

## Lisinopril HCT Dexcel<sup>®</sup> 10 mg/12,5 mg Tabletten

---

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisinopril HCT Dexcel 10 mg/12,5 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Lisinopril HCT Dexcel 10 mg/12,5 mg sind weiße, runde und bikonvexe Tabletten mit einer Kerbe auf einer Seite und der Prägung „C10“ auf der anderen Seite. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie, wenn die Behandlung mit einem Kombinationspräparat angezeigt ist.

Die fixe Kombination Lisinopril HCT Dexcel 10 mg/12,5 mg ist nicht zur Initialtherapie oder Dosiseinstellung geeignet, sondern zum Ersatz der freien Kombination aus 10 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid für die Erhaltungstherapie.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Essenzielle Hypertonie

Grundsätzlich sollte die Behandlung des Bluthochdrucks mit niedrigen Dosen eines Einzelwirkstoffes einschleichend begonnen werden.

Die fixe Kombination Lisinopril HCT Dexcel aus 10 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tablette sollte erst nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination aus Lisinopril und Hydrochlorothiazid angewendet werden, falls die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit eine Normalisierung des Blutdrucks bewirkt werden konnte.

Die Dosierung beträgt bei den Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, 1 Tablette Lisinopril HCT Dexcel täglich.

Falls der Blutdruck auf die Kombination unzureichend anspricht, darf die Dosierung von Lisinopril HCT Dexcel nicht erhöht werden, sondern die erforderliche Erhaltungsdosis ist durch eine erneute Dosiseinstellung mit der freien Kombination herauszufinden.

Die Maximaldosis von 20 mg Lisinopril sollte nicht überschritten werden.

##### Hinweis

Vor Beginn der Therapie sollten Salz- und /oder Flüssigkeitsmängel ausgeglichen werden. Nach der ersten Einnahme von Lisinopril HCT Dexcel oder bei Erhöhung der Dosierung kann ein symptomatischer Blutdruckabfall entstehen, insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z.B. durch Erbrechen/Durchfall, Diuretikavorbehandlung) sowie mit schwerem Bluthochdruck. Diese Patienten sind mindestens acht Stunden zu überwachen. Eine diuretische Therapie sollte 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Lisinopril HCT Dexcel abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung mit Lisinopril allein in einer Dosierung von 5 mg begonnen werden.

##### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Thiazide sind bei einer Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min unwirksam (d.h. bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min kann Lisinopril HCT Dexcel nach besonders sorgfältiger Dosiseinstellung (Titration der Einzel-Komponenten) angewendet werden. Bei geringgradiger Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene Lisinopriildosis 5 bis 10 mg.

##### Kinder

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurden nicht untersucht.

### Ältere Patienten

In klinischen Studien waren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lisinopril und Hydrochlorothiazid bei kombinierter Verabreichung bei jüngeren und älteren hypertensiven Patienten gleich.

### Art der Anwendung

Die Einnahme von Lisinopril HCT Dexcel kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Tabletten sollten mit reichlich Flüssigkeit immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lisinopril, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen Angiotensin-converting-Enzym(ACE)-Hemmer
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamidderivate
- Angioödem in der Vorgeschichte, das mit vorausgegangener Behandlung mit einem ACE-Hemmer in Zusammenhang stand
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Lisinopril HCT Dexcel darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- schwere Leberfunktionsstörung
- gleichzeitige Anwendung von Lisinopril HCT mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)

## **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 worden ist, z.B. durch Diuretikatherapie, 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 sollten 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 normalen oder niedrigen Blutdruck haben, kann unter Lisinopril eine zusätzliche systemische Blutdrucksenkung auftreten. Diese Wirkung ist erwartet und gewöhnlich kein Grund für einen Therapieabbruch. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Lisinopril HCT Dexcel notwendig werden.

### Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer sollte Lisinopril bei Patienten mit Mitralklappenstenose und mit einer Einengung des Ausflusstrakts der linken Herzkammer, wie im Falle einer Aortenstenose oder einer hypertrophen Kardiomyopathie, mit Vorsicht angewendet werden.

### 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.

### 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).

Lisinopril HCT Dexcel 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 Beginn der Behandlung mit ACE-Hemmern zu einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion führen. In diesem Zusammenhang ist über eine akute, normalerweise reversible Niereninsuffizienz berichtet worden.

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 Harnstoffgehalts 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 Dosisanpassung begonnen werden. Da die Diuretikatherapie ein zusätzlicher Faktor zum oben Genannten sein kann, sollte die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Behandlung mit Lisinopril HCT Dexcel überwacht werden.

Bei einigen hypertensiven Patienten, die keine offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung hatten, zeigten sich Anstiege des Harnstoffgehalts im Blut und des Serumkreatinins, die gewöhnlich gering und vorübergehend waren, wenn Lisinopril gleichzeitig mit einem Diuretikum angewendet wurde. Normalerweise tritt dies eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung auf. Es kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Lisinopril HCT Dexcel erforderlich sein.

#### Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden

Falls möglich, sollte die Diuretikatherapie 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Lisinopril HCT Dexcel 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 Lisinopril HCT Dexcel ist bei Patienten, die aufgrund eines Nierenversagens einer Hämodialyse bedürfen, nicht indiziert. Bei Patienten, bei denen bestimmte Hämodialyse-Verfahren durchgeführt wurden (z.B. mit 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.

#### Lebererkrankungen

Thiazide sollten von 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 Lisinopril HCT Dexcel einnehmen und Gelbsucht oder einen erheblichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, sollten Lisinopril HCT Dexcel 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 Behandlung mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz vermindern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein. Die Blutzuckerspiegel sollten bei Diabetes-Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, während des ersten Monats der Behandlung mit einem ACE-Hemmer engmaschig überwacht werden. Unter Thiazidtherapie kann sich ein latenter Diabetes mellitus manifestieren.

Eine Erhöhung der Cholesterin- und Triglyzerid-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 Chloriddefizit 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, so dass 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.

#### Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Patienten mit Diabetes mellitus und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid) oder andere Arzneimittel, die mit Erhöhungen des Serumkaliums in Verbindung gebracht werden [z.B. Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/ Sulfamethoxazol bekannt)] und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Patienten mit Diabetes mellitus

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers im ersten Monat der Behandlung 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 Angioödeme 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 der 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 Angioödeme in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödemen berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegobstruktion 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 Lisinopril HCT Dexcel begonnen werden. Eine Behandlung mit Lisinopril HCT Dexcel darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

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

Bei Patienten mit oder ohne Allergie- oder Bronchialasthma-Vorgeschichte können unter Thiazidtherapie Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Eine Verschlimmerung oder ein Auftreten eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter Thiazidtherapie 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 Angioödemem 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 Differentialdiagnose 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).

### 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 (HCT) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCT könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCT 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 HCT überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8)

### Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Hydrochlorothiazid-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Winkelverschlussglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

### Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen 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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

### **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 oder einem Gewebe-Plasminogenaktivator 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 Serumlithiumkonzentration und der Lithiumtoxizität berichtet. Diuretika und ACE-Hemmer vermindern die renale Clearance von Lithium. Die gleichzeitige Anwendung führt daher zu einem hohen Risiko einer Lithiumvergiftung. Die Kombination von Lisinopril HCT Dexcel und Lithium-Salzen wird daher nicht empfohlen. Wird die Kombination dennoch als notwendig erachtet, sollten die Serumlithiumwerte sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

### **Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe**

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Lisinopril HCT Dexcel behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe können, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen.

Vorsicht ist auch geboten, wenn Lisinopril HCT Dexcel 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 HCT Dexcel 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 und einige Antipsychotika sollte eine gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht erfolgen.

### **Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Barbiturate/Alkohol**

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziden mit Alkohol, Barbituraten oder Anästhetika kann möglicherweise die Verstärkung einer Hypotonie bewirken.

### **Nicht-steroidale anti-inflammatorische Arzneimittel (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure**

Die chronische Anwendung von NSAR (einschließlich selektiver COX-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 Wirkung ist normalerweise reversibel. In seltenen Fällen kann ein akutes Nierenversagen auftreten, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, wie z.B. bei älteren oder dehydrierten Patienten.

### **Gold-Verbindungen**

Nach Injektion von Gold-Verbindungen (z.B. Natriumauriothiomalat) auftretende nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Flush, Übelkeit, Schwindelgefühl 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.

### **Adrenerge Amine**

Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf adrenerge Amine, wie z.B. Noradrenalin, herabsetzen. Die klinische Auswirkung dieses Effekts rechtfertigt jedoch nicht den Ausschluss ihrer Anwendung.

### **Andere blutdrucksenkende Stoffe**

Die gleichzeitige Anwendung dieser Mittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril HCT Dexcel 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 (Insuline, 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. Die Behandlung mit einem Thiazid-Diuretikum kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Der Bedarf an Antidiabetika einschließlich Insulin kann erhöht, erniedrigt oder unverändert sein.

### **Andere kaliuretische Arzneimittel, Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Kortikosteroide, Kortikotropin (ACTH), Salicylsäurederivate oder Laxantien**

Hydrochlorothiazid kann Elektrolytstörungen verstärken, vor allem Hypokaliämie.

### **Kalziumpräparate/Vitamin D**

Bei der Anwendung von Thiazid-Diuretika kann es aufgrund von verminderter Ausscheidung zu einem erhöhten Serumkalziumspiegel kommen. Falls eine zusätzliche Einnahme von Kalziumpräparaten oder Vitamin D erforderlich ist, sollte der Serumkalziumspiegel regelmäßig kontrolliert werden und eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen.

### **Herzwirksame Glykoside**

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

### **Colestyramin und Colestipol**

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

### **Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin-Chlorid)**

Die Wirkung dieser Arzneimittel kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

### **Sotalol**

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

### **Diazoxid**

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

### **Amantadin**

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

### **Allopurinol**

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

### **Ciclosporin**

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

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

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

### **Heparin**

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

### **Lovastatin**

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

### **Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid**

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

Thiazide können die renale Exkretion von zytotoxischen Arzneimitteln (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) reduzieren und deren myelosuppressive Effekte verstärken.

## **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 Lisinopril HCT Dexcel ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimesters einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt 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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

### Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

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

### Stillzeit

### ACE-Hemmer

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Lisinopril HCT Dexcel in der Stillzeit vorliegen, wird Lisinopril HCT Dexcel 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 HCT Dexcel während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Lisinopril HCT Dexcel während der Stillzeit angewendet 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 Lisinopril HCT Dexcel 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: ( $\geq 10\%$ ); Häufig: ( $\geq 1$  bis  $< 10\%$ ); Gelegentlich: ( $\geq 0,1$  bis  $< 1\%$ ); Selten: ( $\geq 0,01$  bis  $< 0,1\%$ ); Sehr selten: ( $< 0,01\%$ ); 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 bis 10% der behandelten Patienten auftreten. In klinischen Studien waren Nebenwirkungen üblicherweise mild ausgeprägt und vorübergehend, und erforderten in den meisten Fällen keinen Therapieabbruch.

#### Lisinopril

##### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

*Selten:* verringerte Hämoglobin- und Hämatokritwerte

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

##### **Erkrankungen des Immunsystems**

*Nicht bekannt:* Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion

##### **Endokrine Erkrankungen**

*Selten:* Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (antidiuretisches Hormon)

##### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

*Sehr selten:* Hypoglykämie

##### **Psychiatrische Erkrankungen**

*Gelegentlich:* Stimmungsschwankungen, depressive Symptome, Halluzinationen

*Selten:* Verwirrtheit

##### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Häufig:* Benommenheit, Kopfschmerzen, Synkope

*Gelegentlich:* Parästhesien, Vertigo, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen

*Selten:* Störung des Geruchssinns

##### **Herzerkrankungen**

*Gelegentlich:* Myokardinfarkt oder Schlaganfall, möglicherweise aufgrund eines übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie

##### **Gefäßerkrankungen**

*Häufig:* orthostatische Effekte (einschließlich orthostatischer Hypotonie)

