

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisinopril 1A Pharma 5 mg - Tabletten
Lisinopril 1A Pharma 10 mg - Tabletten
Lisinopril 1A Pharma 20 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 5 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat).
Eine Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat).
Eine Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Lisinopril 1A Pharma 5 mg - Tabletten

Die Tabletten sind rund, bikonvex, mit Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tabletten sind gleichmäßig rot, gesprenkelt, mit einer glatten Oberfläche.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lisinopril 1A Pharma 10 mg - Tabletten

Die Tabletten sind rund, bikonvex, mit Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tabletten sind gleichmäßig rot, gesprenkelt, mit einer glatten Oberfläche.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lisinopril 1A Pharma 20 mg - Tabletten

Die Tabletten sind rund, bikonvex, mit Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tabletten sind gleichmäßig rot, gesprenkelt, mit einer glatten Oberfläche.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung der Hypertonie.

Herzinsuffizienz

Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz.

Akuter Myokardinfarkt

Kurzzeit-Behandlung (6 Wochen) hämodynamisch stabiler Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Myokardinfarkt.

Renale Komplikationen eines Diabetes mellitus

Behandlung der Nierenerkrankung bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lisinopril sollte oral als tägliche Einmaldosis eingenommen werden. Wie alle einmal täglich angewendeten Arzneimittel sollte Lisinopril jeden Tag um etwa die gleiche Zeit eingenommen werden. Die Resorption von Lisinopril wird durch Nahrung nicht beeinflusst. Die Dosis sollte individuell entsprechend dem Profil des Patienten und dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hypertonie

Lisinopril kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Klassen antihypertensiver Medikamente angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Anfangsdosis

Bei Patienten mit Hypertonie beträgt die übliche empfohlene Anfangsdosis 10 mg. Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (insbesondere solchen mit renovaskulärer Hypertonie, Salz- und/oder Volumenmangel, kardialer Dekompensation, schwerer Hypertonie) kann es nach der Anfangsdosis zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von 2,5-5 mg empfohlen und die Behandlung sollte unter ärztlicher Überwachung begonnen werden. Bei Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion ist eine niedrigere Anfangsdosis erforderlich (siehe Tabelle 1 unten).

Erhaltungsdosis

Die übliche wirksame Erhaltungsdosis beträgt 20 mg und wird als tägliche Einmaldosis verabreicht. Im Allgemeinen kann die Dosis weiter angehoben werden, wenn sich die gewünschte therapeutische Wirkung mit einem bestimmten Dosisniveau nicht innerhalb von 2 bis 4 Wochen erzielen lässt. Die in kontrollierten klinischen Langzeit-Studien verwendete Höchstdosis betrug 80 mg/Tag.

Mit Diuretika behandelte Patienten

Nach Beginn einer Behandlung mit Lisinopril kann es zu einer symptomatischen Hypotonie kommen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie ist bei Patienten, die aktuell mit Diuretika behandelt werden, erhöht. Aus diesem Grund ist Vorsicht geboten, da diese Patienten einen Volumen- und/oder Salzverlust aufweisen könnten. Falls möglich sollte das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril abgesetzt werden. Bei hypertensiven Patienten, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Behandlung mit Lisinopril mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden. Die Nierenfunktion und die Kalium-Serumspiegel sind zu überwachen. Anschließend sollte die Dosierung von Lisinopril an das Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Falls erforderlich kann die Diuretika-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Anwendung bei hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 – 16 Jahren

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 – 50 kg ist die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg einmal täglich und bei Patienten mit mehr als 50 kg Körpergewicht 5 mg täglich. Bei Patienten, die 20 – 50 kg wiegen, sollte die Dosierung bis zu einem Maximum von 20 mg täglich individuell angepasst werden, bei Patienten mit mehr als 50 kg bis zu einem Maximum von 40 mg. Dosierungen über 0,61 mg/kg (oder mehr als 40 mg) sind bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Kindern mit einer verminderten Nierenfunktion sollte eine geringere Anfangsdosis oder ein verlängertes Dosisintervall in Betracht gezogen werden.

Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis auf der Basis der Creatinin-Clearance wie in Tabelle 1 gezeigt angepasst werden.

Tabelle 1 Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Creatinin-Clearance (ml/min)	Anfangsdosis (mg/Tag)
Unter 10 ml/min (einschließlich von Dialyse-Patienten)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

*Dosierung und/oder Häufigkeit der Verabreichung sollten abhängig vom Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.

Die Dosis kann schrittweise bis zum Erreichen einer Blutdruckkontrolle oder bis auf maximal 40 mg pro Tag angehoben werden.

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sollte als Zusatztherapie zu Diuretika und, sofern geeignet, Digitalis oder Betablockern angewendet werden. Die Behandlung mit Lisinopril kann mit einer Anfangsdosis von einmal täglich 2,5 mg begonnen werden. Diese Anfangsdosis sollte unter ärztlicher Überwachung verabreicht werden, um die initiale Wirkung auf den Blutdruck zu bestimmen.

