

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisinopril Genericon 5 mg Tabletten
Lisinopril Genericon 10 mg Tabletten
Lisinopril Genericon 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lisinopril Genericon 5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 5,44 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 5 mg Lisinopril (wasserfrei).

Lisinopril Genericon 10 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 10,89 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 10 mg Lisinopril (wasserfrei).

Lisinopril Genericon 20 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 21,78 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 20 mg Lisinopril (wasserfrei).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Lisinopril Genericon 5 mg Tabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit der Einprägung "5" auf einer Seite und mit beidseitiger Bruchkerbe.

Lisinopril Genericon 10 mg Tabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit der Einprägung "10" auf einer Seite und mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe.

Lisinopril Genericon 20 mg Tabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit der Einprägung "20" auf einer Seite und mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe.

Lisinopril Genericon 5 mg Tabletten können in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Lisinopril Genericon 10 mg und 20 mg Tabletten können in 4 gleiche Dosen 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 und Art der Anwendung

Lisinopril Genericon sollte einmal täglich oral eingenommen werden. Wie alle Arzneimittel, die einmal täglich verabreicht werden, sollte Lisinopril Genericon jeden Tag etwa um die gleiche Zeit eingenommen werden. Die Resorption von Lisinopril Genericon wird durch Mahlzeiten nicht beeinflusst.

Die Dosis ist entsprechend den Besonderheiten des einzelnen Patienten und je nach Ansprechen des Blutdrucks individuell anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Um Lisinopril Genericon in zwei bzw. vier gleiche Teile zu brechen, wird die Tablette mit der Bruchkerbe nach oben auf einen harten Untergrund gelegt und mit dem Daumen Druck auf die gekerbte Oberfläche ausgeübt.

Bluthochdruck

Lisinopril Genericon 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 ist unter ärztlicher Überwachung einzuleiten. 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 bis 4 Wochen erreicht werden kann. Die in kontrollierten klinischen Langzeitstudien maximal verabreichte Dosis betrug 80 mg/Tag.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie im Altern von 6-16 Jahren

Die empfohlene Initialdosis beträgt bei Patienten mit einem Gewicht von 20 bis <50 kg Körpergewicht (KG) 2,5 mg einmal täglich und bei Patienten mit ≥ 50 kg KG 5 mg einmal täglich. Die Dosierung ist bei Patienten mit 20 bis <50 kg KG bis zu einer täglichen Maximaldosis von 20 mg und bei Patienten mit ≥ 50 kg KG bis zu einer täglichen Maximaldosis von 40 mg individuell anzupassen. Es gibt keine Studien zur Anwendung von Dosen über 0.61 mg/kg (oder über 40 mg) bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion sind eine niedriger Initialdosis oder verlängerte Dosierungsintervalle in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die mit Diuretika behandelt werden

Nach Beginn der Behandlung mit Lisinopril Genericon 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, ist die Diuretikatherapie 2-3 Tage vor Beginn der Therapie mit Lisinopril Genericon zu beenden. Bei Patienten mit Bluthochdruck, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, ist die Therapie mit Lisinopril Genericon mit einer Dosis von 5 mg zu beginnen. Die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel sind zu überwachen. Die nachfolgende Dosierung von Lisinopril Genericon ist je nach Ansprechen des Blutdrucks anzupassen. Falls nötig, kann die Diuretikatherapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Tabelle 1 Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Anfangsdosis (mg/Tag)
weniger als 10 ml/min (einschl. 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 ist je nach Ansprechen des Blutdrucks anzupassen.
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 ist Lisinopril Genericon als Begleittherapie zu Diuretika und gegebenenfalls zu Digitalis oder Betablockern einzusetzen. Die Therapie mit Lisinopril Genericon kann mit einer Initialdosis von 2,5 mg einmal täglich begonnen werden, die unter ärztlicher Überwachung einzunehmen ist, um die Anfangswirkung auf den Blutdruck zu beobachten. Eine Erhöhung der Dosis von Lisinopril Genericon ist folgendermaßen vorzunehmen:

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

Die Dosis ist je nach Ansprechen des einzelnen Patienten auf die Behandlung anzupassen. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Hypotonie, z.B. Patienten mit Salz- oder Hyponatriämie, Patienten mit Hypovolämie oder Patienten, die mit starken Diuretika behandelt worden sind, sind diese Störungen möglichst vor einer Therapie mit Lisinopril Genericon zu beheben. Die Nierenfunktion und die Serumkaliumkonzentration sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Akuter Herzinfarkt

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

Initialdosis (während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt)

Die Behandlung mit Lisinopril Genericon kann innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome begonnen werden. Eine Behandlung soll nicht eingeleitet werden, wenn der systolische Blutdruck niedriger ist als 100 mmHg ist. Die erste Dosis Lisinopril Genericon 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 systolischem 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) ist die Initialdosis Lisinopril Genericon an die Kreatinin-Clearance des Patienten anzupassen (siehe Tabelle 1).

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Bei Vorliegen einer Hypotonie (systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg) kann die tägliche Erhaltungsdosis auf 5 mg reduziert werden. Falls notwendig, kann vorübergehend die Dosis weiter auf 2,5 mg reduziert werden. Bei anhaltender Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg über mehr als 1 Stunde) ist Lisinopril Genericon abzusetzen.

Die Behandlung ist 6 Wochen lang fortzusetzen. Anschließend ist der Patient erneut zu untersuchen. Bei Patienten, die Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln, soll die Behandlung mit Lisinopril Genericon 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 Lisinopril Genericon 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) ist die Initialdosis für Lisinopril Genericon entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten anzupassen (siehe Tabelle 1).

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern mit Hypertonie im Alter von > 6 Jahren, aber für andere Indikationen liegen keine Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Lisinopril bei Kindern für andere Indikationen mit Ausnahme von Hypertonie wird daher nicht empfohlen.

Die Anwendung von Lisinopril bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Kindern mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1.73 m²) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Menschen

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, sind die in Tabelle 1 angegebenen Richtlinien zur Bestimmung der Initialdosis von Lisinopril Genericon zu verwenden. Danach ist die Dosis je nach Ansprechen des Blutdrucks anzupassen.

Anwendung bei Patienten nach Nierentransplantation

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)–Hemmer
- angioneurotisches Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern
- angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie: Die Behandlung mit Lisinopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 bei Patienten, die unter schwerer reninabhängiger Hypertonie leiden (siehe Abschnitte 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 sind der Therapiebeginn und die Dosiseinstellung sorgfältig zu überwachen. Ähnliche Überlegungen treffen für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder cerebrovaskulären Erkrankungen zu, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Herzinfarkt oder zu einem Schlaganfall führen kann.

Beim Auftreten einer Hypotonie ist der Patient in Rückenlage zu bringen und hat, 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 ist die Dosis zu reduzieren, wenn der systolische Blutdruck 120 mmHg oder weniger beträgt. Die Erhaltungsdosen sind auf 5 mg oder vorübergehend auf 2,5 mg zu reduzieren, wenn der systolische Blutdruck 100 mmHg oder weniger beträgt. Bei anhaltender Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg länger als 1 Stunde) ist Lisinopril abzusetzen.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) ist die anfängliche Dosis von Lisinopril entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten einzustellen (siehe Tabelle 1 im Abschnitt 4.2). Danach ist die Dosierung je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung anzupassen. 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 eine akute, normalerweise reversible Niereninsuffizienz 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 üblicherweise nach Absetzen 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 ist die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung zu beginnen. Da eine Behandlung mit Diuretika zu den oben genannten Erscheinungsformen beitragen kann, ist diese abzusetzen und die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Lisinopril zu überwachen.

Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne eine offensichtlich vorbestehende Nierenerkrankung kam es, insbesondere wenn Lisinopril gemeinsam mit einem Diuretikum verabreicht wurde, zu Erhöhungen des Blutharnstoffs und Serumkreatinins, 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 wird eine Behandlung mit Lisinopril bei Patienten mit Symptomen einer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatininkonzentration von > 177 Mikromol/l und/oder eine Proteinurie von mehr als 500 mg/24 h) nicht empfohlen. Wenn sich eine Nierenfunktionsstörung unter Behandlung mit Lisinopril Genericon entwickelt (Serumkreatininkonzentration > 265 Mikromol/l oder eine Verdoppelung des Wertes vor der Behandlung), hat der Arzt den Abbruch der Behandlung mit Lisinopril in Erwägung ziehen.

Überempfindlichkeitsreaktionen/angioneurotisches Ödem

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 ist Lisinopril sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung und Überwachung einzuleiten, 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 Zungenödemen berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. In solchen Fällen ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten. Diese kann in der Verabreichung von Adrenalin und/oder dem Freihalten der Luftwege bestehen. 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 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 Abschnitt 4.3).

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

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für ein Angioödem 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 ist die Verwendung eines anderen Dialysemembrantyps in Erwägung zu ziehen oder Antihypertensiva einer anderen Klasse zu verwenden.

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.

Desensibilisierung

Bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer Desensibilisierungsbehandlung 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. Die genauen Abläufe bei diesem Syndrom sind nicht bekannt. 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 Neutropenie auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Lisinopril ist mit ausgesprochener Vorsicht bei Patienten anzuwenden, 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 bereits eine Nierenfunktionsstörung besteht. 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 sind anzuweisen, 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 nichtproduktiv, anhaltend und verschwindet beim Absetzen der Therapie. Im Rahmen einer Differentialdiagnose des Hustens ist an einen Husten zu denken, 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. Tritt eine Hypotonie auf und kann 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 sind bei Patienten, die ACE-

Hemmer erhalten, mit Vorsicht anzuwenden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Diabetes

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

Lithium

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

Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft soll keine Behandlung mit ACE-Hemmern begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der ACE-Hemmer Therapie nicht als absolut notwendig gilt, sind Patienten, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Therapie umzustellen, für die ein entsprechendes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft belegt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern umgehend zu beenden und gegebenenfalls eine Alternativtherapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

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

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

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie wird nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Diuretika

Wenn ein Diuretikum zusätzlich zur Therapie mit Lisinopril verabreicht 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 Abschnitte 4.4 und 4.2).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Lisinopril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Lisinopril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim

bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Lisinopril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

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 Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serumlithiumkonzentration und der Lithiumtoxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko für eine 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, sind die Serumlithiumwerte sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Verabreichung 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 eine akute Niereninsuffizienz auftreten, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wie z.B. bei älteren oder dehydrierten Patienten.

Goldpräparate

Nach Injektion von Goldpräparaten (wie z.B. Natriumaurothiomalat) auftretende nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation einschließlich Flush, Nausea, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwerwiegend sein können) wurden häufiger bei Patienten, die eine ACE-Hemmer Therapie erhielten, beobachtet.

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 senken.

Trizyklische Antidepressiva / Antipsychotika / Anästhetika

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

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 für eine 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.

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die das Risiko für ein Angioödem erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos für ein Angioödem 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 für ein Angioödem führen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der ACE-Hemmer Therapie nicht als unumgänglich angesehen wird, müssen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative antihypertensive Therapien umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzen.

Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgebrochen werden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer im zweiten und dritten Trimenon foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3). Hat eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im zweiten oder dritten Trimenon stattgefunden, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keinerlei Information über die Anwendung von Lisinopril während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Lisinopril nicht empfohlen, und es ist eine alternative Behandlung vorzuziehen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Benommenheit oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

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

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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

selten: Verminderung des Hämoglobins, Verminderung des Hämatokrits
sehr selten: Knochenmarksdepression, 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: Benommenheit, Kopfschmerz
gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen
selten: geistige Verwirrung
nicht bekannt: Symptome einer Depression, Synkope

Herz- und Gefäßerkrankungen:

häufig: orthostatische Wirkungen (einschließlich Hypotonie)
gelegentlich: Herzinfarkt oder Schlaganfall, 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 Magen-Darm-Trakts:

häufig: Durchfall, Erbrechen
gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen
selten: Mundtrockenheit
sehr selten: Pankreatitis, intestinales angioneurotisches Ödem, Hepatitis - entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Gelbsucht und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz, Überempfindlichkeit/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, kutanes Pseudolymphom
nicht bekannt: 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 lassen darauf schließen, dass Lisinopril von pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Allgemeinen gut vertragen wird, und dass das Sicherheitsprofil in dieser Altersgruppe mit dem bei Erwachsenen vergleichbar ist.

Meldung des Verdachtes 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 begrenzt Daten zur Verfügung. Symptome, die mit der Überdosierung eines ACE-Hemmers in Zusammenhang gebracht werden, können Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Herzklopfen, Bradykardie, Benommenheit, Ängstlichkeit und Husten einschließen.

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 sind häufig zu kontrollieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, rein
ATC-Klassifizierung: 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 vasokonstriktorischem 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 der Glykohämoglobine (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 mit 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 mit 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 Ereignisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht empfohlen.

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 für unerwünschte 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, Nierenfunktionsstörungen).

In einer klinischen Studie mit 115 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 6-16 Jahren erhielten Patienten, die weniger als 50 kg wogen, entweder 0.625 mg, 2.5 mg oder 20 mg Lisinopril einmal täglich und Patienten, die 50 kg oder mehr wogen, entweder 1.25 mg, 5 mg oder 40 mg Lisinopril einmal täglich. Am Ende der 2. Woche hatte das einmal täglich verabreichte Lisinopril den Blutdruck am Ende des Dosierungsintervalls dosisabhängig gesenkt und bei Dosen von über 1.25 mg wurde eine konstante antihypertensiven Wirksamkeit nachgewiesen.

Diese Wirkung wurde in der Absetzphase bestätigt, in der der diastolische Blutdruck bei den Patienten, die randomisiert Placebo zugeordnet wurden, um etwa 9 mmHg mehr anstieg als bei Patienten, die randomisiert weiter die mittleren und hohen Lisinopril-Dosen erhielten. Die dosisabhängige antihypertensive Wirkung von Lisinopril war in mehreren demographischen Subgruppen (Alter, Tanner-Stadium, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit) durchgängig zu beobachten.

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 Resorption 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 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.

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 Arzneimittellakkumulation beiträgt. Diese terminale Phase ist wahrscheinlich die Zeit, während der die Bindung von Lisinopril an ACE gesättigt ist. Sie ist nicht dosisproportional.

Eingeschränkte Leberfunktion

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 und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde bei 29 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 und 16 Jahren mit Hypertonie und einem GFR über 30 ml/min/1.73m² untersucht. Nach Dosen von 0.1 bis 0.2 mg/kg wurden maximale Plasmaspiegel innerhalb von 6 Stunden erreicht. Die auf der Wiederauffindung im Urin basierende Resorption betrug ca. 28%. Diese Werte sind ähnlich denen, die vorher bei Erwachsenen ermittelt wurden.

Die in dieser Studie bei Kindern gemessenen Werte für AUC und C_{max} stimmten mit den bei Erwachsenen beobachteten Werten überein.

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 Mehrfachdosis-toxizität, 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 und Nährstoffen bedingt, zurückzuführen sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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/AL-Blisterpackungen mit 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000 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

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

A-8054 Graz

E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Lisinopril Genericon 5 mg Tabletten: 1-24257

Lisinopril Genericon 10 mg Tabletten: 1-24258

Lisinopril Genericon 20 mg Tabletten: 1-24259

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 30. Oktober 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich

30 Tabletten