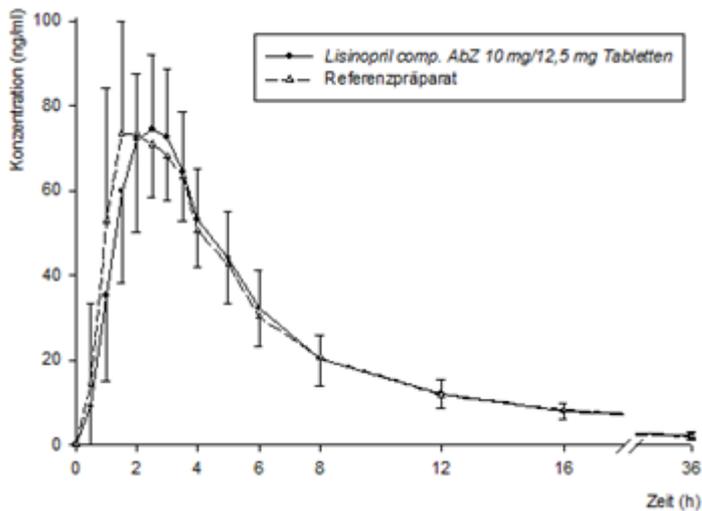


Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette

Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Lisinopril 98,9 % und für Hydrochlorothiazid 99,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu Acercomp[®] Mite.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

• *Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten*

Für *Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten* wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 26 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt.

Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette *Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	90,8 ± 45,1	96,6 ± 44,8
t_{\max} [h]	7,42 ± 0,81	7,23 ± 0,81
$AUC_{0-\infty}$ [h x ng/ml]	1364 ± 525	1476 ± 625

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

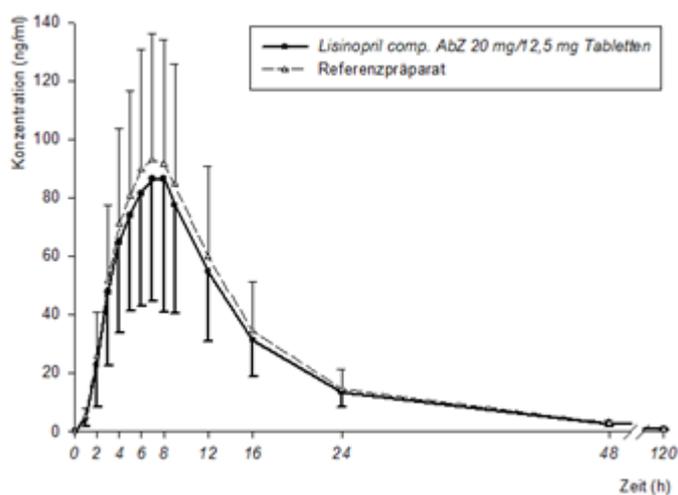


Abb. 3: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette

Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

Pharmakokinetische Parameter von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe von 1 Tablette *Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	82,9 ± 18,6	87,7 ± 17,7
t_{\max} [h]	1,98 ± 0,64	2,10 ± 0,68
$AUC_{0-\infty}$ [h x ng/ml]	590 ± 129	610 ± 117

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

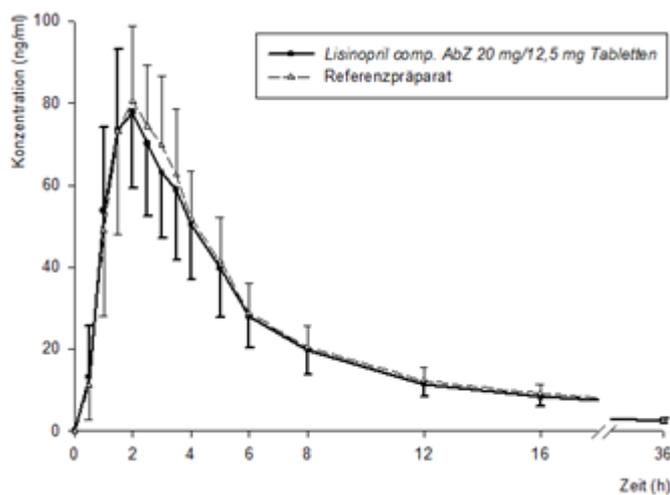


Abb. 4: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe von 1 Tablette *Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Lisinopril 92,4 % und für Hydrochlorothiazid 96,7 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.