Die Dosis von Lisinopril sollte angehoben werden:

- In Dosisstufen von nicht mehr als 10 mg
- In Abständen von mindestens 2 Wochen
- Auf die höchste von dem Patienten vertragene Dosis bis auf maximal 35 mg pro Tag

Dosisanpassungen sollten auf der Basis des klinischen Ansprechens des individuellen Patienten erfolgen. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine symptomatische Hypotonie wie z.B. Patienten mit Salzverlust (mit oder ohne Hyponatriämie), Patienten mit Hypovolämie und Patienten, die eine intensive Diuretika-Therapie erhalten haben, sollte die entsprechende Störung, sofern möglich, vor der Behandlung mit Lisinopril korrigiert werden. Die Nierenfunktion und die Kalium-Serumspiegel sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Akuter Myokardinfarkt

Die Patienten sollten, sofern geeignet, die empfohlenen Standardtherapien wie Thrombolytika, Acetylsalicylsäure und Betablocker erhalten. Intravenöses oder transdermales Nitroglycerin kann gemeinsam mit Lisinopril angewendet werden.

Anfangsdosis (die ersten 3 Tage nach dem Infarkt)

Die Behandlung mit Lisinopril kann innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Symptome begonnen werden. Die Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn der systolische Blutdruck unter 100 mm Hg liegt. Als erste Dosis von Lisinopril werden 5 mg per os verabreicht, gefolgt von 5 mg nach 24 Stunden, 10 mg nach 48 Stunden und anschließend 10 mg einmal täglich. Patienten, deren systolischer Blutdruck bei Behandlungsbeginn oder in den ersten 3 Tagen nach dem Infarkt niedrig ist (120 mm Hg oder darunter), sollten eine geringere Dosis erhalten (2,5 mg per os) (siehe Abschnitt 4.4). Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte die Anfangsdosis von Lisinopril Tabletten auf der Basis der Creatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis beträgt einmal täglich 10 mg. Sollte es zu einer Hypotonie kommen (systolischer Blutdruck von 100 mm Hg oder darunter), kann eine tägliche Erhaltungsdosis von 5 mg verabreicht werden, falls erforderlich mit vorübergehender Reduktion auf 2,5 mg. Bei Auftreten einer länger anhaltenden Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mm Hg über mehr als 1 Stunde) ist Lisinopril abzusetzen.

Die Behandlung sollte über 6 Wochen fortgesetzt werden und der Patient anschließend erneut beurteilt werden. Patienten, bei denen Symptome einer Herzinsuffizienz auftreten, sollten die Behandlung mit Lisinopril fortsetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Renale Komplikationen eines Diabetes mellitus

Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus und beginnender Nephropathie beträgt die Dosis von Lisinopril 10 mg einmal täglich und kann, falls erforderlich, auf 20 mg einmal täglich angehoben werden, um einen diastolischen Blutdruck im Sitzen von unter 90 mm Hg zu erzielen.

Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte die Anfangsdosis von Lisinopril auf der Basis der Creatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Population

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei hypertensiven Kindern, die älter als 6 Jahre sind und keine Erfahrungen in den anderen Anwendungsgebieten (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Lisinopril wird bei Kindern in anderen Anwendungsgebieten als bei Hypertonie nicht empfohlen.

Die Anwendung von Lisinopril wird bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Kindern mit schwerer Nierenschädigung (GFR <30 ml/min/1,73m²) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei älteren Patienten

In klinischen Studien ergab sich keine altersabhängige Änderung des Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofils des Arzneimittels. Wenn das fortgeschrittene Alter mit einer Abnahme der Nierenfunktion verbunden ist, sollte die Anfangsdosis von Lisinopril allerdings auf der Basis der Vorgaben aus Tabelle 1 bestimmt werden.

Anschließend sollte die Dosis auf der Basis des Blutdruckansprechens angepasst werden.

Anwendung bei Patienten mit Nierentransplantat

Es gibt keine Erfahrungen bezüglich der Anwendung von Lisinopril bei Patienten mit kurz zurück liegender Nierentransplantation. Aus diesem Grund wird die Behandlung mit Lisinopril nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Lisinopril, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder irgendeinen anderen Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmer oder einen der sonstigen Bestandteile
- Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie in der Anamnese.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites oder drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril 1A Pharma Arzneimittel die Aliskiren enthalten ist bei Patienten mit Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. (Siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Bei hypertensiven Patienten ohne Komplikationen wird eine symptomatische Hypotonie selten beobachtet. Bei hypertensiven Patienten, die Lisinopril erhalten, ist eine Hypotonie wahrscheinlicher, wenn der Patient einen Volumenmangel aufweist, z.B. aufgrund von Diuretika-Therapie, salzarter Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen, oder eine schwere reninabhängige Hypertonie aufweist (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne begleitender Niereninsuffizienz wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für eine derartige symptomatische Hypotonie ist am höchsten bei denjenigen Patienten mit höherem Schweregrad der Herzinsuffizienz, der sich in der Anwendung hoher Dosen von

Schleifendiuretika, einer Hyponatriämie oder einer funktionellen Einschränkung der Nierenfunktion widerspiegelt. Patienten mit erhöhtem Risiko für eine symptomatische Hypotonie sollten bei Behandlungsbeginn und während Dosisanpassungen engmaschig überwacht werden. Vergleichbare Überlegungen gelten für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulärer Erkrankung, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Insult führen könnte. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patienten flach auf dem Rücken gelagert werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für weitere Dosen. Diese können in der Regel ohne Probleme verabreicht werden, sobald der Blutdruck durch die Volumenexpansion angestiegen ist.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz, die einen normalen oder niedrigen Blutdruck aufweisen, kann es unter Lisinopril zu einer zusätzlichen Senkung des systemischen Blutdrucks kommen. Diese Wirkung ist erwartet und in der Regel kein Grund für einen Abbruch der Therapie. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Lisinopril erforderlich werden.

Hypotonie bei akutem Myokardinfarkt

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bei denen das Risiko besteht, dass es nach der Behandlung mit einem Vasodilator zu einer weiteren schwerwiegenden hämodynamischen Verschlechterung kommt, darf keine Behandlung mit Lisinopril begonnen werden. Dazu gehören Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 100 mm Hg oder darunter sowie solche mit kardiogenem Schock. In den ersten 3 Tagen nach dem Infarkt sollte bei einem systolischen Blutdruck von 120 mm Hg oder darunter die Dosis reduziert werden. Wenn der systolische Blutdruck 100 mm Hg oder weniger beträgt, sollte die Erhaltungsdosis auf 5 mg oder vorübergehend auf 2,5 mg verringert werden. Hält die Hypotonie an (systolischer Blutdruck von unter 90 mm Hg über mehr als 1 Stunde) ist Lisinopril abzusetzen.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie auch andere ACE-Hemmer sollte Lisinopril Patienten mit Mitralklappenstenose und Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes wie Aortenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie mit Vorsicht verabreicht werden.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte die Anfangsdosis von Lisinopril auf der Basis der Creatinin-Clearance des Patienten (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2) und dann in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten angepasst werden. Bei diesen Patienten gehört die routinemäßige Überwachung der Kalium- und Creatinin-Spiegel zur normalen medizinischen Praxis.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine nach Beginn der Behandlung mit einem ACE-Hemmer auftretende Hypotonie eine gewisse weitere Verschlechterung der Niereninsuffizienz hervorrufen. In diesem Zusammenhang wurde über Fälle von akutem Nierenversagen berichtet, das in der Regel reversibel war.

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder mit einer Stenose der Arterie einer Einzelniere, die mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern behandelt wurden, wurden Anstiege der Blutharnstoff-Spiegel und der Creatinin-Serumspiegel beobachtet, die in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel waren. Die Wahrscheinlichkeit für eine derartige Wirkung ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz besonders hoch. Liegt zudem eine renovaskuläre Hypertonie vor, besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter enger ärztlicher Überwachung in niedrigen Dosen und mit vorsichtiger Dosistitration begonnen werden. Da eine Behandlung mit Diuretika zu der beschriebenen Wirkung beitragen kann, sollten Diuretika abgesetzt werden und die Nierenfunktion in den ersten Wochen der Behandlung mit Lisinopril überwacht werden.

Bei einigen Patienten mit Hypertonie, die keine offensichtliche vorbestehende Nierengefäßkrankung aufwiesen, kam es zu Anstiegen der Blutharnstoff-Spiegel und der Creatinin-Serumspiegel, die in der Regel leicht ausgeprägt und vorübergehend waren. Dies war insbesondere der Fall, wenn Lisinopril gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Eine derartige Wirkung ist bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion wahrscheinlicher. Möglicherweise sind eine Dosisreduktion und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Lisinopril erforderlich.

Beim akuten Myokardinfarkt sollte bei Patienten mit Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung, definiert als Creatinin-Serumkonzentration von mehr als 177 Mikromol/l und/oder Proteinurie von mehr als 500 mg/24 h, keine Behandlung mit Lisinopril begonnen werden. Wenn sich unter der Behandlung mit Lisinopril eine Nierenfunktionsstörung ausbildet (Creatinin-Serumkonzentration von mehr als 265 Mikromol/l oder Verdoppelung der vor der Behandlung bestehenden Werte), sollte der Arzt erwägen, Lisinopril abzusetzen.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer erhielten - darunter Lisinopril - wurde selten über ein Angioödem von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx berichtet. Dieses Angioödem kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In einem derartigen Fall ist Lisinopril unverzüglich abzusetzen und eine geeignete Behandlung und Überwachung einzuleiten. Es ist sicher zu stellen, dass die Symptome vollständig abgeklungen sind, bevor der Patient entlassen wird. Auch in Fällen, in denen nur die Zunge geschwollen ist und keine Atembeschwerden vorliegen, kann der Patient eine längerfristige Beobachtung benötigen, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend ist.

Sehr selten wurden Todesfälle aufgrund eines Angioödems mit Ödem von Larynx oder Zunge beschrieben. Patienten mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx weisen wahrscheinlich eine Obstruktion der Atemwege auf, was insbesondere auch für solche Patienten gilt, die in der Anamnese einen operativen Eingriff im Bereich der Atemwege aufweisen. In derartigen Fällen ist unverzüglich eine Notfallbehandlung einzuleiten, die die Verabreichung von Adrenalin und/oder die Offenhaltung der Atemwege umfassen kann. Der Patient sollte unter enger ärztlicher Überwachung bleiben, bis die Symptome vollständig und dauerhaft abgeklungen sind.

Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer verursachen bei schwarzen Patienten häufiger ein Angioödem als bei Patienten anderer Hautfarbe.

Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese, das nicht im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie stand, können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems unter einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer aufweisen (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko eines Angioödems (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktoide Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

Bei Patienten, die eine Dialyse mit High-Flux-Membranen (z.B. AN 69) erhielten und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten sollte in Erwägung gezogen werden, eine andere Art von Dialyse-Membran oder eine andere Klasse von antihypertensiven Arzneimitteln zu verwenden.

Anaphylaktoide Reaktionen im Rahmen einer Low-Density-Lipoprotein-(LDL-)Apherese

In seltenen Fällen kam es bei Patienten, die während einer Low-Density-Lipoprotein-(LDL-) Apherese mit Dextransulfat ACE-Hemmer erhielten, zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen wurden vermieden, indem die Behandlung mit dem ACE-Hemmer vor jeder Apherese vorübergehend ausgesetzt wurde.

Desensibilisierung

Patienten, die während einer Desensibilisierungstherapie (z.B. mit Hymenopteringift) ACE-Hemmer erhielten, zeigten anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen konnten bei den gleichen Patienten vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurde, traten jedoch bei versehentlicher erneuter Verabreichung des Arzneimittels wieder auf.

Leberinsuffizienz

Sehr selten gingen ACE-Hemmer mit einem Syndrom einher, das mit einem cholestatischen Ikterus beginnt und zu einer fulminanten Nekrose sowie (manchmal) zum Tod fortschreitet. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die Lisinopril erhalten und bei denen es zu einer Gelbsucht oder zu einem deutlichen Anstieg der Leberenzyme kommt, sollten Lisinopril absetzen und angemessen ärztlich nachbeobachtet werden.

Neutropenie/Agranulozytose

Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten wurden Fälle von Neutropenie/Agranulozytose, Thrombopenie und Anämie beschrieben. Eine Neutropenie ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere komplizierende Faktoren selten. Die Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Lisinopril sollte bei Patienten mit Kollagenose, immunsuppressiver Therapie, Therapie mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, und zwar insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei einigen dieser Patienten kam es zu schwerwiegenden Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Lisinopril bei derartigen Patienten angewendet wird, wird empfohlen, regelmäßig die Leukozytenzahlen zu bestimmen und der Patient sollte darüber unterrichtet werden, etwaige Zeichen einer Infektion zu berichten.

Rasse

Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer verursachen bei schwarzen Patienten häufiger ein Angioödem als bei Patienten anderer Hautfarbe. Wie auch andere ACE-Hemmer kann Lisinopril bei schwarzen Patienten eventuell eine weniger wirksame Blutdrucksenkung als bei Patienten anderer Hautfarbe bewirken, was möglicherweise auf die höhere Prävalenz eines Low-Renin-Zustandes in der Population schwarzer Patienten mit Hypertonie zurückzuführen ist.

Husten

Unter der Anwendung von ACE-Hemmern wurde Husten beschrieben. Dieser Husten ist charakteristischerweise nicht produktiv, persistierend und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten ist als Teil der Differentialdiagnose eines Hustens zu berücksichtigen.

Operative Eingriffe/Anästhesie

Lisinopril kann bei Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff vorgenommen wird, oder während einer Anästhesie mit Substanzen, die eine Hypotonie hervorrufen, die Bildung von Angiotensin II im Zuge einer kompensatorischen Renin-Freisetzung blockieren. Sollte es zu einer Hypotonie kommen, von der angenommen wird, dass sie auf diesen Mechanismus zurückzuführen ist, kann diese durch eine Volumenexpansion korrigiert werden.

Hyperkaliämie

Bei einigen mit ACE-Hemmern (darunter Lisinopril) behandelten Patienten wurde ein Anstieg der Kalium-Serumspiegel beobachtet.

Zu den Patienten, für die das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören jene mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, oder jene, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe anwenden; oder Patienten, die andere Wirkstoff anwenden, die mit einem erhöhten Serum-Kalium-Spiegel zusammenhängen (z. B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Sollte die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Wirkstoffe als angemessen erachtet werden, ist eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Diabetes mellitus

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die orale Antidiabetika oder Insulin erhalten, sollte die Blutzuckerregulation in den ersten Monaten der Behandlung mit einem ACE-Hemmer engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Die Kombination von Lithium mit Lisinopril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dual-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 die Abnahmen der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere blutdrucksenkende Mittel

Wenn Lisinopril mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln (z.B. Glyceryl-Trinitrat und andere Nitrate oder andere Vasodilatoren) verwendet wird, kann es zu zusätzlicher Blutdrucksenkung kommen.

Diuretika

Wenn bei einem mit Lisinopril behandelten Patienten ein Diuretikum zur Therapie hinzugefügt wird, ist die antihypertensive Wirkung in der Regel additiv. Bei Patienten, die bereits Diuretika erhalten und insbesondere bei solchen, bei denen die Diuretika-Therapie erst vor kurzem begonnen wurde, kann es gelegentlich zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen, wenn Lisinopril hinzugefügt wird. Das Risiko für eine symptomatische Hypotonie unter Lisinopril kann minimiert werden, wenn das Diuretikum vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.2).

Kalium-Supplemente, kaliumsparende Diuretika und kaliumhaltige Salzsubstitute und andere Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können

Auch wenn der Kalium-Serumspiegel in klinischen Studien in der Regel im Normbereich blieb, kam es bei einigen Patienten zu einer Hyperkaliämie. Die Anwendung von Kalium-Supplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzsubstituten und anderen Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können, kann – insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion - zu einem signifikanten Anstieg der Kalium-Serumspiegel führen. Eine entsprechende Überwachung des Kaliums sollte erfolgen. Siehe Abschnitt 4.4.

Wenn Lisinopril mit einem kaliumausschwemmenden Diuretikum verabreicht wird, kann eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie gebessert werden.

mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Angioödeme (siehe Abschnitt 4.4).

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

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

Lithium

Unter der gemeinsamen Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern wurden reversible Anstiege der Lithium-Serumkonzentrationen und Toxizität beschrieben. Die gleichzeitige Anwendung eines Thiazid-Diuretikums kann das Risiko für eine Lithium-Toxizität erhöhen und die bereits erhöhte Lithium-Toxizität unter ACE-Hemmern verstärken. Die Anwendung von Lisinopril mit Lithium wird nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination jedoch als notwendig erweist, sollte eine sorgfältige Überwachung der Lithium-Serumspiegel erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure $\geq 3g/Tag$

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosierungen, COX-2 Inhibitoren und nicht selektiven NSAR) kann zu einer Verzögerung der blutdrucksenkenden Wirkung führen. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen, inklusive einer akuten Niereninsuffizienz und eines Anstieges des Serumkaliums. Dies trifft vor allem auf Patienten mit bereits bestehenden Nierenfunktionsstörungen zu. Diese Wirkungen sind normalerweise reversibel. Die Kombination sollte mit Vorsicht verschrieben werden, vor allem bei älteren Patienten. Es soll darauf geachtet werden, dass die Patienten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen und die Nierenfunktion soll nach Beginn der Kombinationstherapie und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Gold

Nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Flush, Übelkeit, Schwindelgefühl und Hypotonie, die sehr schwerwiegend sein können) nach injizierbarem Gold (z.B. Natriumaurothiomalat) wurden bei Patienten, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern behandelt wurden, häufiger berichtet.

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

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

(einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Andere Antihypertonika

Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen kann die hypotensive Wirkung von Lisinopril verstärken. Die gemeinsame Anwendung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren, kann den Blutdruck weiter senken.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Narkotika

Die gemeinsame Anwendung bestimmter Narkotika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einer weiteren Reduktion des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern verringern.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien wiesen darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern mit Antidiabetika (Insulin oder orale Antidiabetika) eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie zur Folge haben kann. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieses Phänomens erschien in den ersten Wochen der kombinierten Therapie sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht.

Gewebe-Plasminogen-Aktivatoren

Die gleichzeitige Behandlung mit Gewebe-Plasminogen-Aktivatoren kann das Risiko von Angioödem erhöhen.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betablocker, Nitrate

Lisinopril kann gemeinsam mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischer Dosierung), Thrombolytika, Betablockern und/oder Nitraten angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch 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 Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Trimesters fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollten eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im zweiten oder dritten Trimester stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lisinopril in die menschliche Muttermilch übergeht. Lisinopril geht in die Milch von säugenden Ratten über. Die Anwendung von Lisinopril wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

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

Beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass es gelegentlich zu Benommenheit/Schwindel oder Müdigkeit kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während einer Behandlung mit Lisinopril oder anderen ACE-Hemmern in der folgenden Häufigkeit beobachtet oder beschrieben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Abnahme des Hämoglobins, Abnahme des Hämatokrits.

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

Endokrine Erkrankungen

Selten: Syndrom der unverhältnismäßigen Sekretion des anti-diuretischen Hormons (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr selten: Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Benommenheit/Schwindel, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Stimmungsveränderungen, Parästhesien, Schwindel, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Halluzinationen

Selten: geistige Verwirrtheit, Veränderungen des Geruchsinns

Nicht bekannt: Depressive Verstimmungen, Synkope

Herzerkrankungen und Gefäßerkrankungen:

Häufig: orthostatische Wirkungen (einschließlich einer Hypotonie)

Gelegentlich: Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult, möglicherweise aufgrund einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Raynaud-Phänomen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Husten

Gelegentlich: Rhinitis

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Diarrhö, Erbrechen

Gelegentlich: Übelkeit, abdominale Schmerzen und Verdauungsstörungen

Selten: Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis, intestinales Angioödem, Hepatitis- entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Gelbsucht und Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus

Selten: Urtikaria, Alopezie, Psoriasis, Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Larynx (siehe Abschnitt 4.4)

sehr selten: Schwitzen, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutane Pseudolymphome

Es wurde ein Symptomenkomplex beschrieben, der eines oder mehrere der folgenden Symptome umfassen kann: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positive antinukleäre Antikörper (ANA), Anstieg der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Lichtempfindlichkeit oder andere dermatologische Manifestationen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Nierenfunktionsstörung

Selten: Urämie, akute Niereninsuffizienz

Sehr selten: Oligurie/Anurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Impotenz

Selten: Gynäkomastie

Endokrine Erkrankungen

Selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Hypersekretion (SIADH)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Müdigkeit, Asthenie

Untersuchungen:

Gelegentlich: Anstieg des Blutharnstoffs, Anstieg des Creatinin-Serumspiegels, Anstieg der Leberenzyme, Hyperkaliämie

Selten: Anstieg der Bilirubin-Serumspiegel, Hyponatriämie.

Sicherheitsdaten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass Lisinopril von hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen gut vertragen wird und dass das Sicherheitsprofil in dieser Altersgruppe mit dem bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar 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

Es liegen begrenzt Daten zu einer Überdosierung beim Menschen vor. Mögliche Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern sind Hypotonie, Kreislauf-Schock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Benommenheit/Schwindel, Angst und Husten. Die empfohlene Behandlung der Überdosierung ist die intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalzlösung. Wenn es zu einer Hypotonie kommt, sollte der Patient in Schockposition gelagert werden. Sofern verfügbar, kann eine Behandlung mittels Infusion von Angiotensin II und/oder intravenösen Katecholaminen in Erwägung gezogen werden. Wenn die Aufnahme nur wenig zurück liegt, sind Maßnahmen zu ergreifen, die auf die Elimination von Lisinopril abzielen (z.B. Emesis, Magenspülung, Verabreichung von Absorbentien und Natriumsulfat). Lisinopril kann durch eine Hämodialyse aus dem allgemeinen Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei einer therapieresistenten Bradykardie ist eine Schrittmachertherapie indiziert. Vitalparameter, Elektrolyt-Serumspiegel und Creatinin-Konzentration sollten häufig kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer,
ATC-Code: C09A A03

Wirkmechanismus

Lisinopril ist ein Peptidyl-Dipeptidase-Hemmer. Es hemmt das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), das die Umwandlung von Angiotensin I in das vasokonstriktive Peptid Angiotensin II katalysiert. Angiotensin II stimuliert außerdem die Aldosteron-Sekretion durch die Nebennierenrinde. Die Hemmung von ACE führt zu einer Abnahme der Angiotensin-II-Konzentrationen, wodurch es zu einer Verringerung der Vasopressor-Aktivität und zu einer Verminderung der Aldosteron-Sekretion kommt. Letzteres kann zu einem Anstieg der Kalium-Serumkonzentrationen führen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Während angenommen wird, dass der Mechanismus, über den Lisinopril den Blutdruck senkt, primär die Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist, ist Lisinopril auch bei Patienten mit Low-Renin-Hypertonie antihypertensiv wirksam. ACE ist mit der Kininase II identisch, einem Enzym, das Bradykinin abbaut. Ob erhöhte Spiegel an Bradykinin, einem wirkstarken vasodilatatorischen Peptid, für die therapeutischen Wirkungen von Lisinopril von Bedeutung sind, muss noch aufgeklärt werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Auswirkungen von Lisinopril auf die Mortalität und Morbidität der Herzinsuffizienz wurden durch Vergleich 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 an 3.164 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten bei überlebenden Patienten bewirkte hochdosiertes Lisinopril im Vergleich zu niedrigdosiertem Lisinopril eine Reduktion des Risikos für den kombinierten Endpunkt aus Mortalität aller Ursachen und stationären Aufenthalten aller Ursachen um 12 % ($p = 0,002$) und eine Reduktion des Risikos für die Mortalität aller Ursachen und kardiovaskuläre stationäre Aufenthalte um 8 % ($p = 0,036$). Es wurde eine Reduktion des Risikos für die Mortalität aller Ursachen (8 %; $p = 0,128$) und die kardiovaskuläre Mortalität (10 %; $p = 0,073$) beobachtet. In einer Post-hoc-Analyse wurde die Anzahl der stationären Aufenthalte wegen Herzinsuffizienz bei mit hochdosiertem Lisinopril behandelten Patienten gegenüber solchen, die niedrig dosiertes Lisinopril erhielten, um 24 % ($p = 0,002$) verringert. Der symptomatische Nutzen war bei mit hochdosiertem und niedrigdosiertem Lisinopril behandelten Patienten vergleichbar.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die allgemeinen Profile an unerwünschten Ereignissen bei mit hochdosiertem oder niedrigdosiertem Lisinopril behandelten Patienten in Bezug auf sowohl Art als auch Anzahl vergleichbar waren. Vorhersagbare Ereignisse, die aus der ACE-Hemmung resultierten, wie eine Hypotonie und eine Änderung der Nierenfunktion, waren beherrschbar und führten selten zu einem Behandlungsabbruch. Husten war bei mit hochdosiertem Lisinopril behandelten Patienten seltener als unter der niedrigen Dosis.

In der GISSI-3-Studie, die ein 2x2-faktorielles Design verwendete, um die Auswirkungen von Lisinopril und Nitroglycerin bei 6-wöchiger Verabreichung allein oder in Kombination an 19.394 Patienten, die die Behandlung innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Myokardinfarkt erhielten, mit einer Kontrolle zu vergleichen, bewirkte Lisinopril im Vergleich zur Kontrolle eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 11 % ($2p = 0,03$). Die Risikoreduktion war unter Nitroglycerin nicht signifikant, wohingegen die Kombination aus Lisinopril und Nitroglycerin eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 17 % gegenüber den Kontrollen bewirkte ($2p = 0,02$). In den Untergruppen der älteren Patienten (Alter > 70 Jahre) und der Frauen, die zuvor als Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko definiert worden waren, wurde in Bezug auf einen kombinierten Endpunkt aus Mortalität und kardialer Funktion ein signifikanter Nutzen beobachtet. Der kombinierte Endpunkt zeigte auch nach 6 Monaten für alle Patienten und für die Hochrisiko-Untergruppen einen signifikanten Nutzen bei den über 6 Wochen mit Lisinopril oder Lisinopril plus Nitroglycerin behandelten Patienten, was auf eine präventive Wirkung von Lisinopril hinweist. Wie bei einer vasodilatatorischen Therapie allgemein zu erwarten, war die Behandlung mit Lisinopril mit erhöhten Inzidenzen von Hypotonien und Nierenfunktionsstörungen verbunden, die allerdings nicht mit einer proportionalen Zunahme der Mortalität einhergingen.

In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie, die an 335 hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus und durch eine Mikroalbuminurie charakterisierter beginnender Nephropathie Lisinopril mit einem Calciumantagonisten verglich, bewirkte Lisinopril 10 mg bis 20 mg bei einmal täglicher Verabreichung über 12 Monate eine Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 13/10 mm Hg und eine Verringerung der Albuminexkretionsrate im Urin um 40 %. Bei Vergleich mit dem Calciumantagonisten, der eine vergleichbare Blutdrucksenkung erzielte, zeigten die mit Lisinopril behandelten Patienten eine signifikant ausgeprägtere Reduktion der Albuminexkretionsrate im Urin, was nachweist, dass die ACE-hemmende Wirkung von Lisinopril die Mikroalbuminurie zusätzlich zur Senkung des Blutdrucks über einen direkten am Nierengewebe angreifenden Mechanismus reduzierte. Die Behandlung mit Lisinopril hat keinen Einfluss auf die Blutzuckerregulation, was sich im Fehlen einer relevanten Wirkung auf die Spiegel des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) äußert.

Dualblockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS)

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

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

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

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu

einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie mit 115 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 16 Jahren erhielten Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Lisinopril einmal am Tag und Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhielten 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Lisinopril einmal am Tag. Nach zwei Wochen verringerte Lisinopril, einmal täglich verabreicht, den Blutdruck dosisabhängig, wobei sich bei Dosen von mehr als 1,25 mg eine durchgängige antihypertensive Wirksamkeit zeigte. Diese Wirkung wurde durch einen Auslassversuch bestätigt. Dabei stieg der diastolische Blutdruck bei Patienten, die Placebo erhielten, um ca. 9 mm Hg stärker an, als bei Patienten, die weiterhin mittlere und hohe Dosen Lisinopril erhielten. Die dosisabhängige antihypertensive Wirkung von Lisinopril zeigte sich durchgängig bei den verschiedenen demographischen Subgruppen: Alter, Tanner-Stadien, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Nach oraler Verabreichung von Lisinopril treten innerhalb von etwa 7 Stunden maximale Serumkonzentrationen auf, wobei sich allerdings bei Patienten mit Myokardinfarkt ein Trend zu einer geringfügigen Verzögerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration zeigte. Auf der Basis des Nachweises im Urin beträgt die Lisinopril-Resorption im Mittel etwa 25 % und weist über die untersuchte Spanne (5-80 mg) eine interindividuelle Variabilität von 6-60 % auf.

Die absolute Bioverfügbarkeit ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz um etwa 16 % vermindert. Die Resorption von Lisinopril wird durch die Gegenwart von Nahrung nicht beeinflusst.

Verteilung

Lisinopril scheint nicht an andere Serumproteine als das zirkulierende Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) zu binden. Studien an Ratten weisen darauf hin, dass Lisinopril nur in geringem Maße über die Blut-Hirn-Schranke tritt.

Elimination

Lisinopril unterliegt keiner Metabolisierung und wird vollständig unverändert im Urin ausgeschieden. Nach mehrfacher Verabreichung weist Lisinopril eine effektive Akkumulationshalbwertszeit von 12,6 Stunden auf. Die Clearance von Lisinopril beträgt bei gesunden Probanden etwa 50 ml/min. Abnehmende Konzentrationen zeigen eine verlängerte terminale Phase, die nicht zur Akkumulation des Arzneimittels beiträgt. Diese terminale Phase repräsentiert wahrscheinlich die einer Sättigung unterliegende Bindung an ACE und ist nicht dosisproportional.

Einschränkung der Leberfunktion

Eine Einschränkung der Leberfunktion bei Patienten mit Zirrhose hatte im Vergleich zu gesunden Probanden eine Abnahme der Lisinopril-Resorption (etwa 30 % gemäß Bestimmung über den Nachweis im Urin), aber eine Zunahme der Exposition (etwa 50 %) zur Folge, was auf eine Verminderung der Clearance zurückzuführen ist.

Einschränkung der Nierenfunktion

Eine Einschränkung der Nierenfunktion vermindert die Elimination von Lisinopril, das über die Nieren ausgeschieden wird. Allerdings wird diese Abnahme nur dann klinisch bedeutsam, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min liegt. Bei einer leichten bis mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30-80 ml/min) nahm die mittlere AUC nur um 13 % zu, während bei einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 5-30 ml/min) eine Zunahme der mittleren AUC auf das 4,5fache beobachtet wurde.

Lisinopril ist dialysierbar. Im Verlauf einer 4-stündigen Hämodialyse nahmen die Lisinopril-Plasmakonzentrationen um durchschnittlich 60 % ab, wobei die Dialyse-Clearance zwischen 40 und 55 ml/min lag.

Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz weisen eine höhere Lisinopril-Exposition auf als gesunde Probanden (Zunahme der AUC um durchschnittlich 125 %), allerdings liegt auf der Basis des Lisinopril-Nachweises im Urin im Vergleich zu gesunden Probanden eine verminderte Resorption von etwa 16 % vor.

Ältere Patienten

Ältere Patienten weisen höhere Blutspiegel und höhere Werte der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Zunahme um etwa 60 %) auf als jüngere Personen.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde bei 29 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren mit einer GFR über 30ml/min/1,73m² untersucht. Nach Dosierungen von 0,1 bis 0,2mg/kg traten die Steady-State-Peak-Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 6 Stunden ein und der resorbierte Anteil, berechnet auf Basis der Wiederfindung im Urin, betrug ungefähr 28%. Diese Werte sind mit den zuvor bei Erwachsenen ermittelten Daten vergleichbar. Die AUC- und C_{max}-Werte bei Kindern in dieser Studie stimmten mit den bei Erwachsenen beobachteten überein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Für die Klasse der Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer wurde gezeigt, dass sie unerwünschte Auswirkungen auf die späte fetale Entwicklung haben, was ein Absterben von Feten und kongenitale Effekte zur Folge hat, die insbesondere den Schädel betreffen. Ebenso wurde über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumshemmung und einen offenen Ductus arteriosus berichtet. Es wird angenommen, dass diese Entwicklungsanomalien zum Teil auf eine direkte Wirkung von ACE-Hemmern auf das fetale Renin-Angiotensin-System und zum Teil auf eine aus einer mütterlichen Hypotonie resultierende Ischämie und eine Abnahme des Blutflusses zwischen Fetus und Plazenta und Verringerung der Sauerstoff-/Nährstoff-Zufuhr zum Feten zurückzuführen sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphatdihydrat
Croscarmellose-Natrium
Maisstärke
Mannitol
Magnesiumstearat
Eisenoxid rot (E-172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lisinopril 1A Pharma 5 mg - Tabletten

Polyvinylchlorid/Aluminium-Blisterpackungen in Pappschachteln mit 10, 14, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 98 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Lisinopril 1A Pharma 10 mg - Tabletten

Polyvinylchlorid/Aluminium-Blisterpackungen in Pappschachteln mit 10, 14, 28, 30, 50, 98 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Lisinopril 1A Pharma 20 mg - Tabletten

Polyvinylchlorid/Aluminium-Blisterpackungen in Pappschachteln mit 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 und 100x1 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Lisinopril 1A Pharma 5 mg – Tabletten; Z. Nr: 1-24982

Lisinopril 1A Pharma 10 mg - Tabletten; Z. Nr: 1-24983

Lisinopril 1A Pharma 20 mg - Tabletten; Z. Nr: 1-24984

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.06.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.12.2006

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig