

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

Weiß, 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.

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

Die Anwendung der fixen Kombination aus Lisinopril und Hydrochlorothiazid wird üblicherweise nach Dosistitration (Doseinstellung) 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.

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

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.

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. 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).

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 war die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lisinopril und Hydrochlorothiazid (bei gleichzeitiger Gabe) bei älteren und jüngeren Bluthochdruckpatienten identisch.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lisinopril oder andere Angiotensin Convertierende Enzyme (ACE)-Hemmer oder einen

der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamid-Derivate
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Schwere Leberinsuffizienz
- Bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Anurie
- Die gleichzeitige Anwendung von **Lisinopril comp. AbZ Tabletten** mit Aliskirenhaltigen 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für weitere Gaben. Nach der 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 Ausflusstraktoobstruktion 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 paar Wochen der Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Therapie zu überwachen.

Bei einigen Hypertonikern ohne eine offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung kam es insbesondere bei gleichzeitiger Ga-

be 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 bei Patienten nach kürzlich erfolgter 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 Low-density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat) behandelt wurden und gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhielten. Bei diesen Patienten sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder einer anderen Klasse von blutdrucksenkenden Medikamenten in Erwägung gezogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen bei 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 Angioten-

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

Erhöhungen der Cholesterin- und der Triglyceridspiegel 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, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen.

An heißen Tagen kann bei ödematösen Patienten eine Verdünnungs-Hyponatriämie 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 deutliche Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf eine versteckte Hyperparathyreose sein. Vor der Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion sollte die Behandlung mit Thiaziden abgesetzt werden.

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten wurde unter ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels beobachtet. In folgenden Fällen besteht ein Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie: Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln, oder Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die zu

einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen können (z.B. Heparin). 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/angioneurotisches Ödem

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 ausreicht.

Sehr selten wurden Todesfälle auf Grund von angioneurotischen Ödemen berichtet, die mit Kehlkopf- oder Zungenödemen einhergingen. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder 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 Luftwege 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 angioneurotischen Ödemen als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe.

Für Patienten mit einem angioneurotischen Ödem 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 angioneurotische Ödeme 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.

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 vorüberge-

hend 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.

Ethnische Zugehörigkeit

ACE-Hemmer führen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger zu angioneurotischen Ödemen 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).

Dopingtest

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

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhung der Lithium-Serum-Konzentration und Toxizität berichtet. Diuretika und ACE-Hemmer vermindern die renale Clearance von Lithium, so dass ein hohes Risiko für toxische Lithium-Wirkungen 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).

Kalium-Ergänzungspräparate, kaliumsparende Diuretika oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Der durch Thiazid-Diuretika induzierte Kaliumverlust wird normalerweise durch den kaliumsparenden Effekt von Lisinopril abgeschwächt. Die Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen kann insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Diabetes mellitus zu einer signifikanten Erhöhung des Kalium-Plasmaspiegels führen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid und eines dieser Stoffe erforderlich ist, sollte dies mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle der Serum-Kalium-Werte erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Torsade de pointes induzierende Arzneimittel

Aufgrund des Hypokaliämie-Risikos ist bei der Kombination von Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln, die Torsade de pointes hervorrufen können (z.B. bestimmte Antiarrhythmika, bestimmte Antipsychotika u.a.), besondere Vorsicht geboten.

Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika/Anästhetika

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).

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 ausüben. Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel. Selten kann es insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion, wie z.B. bei älteren oder dehydrierten Patienten, zu einem akuten Nierenversagen kommen.

Gold

Nach Injektion von Goldpräparaten (z.B. Natriumauriothiomalat) wurden nitritide Reaktionen (mit u. U. sehr schweren Symptomen wie Flush, Übelkeit, Schwindelgefühl und Hypotonie) gehäuft bei Patienten beobachtet, die unter Therapie mit ACE-Hemmern standen.

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern vermindern.

Andere Antihypertonika

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

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

Antidiabetika

Epidemiologische Studien lassen darauf schließen, dass die gleichzeitige Verabreichung 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.

Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Kortikosteroide, Corticotropin (ACTH) oder stimulierende Laxanzien

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

Kalziumsalze

Bei gleichzeitiger Gabe mit Thiazid-Diuretika kann es infolge einer verminderten Ausscheidung zu erhöhten Serum-Kalzium-Spiegeln kommen.

Herzglykoside

Ein verstärktes Auftreten der mit der thiazid-induzierten Hypokaliämie assoziierten Digitalis-toxizität ist möglich.

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.

Trimethoprim

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

Sotalol

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

Allopurinol

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

Ciclosporin

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

Lovastatin

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

Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kombinationspräparate mit Lisinopril und Hydrochlorothiazid haben leichte bis mittelstarke Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.7).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer:

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

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

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

Insbesondere für das erste Trimenon liegen zur Anwendung von Hydrochlorothiazid bei Schwangeren nur begrenzte Erfahrungen vor. Tierexperimentelle Daten sind nicht in ausreichendem Umfang vorhanden.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Aufgrund des pharmakologischen Wirkungsmechanismus kann die Anwendung von Hydrochlorothiazid im zweiten und dritten Trimenon zu einer Einschränkung der fetoplazentären Durchblutung führen und fetale und neonatale Störungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie 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.

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 bis < 1/10 |
| gelegentlich | ≥ 1/1.000 bis < 1/100 |
| selten | ≥ 1/10.000 bis < 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

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

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Autoimmunerkrankungen

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

Selten: Verwirrung

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Synkope

Gelegentlich: Parästhesien, Geschmacksstörung, zerebrovaskuläres Ereignis (möglicherweise infolge eines zu starken Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten, siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Myokardinfarkt (möglicherweise infolge eines zu starken Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten, siehe Abschnitt 4.4), Tachykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Dysregulation (einschl. orthostatische Hypotonie)

Gelegentlich: Raynaud-Syndrom

Nicht bekannt: Rötung der Haut

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- und Mediastinums

Häufig: Husten (siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Rhinitis

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen, Diarrhoe

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen

Selten: Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis, intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus

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

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Nierenfunktionsstörungen

Selten: akutes Nierenversagen, Urämie

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 von Harnstoff- und Kreatininspiegel, Hyperkaliämie, erhöhte Leberenzyme und Bilirubin-Werte

Selten: Abfall des Hämoglobinspiegels, Abfall der Hämatokritwerte

* Sehr selten wurde als Nebenwirkung das Auftreten einer Hepatitis berichtet, aus der sich ein Leberversagen entwickelte. 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, Myalgien, Arthralgie/Arthritis, Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA), beschleunigte Blutsenkung (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Symptome.

Hydrochlorothiazid (Häufigkeiten unbekannt)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sialadenitis

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 Triglycerid-Werte, Gicht

Psychiatrische Erkrankungen

Unruhe, Depression, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Appetitverlust, Parästhesien, Benommenheit

Augenerkrankungen

Gelbsehen, vorübergehendes verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Vertigo

Herzerkrankungen

Orthostatische Hypotonie

Gefäßerkrankungen

Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- und Mediastinums

Atembeschwerden (einschließlich Pneumonie und Lungenödem)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magenreizung, Diarrhoe, Verstopfung, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelbsucht (intrahepatische cholestatische Gelbsucht)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Photosensibilität, Exanthem, 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

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 gelagert werden. Falls verfügbar, kann die Infusion von Angiotensin II und/oder

Lisinopril comp. AbZ Tabletten

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 adsorbierenden Substanzen 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.

Symptome einer Überdosierung mit Hydrochlorothiazid sind zusätzlich eine verstärkte Diurese, Bewusstseinsstrübung (einschließlich Koma), Krampfanfälle, Paresen, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen. Bradykardien oder ausgeprägte Vagusreaktionen können durch Gabe von Atropin behoben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Beide Komponenten, ACE-Hemmer und Diuretikum, ergänzen sich in ihren Wirkmechanismen und bewirken einen additiven antihypertensiven Effekt.

Lisinopril ist ein Peptidyl-dipeptidasehemmer. 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 von Angiotensin II, was eine geringere vasokonstriktorische Aktivität und eine verringerte Aldosteronsekretion zur Folge hat. Letztere kann zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen.

Obwohl man davon ausgeht, dass der Mechanismus, durch den Lisinopril den Blutdruck senkt, primär in der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht, wirkt Lisinopril auch bei Patienten mit niedriger Reninausschüttung blutdrucksenkend. ACE ist identisch mit Kininase II, einem Enzym, das Bradykinin abbaut. Ob erhöhte Konzentrationen von Bradykinin, einem stark vasodilatatorisch wirkenden Peptid, bei den therapeutischen Wirkungen von Lisinopril eine Rolle spielen, muss noch geklärt werden.

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

Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

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

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum, das seine Wirkung durch Hemmung der Reabsorption von Natrium in den frühdistalen Nierentubuli entfaltet. Es erhöht die Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin und in geringerem Maße die Ausscheidung von Kalium und Magnesium, wodurch das Harnvolumen vergrößert und eine antihypertensive Wirkung erzielt wird.

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. 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Kombinationspräparat ist bioäquivalent zur getrennten Anwendung der einzelnen Wirkstoffe.

Lisinopril

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

Resorption

Nach oraler Gabe 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 Serum-Konzentrationen 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

Ältere Patienten haben im Vergleich zu jüngeren Probanden höhere Blutspiegel und höhere AUC-Werte (Zunahme von etwa 60 %).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird bei oraler Gabe relativ schnell resorbiert. Die mittlere Plasmahalbwertszeit wurde bei nüchternen Personen mit 5–15 Stunden angegeben. Hydrochlorothiazid wird rasch über die Nieren eliminiert und unverändert (> 95 %) mit dem Urin ausgeschieden.

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 fetale Entwicklung ausüben, die zum Tod des Feten 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 fetale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf eine Ischämie zurückgeführt, die aus der mütterlichen Hypotonie sowie der verminderten fetoplazentaren Durchblutung und Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Fetus 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

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

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma AbZ Pharma GmbH zur Bioverfügbarkeit von Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten und Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten

● *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 × 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

siehe Abbildung 1

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 × 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

siehe Abbildung 2

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 zum Referenzpräparat.

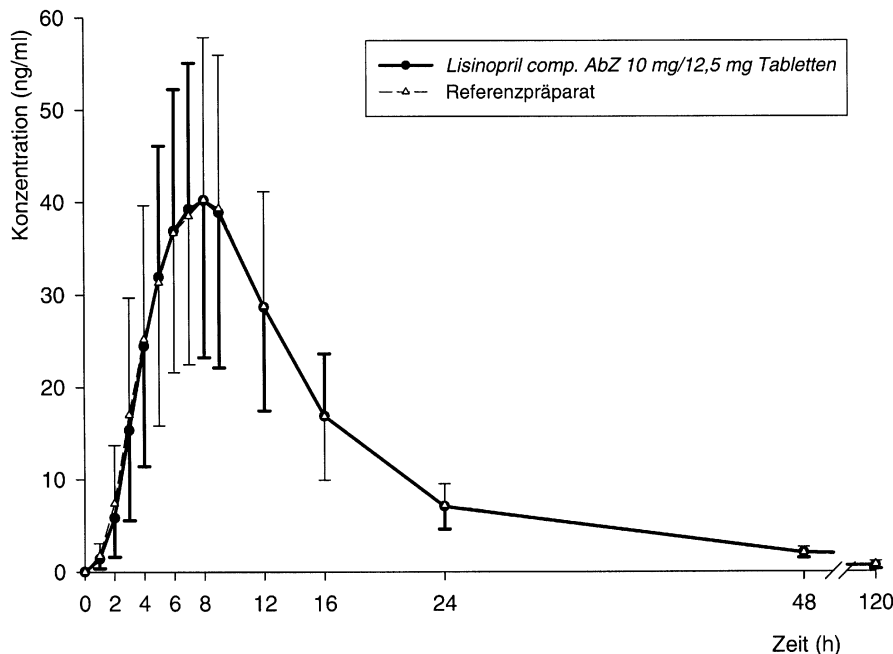


Abbildung 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von *Lisinopril* nach Einmalgabe von 1 Tablette *Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.

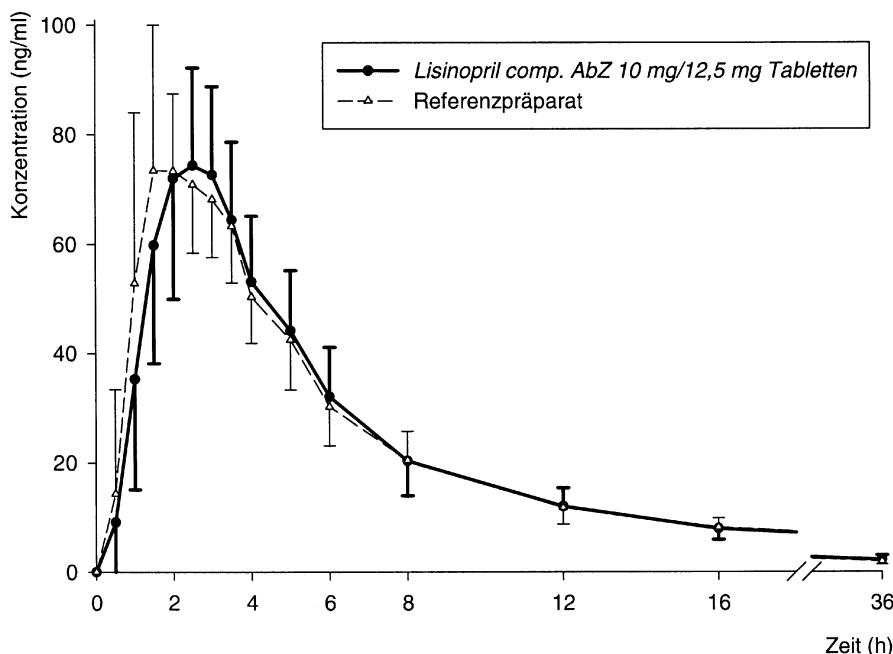


Abbildung 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von *Hydrochlorothiazid* nach Einmalgabe von 1 Tablette *Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.

**Zusätzliche Angaben der Firma AbZ Pharma GmbH zur Bioverfügbarkeit von
Lisinopril comp. AbZ 10 mg/12,5 mg Tabletten und Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg 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:

| | Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten (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 × 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

siehe Abbildung 3

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

| | Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten (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 × 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

siehe Abbildung 4

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.

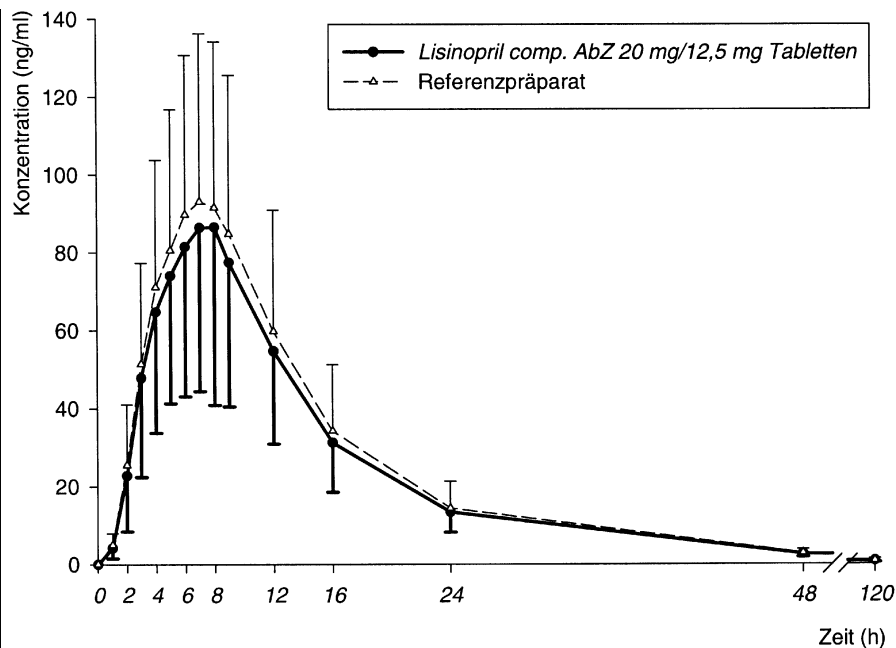


Abbildung 3: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Lisinopril** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.

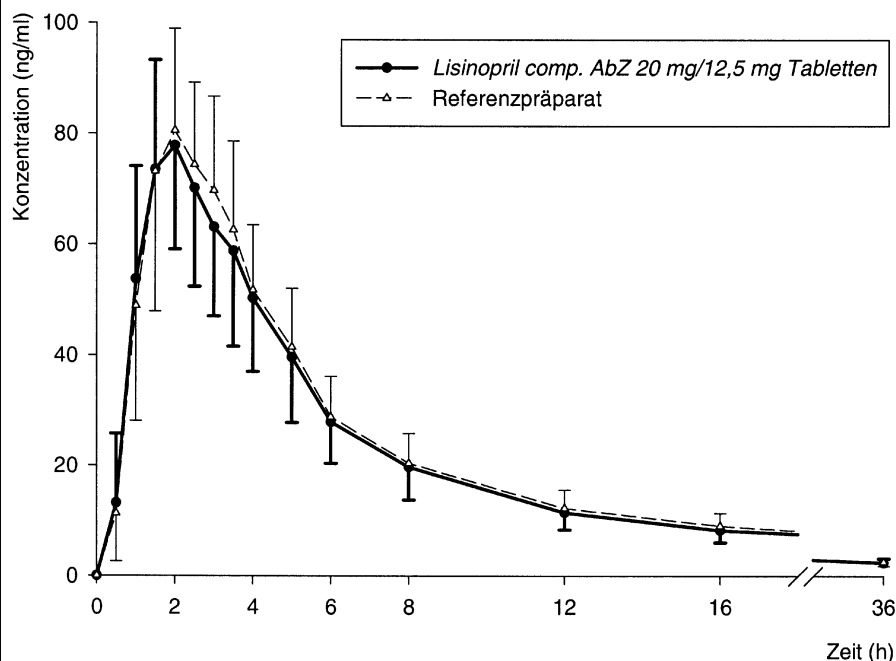


Abbildung 4: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Hydrochlorothiazid** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Lisinopril comp. AbZ 20 mg/12,5 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.