

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lisinostad 5 mg Tabletten
Lisinostad 10 mg Tabletten
Lisinostad 20 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 5,44 mg/ 10,89 mg/ 21,78 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 5 mg/ 10 mg/ 20 mg wasserfreiem Lisinopril.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

Lisinostad 5 mg Tabletten

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „5“ auf einer Seite und beidseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lisinostad 10 mg Tabletten

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „10“ auf einer Seite und beidseitiger Kreuzbruchrille.

Lisinostad 20 mg Tabletten

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „20“ auf einer Seite und beidseitiger Kreuzbruchrille.

Die 10 mg und 20 mg Tablette kann in vier gleich große Teile geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

– *Hypertonie*

Behandlung einer Hypertonie.

– *Herzinsuffizienz*

Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz.

– *Akuter Herzinfarkt*

Kurzzeitige Behandlung (6 Wochen) von hämodynamisch stabilen Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt.

– *Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus*

Behandlung von Nierenerkrankungen bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Lisinostad soll einmal täglich oral eingenommen werden. Wie alle Arzneimittel, die einmal täglich eingenommen werden, soll Lisinostad jeden Tag etwa um die gleiche Zeit eingenommen werden. Die Resorption von Lisinostad wird durch Mahlzeiten nicht beeinflusst. Die Dosis soll entsprechend den Besonderheiten des einzelnen Patienten und je nach Ansprechen des Blutdrucks individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Tabletten werden mit der Bruchkerbe nach oben auf eine harte Unterlage gelegt. Durch Daumendruck von oben kann die Tablette zerteilt werden, und zwar Lisinostad 5 mg in 2 gleich große Teile und Lisinostad 10 mg und 20 mg in 4 gleich große Teile.

Bluthochdruck

Lisinostad kann als Monotherapie oder in Kombination mit Antihypertensiva aus anderen Klassen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Initialdosis

Bei Patienten mit Hypertonie beträgt die empfohlene Initialdosis 10 mg. Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron System (insbesondere bei Patienten mit renovaskulärem Bluthochdruck, Salz- und/oder Volumenmangel, Herzdekompensation oder hochgradigem Bluthochdruck) kann es nach Einnahme der Initialdosis zu einem starken Blutdruckabfall kommen. Bei diesen Patienten wird eine Initialdosis von 2,5–5 mg empfohlen, und die Behandlung soll unter ärztlicher Überwachung eingeleitet werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine niedrigere Anfangsdosis erforderlich (siehe Tabelle 1).

Erhaltungsdosis

Die übliche wirksame Erhaltungsdosis beträgt 20 mg einmal täglich. Im Allgemeinen kann die Dosis erhöht werden, wenn der erwünschte therapeutische Effekt mit einer bestimmten Dosierung nicht innerhalb eines Zeitraums von 2-4 Wochen erreicht werden kann. Die in kontrollierten klinischen Langzeitstudien maximal verabreichte Dosis betrug 80 mg/Tag.

Verabreichung an pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren mit Bluthochdruck

Die empfohlene Initialdosis beträgt 2,5 mg einmal täglich bei Patienten mit 20 bis <50 kg, und 5 mg einmal täglich bei Patienten mit mehr als 50 kg. Die Dosis soll individuell angepasst werden bis zu einem Tagesmaximum von 20 mg bei

Patienten mit 20 bis <50 kg und bis zu maximal 40 mg täglich bei Patienten mit >50 kg.

Dosen über 0,61 mg/kg (oder über 40 mg täglich) wurden an pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Kindern mit einer verminderten Nierenfunktion soll eine geringere Anfangsdosis oder eine langsamere Dosissteigerung in Betracht gezogen werden.

Patienten, die mit Diuretika behandelt werden

Nach Beginn der Behandlung mit Lisinostad kann es zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Dies ist am wahrscheinlichsten bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden. Es ist Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten ein Volumen- und/oder Salzverlust vorliegen kann. Falls möglich, soll die Diuretikatherapie 2-3 Tage vor Beginn der Therapie mit Lisinostad beendet werden. Bei Patienten mit Bluthochdruck, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, soll die Therapie mit Lisinostad mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden. Die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel sollten überwacht werden. Die nachfolgende Dosierung von Lisinostad soll je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Falls nötig, kann die Diuretikatherapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll die Dosierung, wie in nachstehender Tabelle 1 angegeben, auf Basis der Kreatinin-Clearance erfolgen.

Tabelle 1: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Initialdosis (mg/Tag)
weniger als 10 ml/min (einschließlich Dialysepatienten)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

* Die Dosierung und/oder Häufigkeit der Verabreichung soll je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.

Die Dosis kann schrittweise erhöht werden, entweder bis der Blutdruck unter Kontrolle ist oder auf maximal 40 mg täglich.

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz soll Lisinostad als Begleittherapie zu Diuretika und gegebenenfalls zu Digitalis oder Betablockern eingesetzt werden. Die Therapie mit Lisinostad kann mit einer Initialdosis von 2,5 mg einmal täglich begonnen werden, die unter ärztlicher Überwachung

eingegenommen werden soll, um die Anfangswirkung auf den Blutdruck zu beobachten. Eine Erhöhung der Dosis von Lisinostad soll folgendermaßen vorgenommen werden:

- in kleinen Schritten von maximal 10 mg
- das zeitliche Intervall zwischen den Dosiserhöhungen soll mindestens 2 Wochen betragen
- bis zum Erreichen der maximalen vom jeweiligen Patienten tolerierten Dosis, jedoch höchstens bis zu einer Maximaldosis von 35 mg einmal täglich.

Die Dosis soll je nach Ansprechen des einzelnen Patienten auf die Behandlung angepasst werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Hypotonie, z.B. Patienten mit Salzverlust (mit oder ohne Hyponatriämie), Patienten mit Hypovolämie oder Patienten, die mit starken Diuretika behandelt worden sind, sollen diese Störungen möglichst vor einer Therapie mit Lisinostad behoben werden. Die Nierenfunktion und die Serumkaliumkonzentration sollen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Akuter Herzinfarkt

Die Patienten sollen je nach Bedarf die empfohlene Standardtherapie erhalten, wie z.B. Thrombolytika, Aspirin und Betablocker. Glyceroltrinitrat kann intravenös oder transdermal zusammen mit Lisinopril angewendet werden.

Initialdosis (während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt)

Die Behandlung mit Lisinostad kann innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome begonnen werden. Eine Behandlung soll nicht eingeleitet werden, wenn der systolische Blutdruck niedriger als 100 mmHg ist. Die erste Dosis Lisinostad beträgt 5 mg oral, gefolgt von 5 mg nach 24 Stunden, 10 mg nach 48 Stunden und dann 10 mg einmal täglich. Patienten mit niedrigem systolischen Blutdruck bei Beginn der Behandlung (120 mmHg oder weniger) oder während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt sollen eine niedrigere Dosis erhalten (2,5 mg oral) (siehe Abschnitt 4.4).

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) soll die Initialdosis Lisinostad an die Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Bei Vorliegen einer Hypotonie (systolischer Blutdruck $\leq$ 100 mmHg) kann die tägliche Erhaltungsdosis auf 5 mg reduziert werden. Falls notwendig, kann die Dosis weiter auf 2,5 mg reduziert werden. Bei anhaltender Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg über mehr als 1 Stunde) soll Lisinostad abgesetzt werden.

Die Behandlung soll 6 Wochen lang fortgesetzt werden. Anschließend soll der Patient erneut untersucht werden. Bei Patienten, die Symptome einer

Herzinsuffizienz entwickeln, soll die Behandlung mit Lisinostad fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenkomplikationen beim Diabetes mellitus

Bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie beträgt die Dosierung 10 mg Lisinostad einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 20 mg einmal täglich erhöht werden, um einen diastolischen Blutdruck im Sitzen von unter 90 mmHg zu erreichen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) soll die Initialdosis für Lisinostad entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Kinder

Die Erfahrungen zu Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei hypertonen Kindern über 6 Jahren sind limitiert; zu anderen Indikationen gibt es keinerlei Erfahrungen (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird Lisinopril bei Kindern bei anderen Indikationen als Hypertonie nicht empfohlen.

Lisinopril ist nicht empfohlen für Kinder unter 6 Jahren oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR <30ml/min/1.73m²)(siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

In klinischen Studien hat sich keine Veränderung des Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofils des Arzneimittels im Zusammenhang mit dem Alter gezeigt. Wenn das fortgeschrittene Lebensalter jedoch mit einer verminderten Nierenfunktion verbunden ist, sollen die in Tabelle 1 angegebenen Richtlinien zur Bestimmung der Initialdosis von Lisinostad verwendet werden. Danach sollte die Dosis je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.

Anwendung bei Patienten nach Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lisinostad bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor. Daher wird bei diesen Patienten eine Behandlung mit Lisinostad nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angioneurotisches Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern
- Angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von Lisinostad und Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Lisinostad darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitt 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 Hypotonie bei Bluthochdruck-Patienten auftritt, die Lisinopril erhalten, ist größer, wenn das Blutvolumen verringert worden ist (z.B. durch Diuretikatherapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen), oder die Patienten unter schwerer renin- abhängiger Hypertonie leiden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz - wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt eher bei Patienten mit höheren Schweregraden der Herzinsuffizienz auf, was durch Verwendung von hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder beeinträchtigter Nierenfunktion reflektiert sein kann. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie soll der Therapiebeginn und die Dosiseinstellung sorgfältig überwacht werden. Ähnliche Überlegungen treffen für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen zu, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Herzinfarkt oder zu einem zerebrovaskulären Ereignis führen kann.

Beim Auftreten einer Hypotonie soll der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls notwendig, eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung erhalten. Ein vorübergehender Blutdruckabfall ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, die gewöhnlich ohne weitere Schwierigkeiten verabreicht werden können, sobald sich der Blutdruck nach dem Volumenersatz wieder erholt hat.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz und normalem oder niedrigem Blutdruck kann unter Lisinopril eine zusätzliche Erniedrigung des systemischen Blutdrucks eintreten. Diese Wirkung ist vorhersehbar und gewöhnlich kein Grund für einen Abbruch der Therapie. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Therapie mit Lisinopril notwendig werden.

Hypotonie beim akuten Herzinfarkt

Eine Behandlung mit Lisinopril darf bei Patienten mit einem akuten Herzinfarkt nicht eingeleitet werden, bei denen ein Risiko für eine weitere Verschlechterung der Hämodynamik nach einer Behandlung mit einem Vasodilatator besteht. Dabei handelt es sich um Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 100 mmHg oder weniger, oder um Patienten mit kardiogenem Schock. Während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt soll die Dosis reduziert werden, wenn der systolische Blutdruck ≤ 120 mmHg beträgt. Die Erhaltungsdosen sollen auf 5

mg oder vorübergehend auf 2,5 mg reduziert werden, wenn der systolische Blutdruck ≤ 100 mmHg beträgt. Bei anhaltender Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg länger als 1 Stunde) sollte Lisinopril abgesetzt werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose / hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer soll Lisinopril nur mit Vorsicht bei Patienten mit Mitralklappenstenose und erhöhtem linksventrikulärem Auswurfwiderstand, wie im Falle einer Aortenstenose oder einer hypertrophen Kardiomyopathie, angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) soll die anfängliche Dosis von Lisinopril entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten eingestellt werden (siehe Tabelle 1 unter Abschnitt 4.2). Danach sollte die Dosierung je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden. Die routinemäßige Kontrolle von Kalium und Kreatinin ist Teil der üblichen medizinischen Behandlung für diese Patienten.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine Hypotonie nach Beginn einer Behandlung mit ACE-Hemmern zu einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion führen. In diesem Zusammenhang ist über ein akutes, normalerweise reversibles Nierenversagen berichtet worden.

Bei einigen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder mit einer einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere, die mit ACE-Hemmern behandelt worden sind, wurden Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins beobachtet, die normalerweise nach Abbruch der Therapie reversibel waren. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Bestehen einer renovaskulären Hypertonie ist das Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung begonnen werden. Da eine Behandlung mit Diuretika zu den oben genannten Erscheinungsformen beitragen kann, sollen diese abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Lisinopril überwacht werden.

Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne eine offensichtlich vorbestehende Nierenerkrankung ist es, insbesondere wenn Lisinopril gemeinsam mit einem Diuretikum verabreicht wurde, zu erhöhten Blutharnstoff- und Serumkreatininspiegeln gekommen, die gewöhnlich gering und vorübergehend waren. Normalerweise tritt dies eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf. Unter Umständen ist eine Verminderung der Dosis und/oder das Absetzen des Diuretikums und/oder von Lisinopril erforderlich.