*Gelegentlich:* Raynaud-Syndrom

*Nicht bekannt:* Flush

##### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums**

*Häufig:* Husten (siehe Abschnitt 4.4)

*Gelegentlich:* Rhinitis

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

##### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* Diarrhö, Erbrechen

*Gelegentlich:* Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen

*Selten:* Mundtrockenheit

*Sehr selten:* Pankreatitis, intestinales Angioödem

##### **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Gelegentlich:* erhöhte Leberenzym- und Bilirubin-Werte

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

##### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Gelegentlich:* Überempfindlichkeit/Angioödem: Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4), Hautausschlag, Pruritus

*Selten:* Urtikaria, Alopezie, Psoriasis  
*Sehr selten:* Diaphoresis, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutanes Pseudolymphom\*\*

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Häufig:* Nierenfunktionsstörungen  
*Selten:* Urämie, akutes Nierenversagen  
*Sehr selten:* Oligurie/Anurie

### **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

*Gelegentlich:* Impotenz  
*Selten:* Gynäkomastie

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Gelegentlich:* Asthenie, Erschöpfung

### **Untersuchungen**

*Gelegentlich:* Anstieg der Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin, Hyperkaliämie  
*Selten:* Hyponatriämie

\* In sehr seltenen Fällen wurde von Patienten berichtet, bei denen sich eine Hepatitis zu einem Leberversagen weiterentwickelt hat. Patienten, die Lisinopril HCT Dexcel erhalten und bei denen es zu Gelbsucht oder einer erheblichen Erhöhung der Leberenzymwerte kommt, sollten Lisinopril HCT Dexcel 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.

### **Hydrochlorothiazid**

***Nicht bekannt:*** Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Sialadenitis

### **Erkrankungen des Blutes und des 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, akute Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom, Aderhauterguss

### **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, kutaner Lupus erythematodes, systemischer Lupus erythematodes, einem kutanen Lupus erythematodes ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse

## **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)**

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

## **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

Muskelkrämpfe, Muskelschwäche

## **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Nierenfunktionsstörung, interstitielle Nephritis

## **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Fieber, Schwäche

## **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

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

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://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 Kreatininkonzentrationen 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 + Diuretikum

ATC-Code: C09BA03

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

### Wirkmechanismus

#### Lisinopril

Lisinopril ist ein Hemmstoff des Angiotensin converting enzyme. Das Angiotensin converting enzyme (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteronsekretion und somit zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasminogenaktivität. Der blutdrucksenkende Effekt von Lisinopril soll primär auf der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beruhen; allerdings wirkt Lisinopril auch antihypertensiv bei Patienten mit Bluthochdruck bei niedrigem Renin-Plasmalevel.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodilatatorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazid mit diuretischer und antihypertensiver Wirkung. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Kalzium vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Bicarbonatausscheidung, und die Chloridausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Azidose entwickeln. Hydrochlorothiazid wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.

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

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

### Pharmakodynamische Wirkungen

#### Lisinopril

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

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

### Hydrochlorothiazid

Die durch Hydrochlorothiazid bewirkte Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3 – 6 Stunden und hält 6 – 12 Stunden an. Die antihypertensive Wirkung tritt erst nach 3 – 4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

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

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

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Typ-2-Diabetes mellitus mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus 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 Typ-2-Diabetes mellitus sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50\ 000$  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**

Gleichzeitige Verabreichung von Lisinopril und Hydrochlorothiazid hat nur einen geringen bzw. keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit der einzelnen Arzneistoffe. Das Kombinationspräparat ist bioäquivalent zur gleichzeitigen Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe.

## **Lisinopril**

### **Resorption**

Nach oraler Verabreichung von Lisinopril werden maximale Plasmaspiegel innerhalb von ca. 7 Stunden erreicht, obwohl bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eine Tendenz zu einer geringen zeitlichen Verzögerung bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration bestand. Auf Basis des Nachweises im Urin beträgt die mittlere Resorption von Lisinopril ungefähr 25% mit einer Schwankungsbreite von 6 bis 60% zwischen den Patienten für den untersuchten Dosisbereich (5 bis 80 mg). Die absolute Bioverfügbarkeit ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz um ca. 16% reduziert. Die Absorption von Lisinopril wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

### **Verteilung**

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

### **Elimination**

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

### **Leberschädigung**

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

### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

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

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

### **Herzinsuffizienz**

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

### **Ältere Patienten**

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

## **Hydrochlorothiazid**

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

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

Hydrochlorothiazid wird zu 65% an Plasmaproteine gebunden. Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (> 95%), nach oraler Einzeldosis werden 50 – 70% der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin.

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

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

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

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

## **Lisinopril**

### *Akute Toxizität*

Die orale LD<sub>50</sub> von Lisinopril lag über 20 g/kg KG bei Mäusen und Ratten.

### *Chronische Toxizität*

Die Toxizität von Lisinopril bei Ratten und Hunden scheint im Grunde an einer Übersteigerung der pharmakologischen Wirkung zu liegen. Es zeigte sich ein großer Abstand zwischen der therapeutischen Dosis beim Menschen und den toxischen Dosen bei Tieren. Die nichttoxische Dosis bei Hunden (5 mg/kg KG/Tag), einer empfindlichen Spezies, lag um das 6-fache höher als die beim Menschen maximal empfohlene Dosis von 40 mg/Tag.

Bei einer Dosis von 40 mg pro Tag beim Menschen betrug die maximale Plasmakonzentration von Lisinopril 468 ng/ml, lag also deutlich unterhalb des Spiegels von 11,37 µg/ml, der bei Hunden durch eine nephrotoxische Dosis entsteht.

Die hauptsächlichen Toxizitätszeichen bei Hunden bezogen sich auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhte Konzentration von Harnstoff-N und Kreatinin im Serum), bisweilen verbunden mit renaler Tubulusdegeneration. Letztere Veränderung sah man bei Ratten nicht, dagegen kam aber ein Anstieg von Harnstoff-N im Serum vor.

Die Nierenfunktionsstörung ist wahrscheinlich Folge einer medikamenteninduzierten prärenalen Azotämie, hervorgerufen durch die pharmakologische Aktivität von Lisinopril. Natriumchloridzusatz besserte oder verhütete die Toxizität von Lisinopril bei Ratten wie bei Hunden, was wiederum eine wirkungsmechanismusbedingte Toxizität belegt.

### *Kanzerogenität*

Keine tumorogene Wirkung zeigte sich, wenn Lisinopril 105 Wochen in Dosen bis zu 90 mg/kg KG/Tag (etwa das 110-fache der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen) männlichen und weiblichen Ratten verabreicht worden war.

Lisinopril wurde auch 92 Wochen (männlichen und weiblichen) Mäusen in Dosen bis zu 135 mg/kg KG/Tag (etwa das 170-fache der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen) verabreicht und zeigte keinen Hinweis auf Kanzerogenität.

### *Mutagenität*

Lisinopril war nicht mutagen im mikrobiellen Ames-Mutagenitätstest mit oder ohne metabolische Aktivierung. Es war auch unauffällig in einem weiteren Mutationsassay unter Benutzung von Lungenzellen chinesischer Hamster.

Lisinopril führte nicht zu DNS-Einzelstrangbrüchen in einem Rattenhepatozytenassay in einer alkalischen Elution in vitro. Darüber hinaus führte Lisinopril nicht zu vermehrten Chromosomenaberrationen in einem Test in vitro an Ovarialzellen des chinesischen Hamsters oder an Mäuseknochenmark in einer Studie in vivo.

### *Reproduktionstoxizität*

Keine ungünstigen Wirkungen auf die Reproduktion zeigten sich bei männlichen und weiblichen Ratten unter Behandlung mit bis zu 300 mg Lisinopril/kg KG/Tag.

In verschiedenen Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Kaninchen kam es nicht zu Fetotoxizität oder Teratogenität, wenn die Mütter Kochsalz zusätzlich erhielten.

Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Lisinopril bei Schwangeren. Es sind jedoch Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass ACE-Hemmer, wenn sie Schwangeren verabreicht werden, zu fetaler und neonataler Morbidität und Mortalität führen können.

Lisinopril ist beim Menschen plazentagängig. Säuglinge, deren Mütter Lisinopril eingenommen haben, sollten engmaschig überwacht werden. Es ist nicht bekannt, ob eine auf das erste Trimenon beschränkte Exposition die Leibesfrucht schädigen kann. Eine retrospektive, epidemiologische Studie lässt vermuten, dass die Anwendung eines ACE-Hemmers während dieses Zeitraumes zu einem erhöhten Risiko von Missbildungen führen kann (siehe Abschnitt 4.6). Weiterhin gibt es Berichte über Hypotonie, Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie und/oder Schädelhypoplasien bei Neugeborenen, deren Mütter im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft ACE-Hemmer erhalten haben, Fruchtwassermangel (Oligohydramnie) – vermutlich Ausdruck für eine verminderte fetale Nierenfunktion – kam vor und kann zu Extremitätenfehlstellungen (Kontrakturen) und kraniofazialen Deformierungen führen.

## **Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid erwies sich in akuten und chronischen Toxizitätsuntersuchungen als relativ gering toxisch.

### *Akute Toxizität*

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. In tierexperimentellen akuten Toxizitätsstudien an Mäusen war die LD<sub>50</sub> größer als 10 g/kg KG bei oraler Gabe von Suspension und 884 mg/kg KG bei intravenöser Gabe. Bei Ratten war die akute LD<sub>50</sub> größer als 10 g/kg KG bei oraler Gabe von Suspension und 3130 mg/kg KG bei intraperitonealer Verabreichung der Suspension. Beim Kaninchen lag die akute LD<sub>50</sub> bei intravenöser Verabreichung bei 461 mg/kg KG, und beim Hund betrug sie etwa 1000 mg/kg KG. Hunde tolerierten wenigstens 2 g/kg KG oral ohne Anzeichen von Toxizität.

### *Chronische Toxizität*

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität von Hydrochlorothiazid am Tier (Ratte und Hund) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

### *Kanzerogenität*

Hydrochlorothiazid wurde männlichen und weiblichen Ratten und Mäusen in Dosen bis zu 2000 bzw. 5000 ppm 2 Jahre lang mit der Nahrung verabreicht. Eine kanzerogene Wirkung der Substanz konnte dabei nicht nachgewiesen werden.

#### *Mutagenität*

In vitro und in vivo verliefen Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomen-Mutationen durch Hydrochlorothiazid negativ.

#### *Reproduktionstoxizität*

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta.

Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Bei Exposition in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie durch Hydrochlorothiazid ausgelöst werden. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushaltes der Schwangeren auf den Fetus sowie eine verminderte Plazentadurchblutung sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

### **Lisinopril – Hydrochlorothiazid**

#### *Akute Toxizität, chronische Toxizität*

In Studien, die an Ratten und Hunden durchgeführt wurden, zeigte sich eine Potenzierung der toxischen Wirkung bei gemeinsamer Gabe von Lisinopril und Hydrochlorothiazid sekundär zur Potenzierung der pharmakologischen Wirkung bei hoher Dosierung.

In therapeutischen Dosen sind diese toxischen Wirkungen bei gemeinsamer Gabe von Lisinopril und Hydrochlorothiazid beim Menschen nicht zu erwarten.

#### *Mutagenität*

Lisinopril und Hydrochlorothiazid zeigten sowohl einzeln als auch in der Kombination keine relevanten mutagenen Wirkungen in einer ausreichenden in-vitro- und in-vivo-Prüfung. Die für Hydrochlorothiazid aus in-vitro-Tests vorliegenden Hinweise auf eine mutagene Wirkung werden für nicht relevant gehalten, da sie erst in Konzentrationen mit deutlich toxischen Effekten auftreten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (E341)  
Mannitol (E421)  
Maisstärke  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Keine

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen mit 30, 50, 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dexcel® Pharma GmbH  
Carl-Zeiss-Straße 2  
63755 Alzenau  
Telefon: 06023-9480-0  
Telefax: 06023-9480-50

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

61773.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

21.04.2005 / 20.08.2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

07/2021

## **11. VERSCHREIBUNGSSTATUS**

Verschreibungspflichtig