



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

LisiHEXAL® comp 10 mg/12,5 mg Tabletten
LisiHEXAL® comp 20 mg/12,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Rosafarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in 2 gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie. Die fixe Kombination LisiHEXAL comp ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Lisinopril (oder Hydrochlorothiazid) alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Die Festlegung einer angemessenen Dosierung von Lisinopril und Hydrochlorothiazid hängt vom klinischen Untersuchungsbefund des Patienten ab.

Die Gabe der fixen Kombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid wird normalerweise nach Dosistitration mit den Einzelkomponenten empfohlen. Wenn klinisch angemessen kann direkt von der Monotherapie auf die Fixkombination umgestellt werden.

Tabletten mit 10 mg/12,5 mg können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 10 mg Lisinopril alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Tabletten mit 20 mg/12,5 mg können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 20 mg Lisinopril alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Die maximale tägliche Dosierung von 40 mg Lisinopril und 25 mg Hydrochloro-

thiazid sollte nicht überschritten werden. Wie alle Arzneimittel, die 1-mal täglich eingenommen werden, sollten die Tabletten jeden Tag etwa um die gleiche Zeit eingenommen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Kombination aus Lisinopril und Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min sollte sie nur nach Dosistitration mit den Einzelkomponenten gegeben werden. Die empfohlene Anfangsdosis für Lisinopril als Monotherapie beträgt bei diesen Patienten 5-10 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die mit Diuretika behandelt werden

Nach der 1. Einnahme von LisiHEXAL comp kann eine symptomatische Hypotonie auftreten, insbesondere bei Patienten mit Flüssigkeits- und/oder Salzverlust, der durch die Diuretika-Therapie verursacht wurde. Eine diuretische Therapie sollte 2-3 Tage vor Therapiebeginn mit LisiHEXAL comp abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung mit Lisinopril allein in einer Dosierung von 5 mg begonnen werden. Die Nierenfunktion und der Serumkalium-Spiegel sollten überwacht werden. Die nachfolgende Dosierung von Lisinopril sollte je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Falls nötig, kann die Diuretika-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Lisinopril und Hydrochlorothiazid bei Kindern ist nicht bewiesen.

Ältere Patienten

Klinische Studien mit der Kombination aus Lisinopril und Hydrochlorothiazid zeigten, dass kein Zusammenhang zwischen Alter und Änderungen in der Wirksamkeit und Verträglichkeit besteht. Siehe auch Abschnitt oben „Eingeschränkte Nierenfunktion“.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen anderen Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer oder andere Sulfonamid-ähnliche Arzneimittel oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angioödem in der Vorgeschichte, das mit vorausgegangener Behandlung mit

einem ACE-Hemmer in Zusammenhang stand

- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- schwere Leberfunktionsstörung
- Die gleichzeitige Anwendung von LisiHEXAL comp 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 LisiHEXAL comp darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Symptomatische Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie tritt bei Patienten mit unkompliziertem Bluthochdruck selten auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine symptomatische Hypotonie bei einem Bluthochdruck-Patienten auftritt, ist größer, wenn das Blutvolumen verringert ist, z. B. durch Diuretika-Therapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen, oder wenn der Patient unter schwerer reninabhängiger Hypertonie leidet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei diesen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Zeitabständen erfolgen. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie sollte der Therapiebeginn und die Dosisanpassung unter engmaschiger medizinischer Überwachung erfolgen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung geboten, da ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Herzinfarkt oder zu einem zerebrovaskulären Ereignis führen kann.

Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung erhalten. Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt keine Kontraindikation für weitere Dosen dar. Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie mit verringerter Dosis fortgesetzt werden oder eine der beiden Komponenten kann entsprechend alleine angewendet werden.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz, die einen normalen oder niedrigen



Blutdruck haben, kann eine zusätzliche systemische Blutdrucksenkung unter Lisinopril auftreten. Dies ist eine erwartete Wirkung und normalerweise kein Grund, die Behandlung abzubrechen. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen von LisiHEXAL comp erforderlich sein.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer sollte LisiHEXAL comp bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder linksventrikulärer Ausflussbehinderung wie Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

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

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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine Hypotonie nach Einleitung der Therapie mit einem ACE-Hemmer zur weiteren Einschränkung der Nierenfunktion führen. In diesem Zusammenhang wurde auch über ein - meist reversibles - akutes Nierenversagen berichtet.

Bei einigen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder bei einer Nierenarterienstenose bei Einzelniere, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, wurde ein normalerweise nach Beendigung der Therapie reversibler Anstieg des Harnstoffgehaltes im Blut und des Serumkreatinins beobachtet. Dies tritt vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf. Wenn zusätzlich eine renovaskuläre Hypertonie besteht, ist das Risiko, eine schwere Hypotonie und eine Niereninsuffizienz zu entwickeln, erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit einer niedrigen Dosis und sorgfältiger Dosistitration begonnen werden. Da die Diuretika-Therapie ein zusätzlicher Faktor zum oben Genannten sein kann, sollte die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Behandlung mit LisiHEXAL comp überwacht werden.

Bei einigen hypertensiven Patienten, die keine offensichtliche vorbestehende Nie-

renerkrankung hatten, zeigten sich in der Regel geringfügige und vorübergehende Anstiege des Harnstoffgehaltes im Blut und des Serumkreatinins, wenn Lisinopril gleichzeitig mit einem Diuretikum angewendet wurde. Normalerweise tritt dies eher bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz auf. Eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen des Diuretikums und/oder von Lisinopril können erforderlich sein.

Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden

Falls möglich, sollte die Diuretika-Therapie 2-3 Tage vor Beginn der Therapie mit LisiHEXAL comp beendet werden. Bei Patienten, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Lisinopril allein mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden.

Nierentransplantation

Da keine Erfahrungen mit Lisinopril bei Patienten mit kürzlich zurückliegender Nierentransplantation vorliegen, sollte die Anwendung der Kombination bei diesen Patienten nicht erfolgen.

Anaphylaktische Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer LDL-Lipoprotein-Apherese

In seltenen Fällen sind bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie während einer LDL-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen aufgetreten. Diese Reaktionen konnten durch eine zeitweilige Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

Lebererkrankung

Thiazide sollten bei Patienten mit verminderter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da kleine Verschiebungen im Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht ein Leberkoma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3). Selten wurden

ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischer Gelbsucht oder Hepatitis beginnt und zu einer fulminanten Lebernekrose fortschreitet und (manchmal) zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht geklärt. Patienten, die LisiHEXAL comp einnehmen und Gelbsucht oder einen erheblichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, sollten LisiHEXAL comp absetzen und entsprechend medizinisch behandelt werden.

Operationen/Narkose

Bei Patienten, die sich größeren Operationen unterziehen müssen oder während der Anästhesie mit Stoffen, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Lisinopril die Bildung von Angiotensin II infolge der kompensatorischen Reninausschüttung blockieren. Falls es möglicherweise aufgrund dieses Mechanismus zu einem Blutdruckabfall kommt, kann dies durch Volumenersatz korrigiert werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Die Blutzuckerspiegel sollten bei Diabetes-Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, während des 1. Monats der Behandlung mit einem ACE-Hemmer engmaschig überwacht werden. Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucose-Toleranz vermindern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein.

Eine Erhöhung der Cholesterin- und Triglycerid-Spiegel kann mit der diuretischen Behandlung mit Thiaziden in Zusammenhang stehen.

Die Behandlung mit Thiaziden kann bei bestimmten Patienten zu Hyperurikämie und/oder Gicht führen. Lisinopril kann jedoch die Ausscheidung von Harnsäure erhöhen und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Störungen im Elektrolythaushalt

Wie bei allen Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Zeitintervallen durchgeführt werden.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können zu Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) führen. Warnzeichen einer Störung im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe,



Muskelermüdung, niedriger Blutdruck, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen. Bei heißem Wetter kann bei ödematösen Patienten auch eine Verdünnungshyponatriämie auftreten. Ein auftretendes Chlorid-Defizit ist in der Regel mild und bedarf keiner Behandlung. Thiazide erhöhen die Urinausscheidung von Magnesium, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Die Kalziumausscheidung mit dem Urin kann durch Thiazide beeinträchtigt werden, sodass ein intermittierender und leichter Anstieg des Serumkalziumwertes möglich ist. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann von einem maskierten Hyperparathyreoidismus zeugen. Vor der Durchführung von Nebenschilddrüsen-Funktionstests sollten die Thiazide abgesetzt werden.

Hyperkaliämie

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 und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, 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).

Patienten mit Diabetes mellitus

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers im 1. Behandlungsmonat mit einem ACE-Hemmer durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Lisinopril behandelt wurden, wurde gelegentlich über Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Dies kann jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen sollte Lisinopril sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung und Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor Entlassung der Patienten zu gewährleisten. Auch bei Patienten, bei denen

ohne gleichzeitige Atemnot nur die Zunge angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

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

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

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

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

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Bei Patienten mit oder ohne Allergie- oder Bronchialasthma-Vorgeschichte können unter Thiazid-Therapie Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Eine Verschlim-

merung oder ein Auftreten eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter Thiazid-Therapie beobachtet.

Desensibilisierung

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

Neutropenie/Agranulozytose

Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, ist über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet worden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere Komplikationen tritt selten eine Neutropenie auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Lisinopril sollte mit ausgesprochener Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen einer oder mehrere der nachfolgenden Faktoren zutreffen: Patienten mit Gefäßkollagenosen, Patienten unter Immunsuppressionstherapie oder Patienten, die mit Allopurinol oder Procainamid behandelt werden. Dies gilt insbesondere, wenn eine Nierenfunktionsstörung besteht. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die in einigen Fällen auf eine intensive Antibiotika-Therapie nicht ansprachen. Wenn Lisinopril bei diesen Patienten angewendet wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes. Die Patienten sollten angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

Ethnische Unterschiede

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

Husten

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist dieser Husten nicht produktiv, anhaltend und klingt nach dem Absetzen der Therapie ab. Beim Auftreten von Husten sollte im Rahmen der Differenzialdiagnose an einen ACE-Hemmer-induzierten Husten gedacht werden.



Lithium-Salze

Eine Kombination von ACE-Hemmern und Lithium-Salzen wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Doping

Die Anwendung des in diesem Arzneimittel enthaltenen Hydrochlorothiazids kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Lisihexal comp zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

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).

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.

Akute Kurzsichtigkeit und Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die in akuter transienter Kurzsichtigkeit und akutem Engwinkelglaukom resultiert. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen können typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Seh-

verlust führen. Als Erstmaßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei länger anhaltendem erhöhtem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin in der Krankengeschichte ein.

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).

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

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

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

Lithium-Salze

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium-Salzen und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serumlithium-Konzentration und der Lithium-Toxizität berichtet. Diuretika und ACE-Hemmer vermindern die renale Clearance von Lithium. Die gleichzeitige Anwendung führt daher zu einem hohen Risiko einer Lithium-Vergiftung. Die Kombination von Lisihexal comp und Lithium-Salzen wird daher nicht empfohlen. Wird die Kombination dennoch als notwendig erachtet, sollten die Serumlithium-Werte sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumergänzungsmittel, kaliumsparende Diuretika und kaliumhaltige Salzersatzstoffe

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 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.

Torsade de pointes-induzierende Stoffe

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

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika

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

Nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure

Die chronische Anwendung von NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-



Inhibitoren) kann die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren. NSAR und ACE-Hemmer können eine additive Wirkung auf die Verschlechterung der Nierenfunktion haben. Diese Wirkungen sind normalerweise reversibel. In seltenen Fällen kann ein akutes Nierenversagen auftreten, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wie z. B. bei älteren oder dehydrierten Patienten.

Goldverbindungen

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern vermindern.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren

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

Andere blutdrucksenkende Stoffe

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Lisihexal comp erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter erniedrigen.

Antidiabetika

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

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

Kalziumsalze

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiazid-Diuretika kann es aufgrund von verminderter Ausscheidung zu erhöhten Serumkalzium-Spiegeln kommen.

Herzwirksame Glykoside

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

Colestyramin und Colestipol

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol kann die Resorption von Hydrochlorothiazid verzögern oder vermindern. Daher sollten Sulfonamid-Diuretika mindestens 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach der Einnahme dieser Arzneimittel eingenommen werden.

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin-Chlorid)

Die Wirkung dieser Arzneimittel kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Sotalol

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

Allopurinol

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

Ciclosporin

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Ciclosporin erhöht das Risiko einer Nierenschädigung und einer Hyperkaliämie. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

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

Lovastatin

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

Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

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

ACE-Hemmer

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). 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 auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen. Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte



Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

ACE-Hemmer

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Lisihexal comp in der Stillzeit vorliegen, wird Lisihexal comp 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 Lisihexal comp während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Lisihexal comp während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgend beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Lisinopril und/oder Hydrochlorothiazid beobachtet und berichtet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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, Benommenheit, Hypotonie und Kopfschmerzen. Diese können bei 1-10 % der behandelten Patienten auftreten. In klinischen Studien waren Nebenwirkungen üblicherweise mild ausgeprägt und vorübergehend und erforderten in den meisten Fällen keinen Therapieabbruch.

Nebenwirkungen siehe Tabellen auf Seite 7 und 8.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung. Symptome, die mit der Überdosierung eines ACE-Hemmers in Zusammenhang gebracht werden, können Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Benommenheit, Ängstlichkeit und Husten sein.

Die empfohlene Maßnahme bei Überdosierung ist eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung. Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden. Falls verfügbar, kann ebenfalls eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen in Erwägung gezogen werden. Wenn die Einnahme noch nicht lange zurückliegt, müssen Maßnahmen ergriffen werden, die darauf abzielen, Lisinopril aus dem Körper zu eliminieren (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat). Lisinopril kann durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapieresistenter Bradykardie ist ein Herzschrittmacher indiziert. Vitalfunktionen, Serumelektrolyte und die Kreatinin-Konzentrationen sollten häufig kontrolliert werden.

Weitere Symptome einer Überdosierung von Hydrochlorothiazid sind eine erhöhte

Diurese, Bewusstseinsbeeinträchtigung (einschließlich Koma), Krämpfe, Paresen, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen. Bei Bradykardie oder erheblichen vagalen Reaktionen sollte eine Behandlung mit Atropin erfolgen. Wenn zusätzlich Digitalis angewendet wurde, kann die Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verschlimmern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretikum
ATC-Code: C09BA03

Wirkungsmechanismus

Beide Bestandteile, der ACE-Hemmer und das Diuretikum, ergänzen sich in ihren Wirkungsmechanismen und üben einen additiven antihypertensiven Effekt aus. Angiotensin-Converting-Enzym katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II, das einen starken vaso-konstriktorischen Effekt besitzt und die Aldosteronsekretion stimuliert. Die antihypertensive Wirkung von Lisinopril beruht im Wesentlichen auf der Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von Angiotensin II und Aldosteron. Lisinopril übt einen antihypertensiven Effekt selbst bei Hypertonikern mit niedrigen Renin-Werten aus. ACE ist identisch mit Kininase II, einem Enzym, das Bradykinin abbaut. Es bleibt unklar, ob erhöhte Spiegel von Bradykinin (ein hochwirksamer Vasodilatator) für die therapeutische Wirkung von Lisinopril von Bedeutung sind.

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



Nebenwirkungen von Lisinopril

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten Sehr selten	verringerte Hämoglobin- und Hämatokritwerte Knochenmarkdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen
Endokrine Erkrankungen	
Selten	Syndrom der inadäquaten ADH (antidiuretisches Hormon)-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen	
Häufig Gelegentlich Selten Nicht bekannt	Benommenheit, Kopfschmerzen, Synkope Parästhesien, Vertigo, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen psychische Verwirrung depressive Symptome
Herz- und Gefäßerkrankungen	
Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	orthostatische Effekte (einschließlich orthostatischer Hypotonie) Myokardinfarkt oder Schlaganfall, möglicherweise aufgrund eines übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Raynaud-Syndrom Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig Gelegentlich Sehr selten	Husten (siehe Abschnitt 4.4) Rhinitis Bronchospasmus, Sinusitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten	Diarrhö, Erbrechen Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen Mundtrockenheit Pankreatitis, intestinales Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich Sehr selten	erhöhte Leberenzym- und Bilirubin-Werte Hepatitis - entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Ikterus und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich Selten Sehr selten	Hautausschlag, Pruritus Überempfindlichkeit/Angioödem: Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis, Diaphoresis, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutanes Pseudolymphom**
Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege	
Häufig Selten Sehr selten	Nierenfunktionsstörungen Urämie, akutes Nierenversagen Oligurie/Anurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich Selten	Impotenz Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Asthenie, Erschöpfung
Untersuchungen	
Gelegentlich Selten	Anstieg der Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin, Hyperkaliämie Hyponatriämie

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

** Es wurde von einem Symptomenkomplex berichtet, der eines oder mehrere der folgenden Symptome beinhalten kann: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Gelenkschmerzen/Arthritis; positive antinukleäre Antikörper (ANA), erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Erscheinungsformen können auftreten.



Nebenwirkungen von Hydrochlorothiazid (Häufigkeiten unbekannt)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sialadenitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarkdepression
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hyperglykämie, Glukosurie, 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, akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom
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 Pneumonie und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magenreizung, Diarrhö, Obstipation, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelbsucht (intrahepatische cholestatische Gelbsucht)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Photosensibilität, Hautausschlag, 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 ableitenden Harnwege	Nierenfunktionsstörung, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schwäche

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

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 Ereignis-

se (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum und Antihypertonikum, welches die Plasminogenaktivität erhöht. Hydrochlorothiazid vermindert die renale Rückresorption von Elektrolyten im distalen Nierentubulus und erhöht die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bikarbonat und Wasser. Die Kalziumausscheidung kann reduziert sein.

Gleichzeitige Gabe von Lisinopril und Hydrochlorothiazid führt zu einer größeren Senkung des Blutdrucks als die Monotherapie.

Lisinopril verringert normalerweise den Kaliumverlust, der mit Hydrochlorothiazid verbunden ist.

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 $\geq 50,000$ 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

Die Kombinationstablette ist bioäquivalent mit der separaten Anwendung jedes einzelnen Wirkstoffs.

Resorption

Lisinopril

Ungefähr 25 % mit Schwankungen zwischen den Patienten (6-60 %) bei allen untersuchten Dosierungen (5-80 mg). Die Resorption von Lisinopril wird nicht durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst. Maximale Serumkonzentrationen werden nach 6-8 Stunden erreicht. Der Effekt auf den Blutdruck wird nach 1-2 Stunden beobachtet. Der Effekt erreicht nach 6 Stunden sein Maximum und hält ungefähr 24 Stunden an.

Hydrochlorothiazid

Der diuretische Effekt zeigt sich innerhalb von 2 Stunden. Der maximale Effekt wird nach 4 Stunden erreicht. Klinisch relevante diuretische Effekte halten für 6-12 Stunden an.

Verteilung

Proteinbindung

Lisinopril wird nicht an Plasmaproteine außer ACE gebunden. Ein verringertes Verteilungsvolumen bei älteren Patienten kann zu höheren Plasmakonzentrationen als bei jüngeren Patienten führen.

Biotransformation/Elimination

Beide Wirkstoffe werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Ungefähr 60 % des oral verabreichten Hydrochlorothiazids wird innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

Halbwertszeit

Lisinopril

unter Mehrfachgabe 12 Stunden

Hydrochlorothiazid

5,5-15 Stunden

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die anhand konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität erhobenen präklinischen Daten haben keine besondere Gefährdung des Menschen aufgezeigt. Für die Gruppe der ACE-Hemmer wurde in Tieruntersuchungen gezeigt, dass sie unerwünschte Wirkungen auf die Spätentwicklung des Feten haben, die zum Tod des Feten bzw. zu Fehlbildungen führen, die insbesondere den Schädel betreffen. Es wurde auch über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumshemmung und einen offenen Ductus arteriosus Botalli berichtet. Man geht davon aus, dass diese Entwicklungsanomalien teilweise auf die direkte Wirkung von ACE-Hemmern auf das Renin-Angiotensin-System des Feten

und teilweise auf eine Ischämie als Folge der Hypotonie bei der Mutter, die einen verringerten fetoplazentaren Blutfluss mit der Folge einer verminderten Versorgung des Fetus mit Sauerstoff und Nährstoffen bedingt, zurückzuführen sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
- Croscarmellose-Natrium
- Mannitol (Ph.Eur.)
- Maisstärke
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Polyvinylchlorid/Aluminium-Blisterpackungen verpackt und in einen Umkarton eingeschoben.

Packungen mit
30, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

LisihEXAL comp 10 mg/12,5 mg
57454.00.00

LisihEXAL comp 20 mg/12,5 mg
57454.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
03. Dezember 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 10. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von LisiHEXAL® comp 10 mg/12,5 mg Tabletten

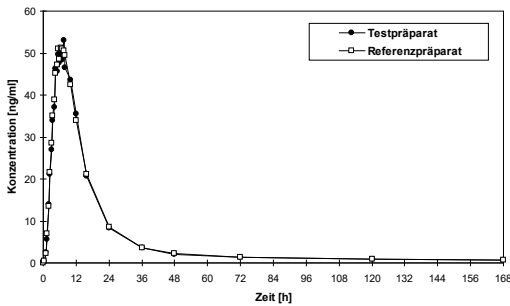
Eine im Jahr 2001 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert) an 24 gesunden männlichen Probanden (19-51 Jahre) ergab nach einmaliger Gabe von einer 10 mg/12,5 mg Tablette im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte:

Lisinopril

	<u>Testpräparat</u>	<u>Referenzpräparat</u>
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	56,74 ± 19,20	58,24 ± 19,43
t_{max} [h] ^{*)} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	7,00 ± 1,00	6,50 ± 2,00
$AUC_{(0-t)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	882,92 ± 239,13	893,00 ± 250,62
$AUC_{(0-\infty)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	960,26 ± 246,22	959,48 ± 248,91

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung) bzw. *) Median und Interquartilbereich

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Lisinopril im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

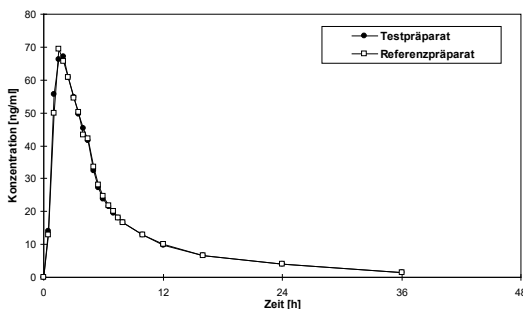


Hydrochlorothiazid

	<u>Testpräparat</u>	<u>Referenzpräparat</u>
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	78,39 ± 25,78	79,38 ± 24,83
t_{max} [h] ^{*)} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	1,50 ± 0,63	1,50 ± 0,63
$AUC_{(0-t)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	462,01 ± 71,19	462,19 ± 74,53
$AUC_{(0-\infty)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	484,78 ± 74,92	484,41 ± 77,94

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung) bzw. *) Median und Interquartilbereich

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Hydrochlorothiazid im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von LisiHEXAL® comp 20 mg/12,5 mg Tabletten

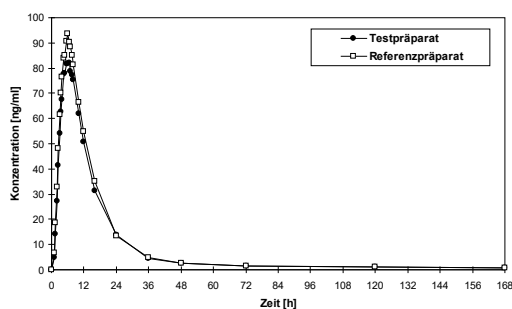
Eine im Jahr 1999 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert) an 20 gesunden männlichen Probanden (18-44 Jahre) ergab nach einmaliger Gabe von einer 20 mg/12,5 mg Tablette im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte:

Lisinopril

	<u>Testpräparat</u>	<u>Referenzpräparat</u>
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	85,23 ± 28,68	95,11 ± 26,90
t_{max} [h] ^{*)} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	5,50 ± 0,63	6,00 ± 0,50
$AUC_{(0-t)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	1329,01 ± 403,87	1448,97 ± 351,25
$AUC_{(0-\infty)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	1382,14 ± 412,77	1503,30 ± 353,42

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung) bzw. *) Median und Interquartilbereich

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Lisinopril im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Hydrochlorothiazid

	<u>Testpräparat</u>	<u>Referenzpräparat</u>
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	79,09 ± 16,45	86,13 ± 18,65
t_{max} [h] ^{*)} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	1,50 ± 0,50	1,50 ± 0,63
$AUC_{(0-t)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	420,39 ± 81,90	448,24 ± 101,46
$AUC_{(0-\infty)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	469,29 ± 100,65	496,71 ± 113,89

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung) bzw. *) Median und Interquartilbereich

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Hydrochlorothiazid im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