Bei akutem Herzinfarkt soll eine Behandlung mit Lisinopril bei Patienten mit

Symptomen einer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatininkonzentration von $> 177 \mu\text{mol/l}$ und/oder eine Proteinurie von mehr als 500 mg/24 h) nicht erfolgen. Wenn sich eine Nierenfunktionsstörung unter Behandlung mit Lisinopril entwickelt (Serumkreatininkonzentration $> 265 \mu\text{mol/l}$ oder eine Verdoppelung des Wertes vor der Behandlung) soll der Arzt den Abbruch der Behandlung mit Lisinopril in Erwägung ziehen.

Überempfindlichkeitsreaktionen / angioneurotische Ödeme

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt wurden, wurde selten über angioneurotische Ödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen soll 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 den Patienten, bei denen nur die Zunge, ohne Atemnot, 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 angioneurotische Ödeme in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödem 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 soll sofort eine Notfalltherapie eingeleitet werden. Diese kann in der Verabreichung von Adrenalin und/oder dem Freihalten der Luftwege bestehen. Der Patient sollte sorgfältig ärztlich überwacht werden, bis die Symptome vollständig und anhaltend beseitigt sind.

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

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

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 Lisinostad begonnen werden. Eine Behandlung mit Lisinostad 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.

Anaphylaktische Reaktionen bei Dialysepatienten

Bei Patienten, bei denen eine Dialyse mit High Flux Membranen (z.B. AN 69) durchgeführt wurde und die gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, sind anaphylaktische Reaktionen beschrieben worden. Deshalb soll die Verwendung eines anderen Dialysemembrantyps in Erwägung gezogen werden oder Antihypertensiva einer anderen Klasse verwendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen während einer LDL-Lipoprotein-Apherese

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

Hyposensibilisierung

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

Leberinsuffizienz

In sehr seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt, und sich zu einer fulminanten Nekrose und (manchmal) bis hin zum Tod weiterentwickelt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die Lisinopril erhalten und bei denen es zu Gelbsucht oder einer erheblichen Erhöhung der Leberenzymwerte kommt, sollen Lisinopril absetzen und entsprechend medizinisch behandelt werden.

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: Zu diesen Faktoren zählen Patienten mit Gefäßkollagenosen, Patienten unter Immunsuppressionstherapie oder Patienten die mit Allopurinol oder Procainamid behandelt werden. Dies gilt

insbesondere, wenn eine Nierenfunktionsstörung vorbesteht. Bei einigen dieser Patienten kam es zu schweren Infektionen, die in einigen wenigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Lisinopril bei solchen Patienten angewendet wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes. Die Patienten sollen angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

Ethnische Zugehörigkeit

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

Wie andere ACE-Hemmer 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

Unter einer Therapie mit ACE-Hemmern ist über Husten berichtet worden. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, anhaltend und verschwindet beim Absetzen der Therapie. Im Rahmen einer Differentialdiagnose des Hustens soll an einen Husten gedacht werden, der durch ACE-Hemmer induziert wurde.

Operationen / Anästhesie

Lisinopril kann die Bildung von Angiotensin II als Folge einer kompensatorischen Freisetzung von Renin blockieren. Dies ist z.B. bei Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen oder während einer Anästhesie mit Substanzen, die eine Hypotension hervorrufen können, möglich. Sollte eine Hypotonie auftreten und auf diesen Mechanismus zurückgeführt werden, kann diese durch Volumenersatz korrigiert 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 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

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, soll eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers im ersten Monat der Behandlung mit einem ACE-Hemmer durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Eine Kombination von Lithium und Lisinopril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern soll nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern nicht als unumgänglich angesehen wird, sollen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweist. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 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, soll dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika

Wenn ein Diuretikum zusätzlich zur Therapie mit Lisinopril angewendet wird, ist die antihypertensive Wirkung in der Regel additiv. Bei Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden und insbesondere bei solchen, bei denen erst vor kurzem mit der Therapie begonnen wurde, kann es gelegentlich zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen, wenn Lisinopril zusätzlich verabreicht wird. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer symptomatischen Hypotonie unter Lisinopril kann vermindert werden, indem das Diuretikum vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4 und 4.2).

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).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Cilazapril 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 Cilazapril 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 Cilazapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Ciclosporin

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

Heparin

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

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serumlithiumkonzentration und der Lithiumtoxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöhen und eine bereits bestehende erhöhte Lithiumtoxizität in Kombination mit ACE-Hemmern noch weiter verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril und Lithium wird nicht empfohlen. Wird die Kombination dennoch als notwendig erachtet, sollen die Serumlithiumwerte sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag

Die Anwendung von NSAR als Langzeittherapie kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers reduzieren. NSAR und ACE-Hemmer haben eine

additive Wirkung auf den Anstieg des Serumkaliums und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. 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.

Gold

Nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation einschließlich Hautrötung, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwerwiegend sein können) nach injizierbarem Gold (z.B. Natriumaurothiomalat) sind bei Patienten, die eine ACE-Hemmer-Therapie erhalten, häufiger berichtet worden.

Andere blutdrucksenkende Mittel

Die gleichzeitige Anwendung dieser Mittel kann die blutdrucksenkenden Wirkungen von Lisinopril erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung zusammen mit Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter erniedrigen.

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, Synkope, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Tricyclische Antidepressiva / Antipsychotika / Anästhetika

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren.

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 mit größerer Wahrscheinlichkeit in den ersten Wochen einer kombinierten Behandlung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betablocker, Nitrate

Lisinopril kann zusammen mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosierungen), Thrombolytika, Betablockern und/oder Nitraten verwendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE - Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der ACE-Hemmer-Therapie nicht als unumgänglich angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Therapie umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweist. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, 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 foetotoxisch wirkt (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Sollte eine Exposition mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Daten zur Anwendung von Lisinostad in der Stillzeit vorliegen, wird Lisinostad nicht empfohlen und alternative Behandlungen mit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind während der Stillzeit wünschenswert, besonders während des Stillens eines neugeborenen oder frühgeborenen Kindes.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind während einer Behandlung mit Lisinopril und anderen ACE-Hemmern beobachtet und berichtet worden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Verminderung des Hämoglobins, Verminderung des Hämatokrits.

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie.

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schwindel, Kopfschmerz.

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen.

Selten: geistige Verwirrung.

Nicht bekannt: Depressive Symptome, Synkope.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Wirkungen (einschließlich Hypotonie).

Gelegentlich: Herzinfarkt oder zerebrovaskuläres Ereignis, möglicherweise sekundär nach einem übermäßigen Blutdruckabfall bei Patienten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 4.4), Herzklopfen, Tachykardie, Raynaud-Syndrom.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Husten.

Gelegentlich: Rhinitis.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen.

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen.

Selten: Mundtrockenheit.

Sehr selten: Pankreatitis, intestinales angioneurotisches Ödem, Hepatitis, entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Gelbsucht, Leberinsuffizienz.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz, Allergisches/angioneurotisches Ödem: angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4).

Selten: Urtikaria, Alopezie, Psoriasis.

Sehr selten: Schwitzen, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pseudolymphom der Haut.

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, Photosensitivität und andere dermatologische Erscheinungsformen können ebenfalls auftreten.

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.

Endokrine Erkrankungen:

Selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit, Schwäche.

Untersuchungen

Gelegentlich: Anstieg des Blutharnstoffs, Anstieg des Serumkreatinins, Anstieg der Leberenzyme, Hyperkaliämie.

Selten: Anstieg des Serumbilirubins, Hyponatriämie.

Sicherheitsdaten aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass Lisinopril von hypertensiven Kindern im Allgemeinen gut vertragen wird, und dass das Sicherheitsprofil in dieser Altersklasse vergleichbar mit dem für Erwachsene ist.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung. Symptome, die mit der Überdosierung eines ACE-Hemmers in Zusammenhang gebracht werden, sind Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Herzklopfen, Bradykardie, Benommenheit, Ängstlichkeit und Husten.

Die empfohlene Maßnahme bei Überdosierung ist eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung. Beim Auftreten einer Hypotonie ist der Patient in die Schocklage zu bringen. 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 Schrittmacher indiziert. Vitalfunktionen, Serumelektrolyte und die Kreatininkonzentrationen sollen häufig kontrolliert werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer

ATC-Code: C09A A03

Lisinopril ist ein Peptidyl-dipeptidase-Inhibitor. Es hemmt das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), das die Umwandlung von Angiotensin I zum vasokonstriktorischem Peptid Angiotensin II katalysiert. Angiotensin II stimuliert ebenfalls die Aldosteronsekretion durch die Nebennierenrinde. Eine Hemmung

des ACE führt zu verminderten Konzentrationen von Angiotensin II, das zu einer verminderten vasokonstriktorischen Aktivität und zu einer verringerten Aldosteronsekretion führt. Letzteres kann zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration führen. Obwohl man davon ausgeht, dass der Mechanismus, durch den Lisinopril den Blutdruck senkt, primär in der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht, wirkt Lisinopril auch bei Patienten mit niedriger Reninausschüttung blutdrucksenkend. ACE ist identisch mit Kininase II, einem Enzym, das Bradykinin abbaut. Ob erhöhte Bradykininspiegel (Bradykinin ist ein potentes vasodilatorisches Peptid) eine Rolle bei den therapeutischen Wirkungen von Lisinopril spielen, muss noch geklärt werden.

Die Wirkung von Lisinopril hinsichtlich der Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz wurde mit Hilfe eines Vergleichs einer hohen Dosis (32,5 mg oder 35 mg einmal täglich) mit einer niedrigen Dosis (2,5 mg oder 5 mg einmal täglich) untersucht. In einer Studie mit 3164 Patienten und einem mittleren Beobachtungszeitraum von 46 Monaten bei den überlebenden Patienten verringerte eine hohe Dosis Lisinopril das Risiko beim kombinierten Endpunkt „Mortalität jeder Ursache“ und „Hospitalisierung aus allen Gründen“ um 12% ($p=0,002$) und „Mortalität jeder Ursache“ und „kardiovaskuläre Hospitalisierung“ um 8% ($p=0,036$) im Vergleich zu der niedrigen Dosierung. Bei „Mortalität jeder Ursache“ wurde eine Minimierung des Risikos beobachtet (8%; $p=0,128$), ebenso bei „kardiovaskuläre Mortalität“ (10%; $p=0,073$). In einer post hoc-Analyse war die Hospitalisierung auf Grund einer Herzinsuffizienz von Patienten, die mit hoch dosiertem Lisinopril behandelt wurden im Vergleich zu niedrig dosiertem Lisinopril um 24% vermindert ($p=0,002$). Die symptomatischen Vorteile waren bei den mit den niedrigen Dosen behandelten Patienten und bei den mit den höheren Dosen behandelten Patienten vergleichbar.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Nebenwirkungsprofile bei den mit hohen Lisinopril-Dosen behandelten Patienten und bei den mit niedrigen Lisinopril-Dosen behandelten Patienten in der Art und Anzahl vergleichbar waren. Vorhersehbare Ereignisse auf Grund der Hemmung des ACE, wie Blutdruckabfall oder veränderte Nierenfunktion, waren kontrollierbar und führten selten zum Abbruch der Therapie. Husten trat bei Patienten, die mit hohen Lisinopril-Dosen behandelt wurden, seltener auf als bei Patienten, die mit niedrigen Dosen behandelt wurden.

In der GISSI-3 Studie mit einem 2x2 faktoriellen Design zum Vergleich der Wirkungen von Lisinopril und Glyceroltrinitrat, die entweder allein oder in Kombination über 6 Wochen bei 19.394 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt verabreicht wurden, führte Lisinopril zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Mortalitätsrisikos um 11% gegenüber der Kontrollgruppe ($2p=0,03$). Bei Glyceroltrinitrat war das Risiko nicht signifikant verringert, aber die Kombination von Lisinopril und Glyceroltrinitrat führte zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos um 17%

gegenüber der Kontrollgruppe ($2p=0,02$). In den Subpopulationen ältere (Alter > 70 Jahre) und weibliche Patienten, die vorher als Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko definiert worden waren, wurde ein signifikanter Vorteil für den kombinierten Endpunkt Mortalität und Herzfunktion beobachtet. Der kombinierte Endpunkt für alle Patienten sowie für die Gruppen mit hohem Risiko zeigte zum Zeitpunkt 6 Monate auch einen signifikanten Vorteil für die mit Lisinopril oder für die mit Lisinopril plus Glyceroltrinitrat über 6 Wochen behandelten Patienten, was auf eine prophylaktische Wirkung von Lisinopril hindeutet. Wie bei jeder Behandlung mit einem Vasodilatator zu erwarten, war die Lisinopril-Therapie mit einer erhöhten Inzidenz von Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen verbunden, jedoch nicht mit einer proportionalen Erhöhung der Mortalität.

In einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie, wurde Lisinopril bei 335 Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes und beginnender Nierenschädigung, die durch Mikroalbuminurie gekennzeichnet war, mit einem Kalziumkanalblocker verglichen. Lisinopril 10 mg bis 20 mg einmal täglich über 12 Monate verringerte den systolischen/diastolischen Blutdruck um 13/10 mmHg und die Ausscheidungsrate von Albumin im Urin um 40%. Im Vergleich zu dem Kalziumkanalblocker, der eine ähnlich hohe Blutdruckabsenkung bewirkte, zeigte sich bei den mit Lisinopril behandelten Patienten eine höhere Verringerung der Ausscheidungsrate von Albumin im Urin. Das deutet darauf hin, dass die ACE-hemmende Wirkung von Lisinopril die Mikroalbuminurie durch direkten Angriff am Nierengewebe zusätzlich zu seinem blutdrucksenkenden Effekt verringerte.

Eine Behandlung mit Lisinopril beeinträchtigt nicht die Kontrolle des Glukosespiegels. Das zeigt sich darin, dass es auf der Ebene des Glykohämoglobins (HbA1c) keine signifikanten Wirkungen entfaltet.

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

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

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

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

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

In einer klinischen Studie mit 115 pädiatrischen Patienten von 6 bis 16 Jahren mit Hypertonie erhielten Patienten mit weniger als 50 kg entweder 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Lisinopril einmal täglich. Nach 2 Wochen zeigte sich eine dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung, wobei eine gleichbleibende blutdrucksenkende Wirksamkeit bei Dosen über 1,25 mg nachgewiesen werden konnte.

Diese Wirkung wurde in einer Absetzphase bestätigt, da bei Patienten, die dann randomisiert Placebo erhielten, der systolische Blutdruck um 9 mm Hg mehr anstieg als bei Patienten, die randomisiert mittlere bis hohe Dosen Lisinopril beibehielten. Die dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril war in mehreren demografischen Untergruppen (Alter, Entwicklungsstatus, Geschlecht und Rasse) konsistent.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lisinopril ist ein oral wirksamer ACE-Hemmer, der keine Sulfhydrylgruppe enthält.

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 Serumkonzentrationen bestand. Auf Basis des Nachweises im Urin beträgt die mittlere Absorption von Lisinopril ungefähr 25% mit einer Schwankungsbreite von 6-60% zwischen den Patienten für den untersuchten Dosisbereich (5-80 mg). Die absolute Bioverfügbarkeit ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz um ca. 16% reduziert. Die Resorption 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.

Ausscheidung

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 mittlerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) war die durchschnittliche AUC lediglich um 13% erhöht, während bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 5-30 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.

Kinder

Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde an 29 pädiatrischen hypertonen Patienten zwischen 6 und 16 Jahren mit einer GFR über 30 ml/min/1.73m² untersucht. Nach Dosen von 0,1 bis 0,2 mg/kg wurden maximale steady state Plasmakonzentrationen binnen 6 Stunden erreicht, die Absorptionsrate gemessen an Urintests lag bei 28 %. Diese Werte sind vergleichbar mit den früher erhaltenen von Erwachsenen.

AUC und $C_{\max}$ waren bei den Kindern dieser Studie vergleichbar mit den an Erwachsenen beobachteten.

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zur Sicherheit lassen auf Grundlage der allgemeinen Pharmakologie, der Mehrfachdosistoxizität, Genotoxizität und des kanzerogenen Potentials auf kein besonderes Risiko für den Menschen schließen. Für die Gruppe der ACE-Hemmer wurde gezeigt, dass sie unerwünschte Wirkungen auf die Spätentwicklung des Feten haben, die zum Tod des Feten und angeborenen Fehlbildungen führen, die insbesondere den Schädel betreffen. Es wurde auch über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumshemmung und einen offenen Ductus 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 fetalen Blutfluss mit der Folge einer verminderten Versorgung des Fetus mit Sauerstoff/Nährstoffen bedingt, zurückzuführen sind.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), vorverkleisterte Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid (wasserfrei)..

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackung mit 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000 Tabletten.

Möglicherweise werden 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 entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel GmbH, Muthgasse 36/2, 1190 Wien

8. Zulassungsnummern

Lisinostad 5 mg: Z.Nr. 1-24217

Lisinostad 10 mg: Z.Nr. 1-24218

Lisinostad 20 mg: Z.Nr. 1-24219

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassungen

24.09.2001/ 19.08.2009

10. Stand der Information

Juni 2019

Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig