

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lisinopril STADA® 2,5 mg Tabletten
Lisinopril STADA® 5 mg Tabletten
Lisinopril STADA® 10 mg Tabletten
Lisinopril STADA® 20 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Lisinopril STADA® 2,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 2,5 mg Lisinopril als Lisinopril-Dihydrat.

Lisinopril STADA® 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Lisinopril als Lisinopril-Dihydrat.

Lisinopril STADA® 10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril als Lisinopril-Dihydrat.

Lisinopril STADA® 20 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril als Lisinopril-Dihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette

Lisinopril STADA® 2,5 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit dem Aufdruck „2,5“ auf einer Seite und beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in 2 gleich große Dosen geteilt werden.

Lisinopril STADA® 5 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit dem Aufdruck „5“ auf einer Seite und beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in 2 gleich große Dosen geteilt werden.

Lisinopril STADA® 10 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit dem Aufdruck „10“ auf einer Seite und beidseitiger Kreuzbruchkerbe.

Lisinopril STADA® 20 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit dem Aufdruck „20“ auf einer Seite und beidseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die 10 mg und 20 mg Tablette kann in 4 gleich große 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 STADA® sollte einmal täglich oral eingenommen werden. Wie alle Arzneimittel,

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

Die Tabletten werden mit der Bruchkerbe nach oben auf eine harte Unterlage gelegt. Durch Daumendruck von oben kann die Tablette (STADA Vario-Tabs®) zerteilt werden, und zwar Lisinopril STADA® 2,5 mg und 5 mg in 2 gleich große Teile und Lisinopril STADA® 10 mg und 20 mg in 4 gleich große Teile.

Bluthochdruck

Lisinopril STADA® 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 sollte unter ärztlicher Überwachung eingeleitet werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine niedrigere Anfangsdosis erforderlich (siehe Tabelle 1).

Erhaltungsdosis

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

Anwendung bei Kindern mit Hypertonie im Alter von 6–16 Jahren

Die empfohlene Initialdosis beträgt bei Patienten mit 20 bis <50 kg Körpergewicht (KG) 2,5 mg einmal täglich und bei Patienten mit ≥50 kg KG 5 mg einmal täglich. Die Dosierung sollte individuell bis auf maximal 20 mg täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis <50 kg und bis auf maximal 40 mg bei Patienten ≥50 kg KG angepasst werden. Dosen über 0,61 mg/kg KG (oder über 40 mg) wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion sind eine niedrigere Anfangsdosis oder verlängerte Dosierungsintervalle in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die mit Diuretika behandelt werden

Nach Beginn der Behandlung mit Lisinopril STADA® 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, sollte die Diurethikatherapie 2–3 Tage vor Beginn der Therapie mit Lisinopril STADA® beendet werden. Bei Patienten mit Bluthochdruck, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Lisinopril mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden. Die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel sollten überwacht werden. Die nachfolgende Dosierung von Lisinopril sollte je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Falls nötig, kann die Diurethikatherapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Tabelle 1:

Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

* Die Dosierung und/oder Häufigkeit der Verabreichung sollte je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Die Dosis kann schrittweise erhöht werden, entweder bis der Blutdruck unter Kontrolle ist oder auf maximal 40 mg täglich.

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sollte Lisinopril STADA® als Begleittherapie zu Diuretika und gegebenenfalls zu Digitalis oder Betablockern eingesetzt werden. Die Therapie mit Lisinopril kann mit einer Initialdosis von 2,5 mg einmal täglich begonnen werden, die unter ärztlicher Überwachung eingenommen werden sollte, um die Anfangswirkung auf den Blutdruck zu beobachten. Eine Erhöhung der Dosis von Lisinopril sollte folgendermaßen vorgenommen werden:

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

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

Akuter Herzinfarkt

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

Initialdosis (während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt)

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

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

Erhaltungsdosis

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

Die Behandlung sollte 6 Wochen lang fortgesetzt werden. Anschließend sollte der Patient erneut untersucht werden. Bei Patienten, die Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln, sollte die Behandlung mit Lisinopril 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 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) sollte die Initialdosis für Lisinopril entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Anwendung bei Kindern

Zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern im Alter von >6 Jahren mit Hypertonie gibt es begrenzte Erfahrungen, aber es liegen keine Erfahrungen bei anderen Anwendungsgebieten vor (siehe Abschnitt 5.1). Lisinopril wird bei Kindern zur Anwendung bei anderen Anwendungsgebieten außer bei Hypertonie nicht empfohlen.

Lisinopril wird nicht bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Kindern mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR

<30 ml/min/1,73 m²) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

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

Anwendung bei Patienten nach Nierentransplantation

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern
- Angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril STADA® 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie tritt bei Patienten mit unkompliziertem Bluthochdruck selten auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Hypotonie bei Bluthochdruck-Patienten auftritt, die Lisinopril erhalten, ist größer, wenn das Blutvolumen verringert worden ist (z.B. durch Diuretikatherapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen), oder die Patienten unter schwerer 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 sollte der Therapiebeginn und die Dosiseinstellung sorgfältig überwacht werden. Ähnliche Überlegungen treffen für Patienten mit ischämischer Herzkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen zu, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Herzinfarkt oder zu einem zerebrovaskulären Ereignis führen kann.

Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls 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 sollte die Dosis reduziert werden, wenn der systolische Blutdruck ≤120 mmHg beträgt. Die Erhaltungsdosen sollten auf 5 mg oder vorübergehend auf 2,5 mg reduziert werden, wenn der systolische Blutdruck ≤100 mmHg beträgt. Bei anhaltender Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg länger als 1 Stunde) sollte Lisinopril abgesetzt werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Bei einigen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder mit einer einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere, die mit ACE-Hemmern behandelt worden sind, wurden Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins beobachtet, die

normalerweise nach Abbruch der Therapie reversibel waren. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Bestehen einer renovaskulären Hypertonie ist das Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung begonnen werden. Da eine Behandlung mit Diuretika zu den oben genannten Erscheinungsformen beitragen kann, sollten diese abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Lisinopril überwacht werden.

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen/angioneurotische Ödeme

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt wurden, wurde selten über angioneurotische Ödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen sollte Lisinopril sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung und Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung der Patienten zu gewährleisten. Auch bei 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 und 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 sollte sofort eine Notfalltherapie eingeleitet werden. Diese kann in der Verabreichung von Adrenalin und/oder dem Freihalten der Luftwege bestehen. Der Patient

sollte sorgfältig ärztlich überwacht werden, bis die Symptome vollständig und anhaltend beseitigt sind.

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

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

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 sollte die Verwendung eines anderen Dialysemembrantyps in Erwägung gezogen werden oder Antihypertensiva einer anderen Klasse verwendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen während einer LDL-Lipoprotein-Apherese

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

Hyposensibilisierung

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

Leberinsuffizienz

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

Neutropenie/Agranulozytose

Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, ist über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet worden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere Komplikationen tritt selten eine Neutropenie auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Lisinopril sollte mit ausgesprochener Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen einer oder mehrere der nachfolgenden Faktoren zutreffen: Zu diesen Faktoren zählen Patienten mit Gefäßkollagenosen, Patienten unter Immunsuppressionstherapie oder Patienten die mit Allopurinol oder Procainamid behandelt werden. Dies gilt insbesondere, wenn eine Nierenfunktionsstörung vorbesteht. Bei einigen dieser Patienten kam es zu schweren Infektionen, die in einigen wenigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Lisinopril bei solchen Patienten angewendet wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes. Die Patienten sollten angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

Ethnische Zugehörigkeit

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

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

Husten

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

Operationen/Anästhesie

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

Hyperkaliämie

Eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels wurde bei einigen Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt wurden. Bei folgenden Patienten besteht ein Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie: Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, von Kaliumzusatzstoffen oder von kaliumhaltigen Salzersatzstoffen, oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels verbunden sind (z.B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels wird empfohlen, wenn

die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Arzneimittel für notwendig erachtet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Diabetes

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

Lithium

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

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika

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

Kaliumzusatzstoffe, kaliumsparende Diuretika oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Obwohl die Serumkaliumspiegel in den klinischen Studien üblicherweise innerhalb normaler Grenzwerte lagen, trat bei einigen Patienten eine Hyperkaliämie auf. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und die gleichzeitige Anwendung kaliumsparender Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), von Kaliumzusatzstoffen oder von kaliumhaltigen Salzersatzstoffen. Die Anwendung kaliumsparender Diuretika, von Kaliumzusatzstoffen oder von kaliumhaltigen Salzen kann zu einem erheblichen Anstieg der Serumkaliumwerte führen, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Wenn Lisinopril zusammen mit einem kaliumausscheidenden Diuretikum verabreicht wird, besteht die Möglichkeit, dass die durch das Diuretikum induzierte Hypokaliämie gebessert (abgemildert) wird.

Lithium

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

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

Die Anwendung von NSAR als Langzeittherapie kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers reduzieren. NSAR und ACE-Hemmer haben eine additive Wirkung auf den Anstieg des Serumkaliums und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind normalerweise reversibel. In seltenen Fällen kann ein akutes Nierenversagen auftreten, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wie z.B. bei älteren oder dehydrierten Patienten.

Gold-Verbindungen

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

Andere blutdrucksenkende Mittel

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angio-

tensin-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).

Tricyclische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren.

Antidiabetika

Aus epidemiologischen Studien haben sich Hinweise ergeben, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika) zu einer erhöhten blutzuckersenkenden Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Dieses Phänomen trat mit größerer Wahrscheinlichkeit in den ersten Wochen einer kombinierten Behandlung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Beta-blocker, Nitrate

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem

Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Lisinopril STADA® in der Stillzeit vorliegen, wird Lisinopril STADA® nicht empfohlen. Eine alternative Behandlung mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Verminderung des Hämoglobins, Verminderung des Hämatokrits.

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie.

Erkrankungen des Nervensystems und des psychiatrischen Systems

Häufig: Benommenheit, Kopfschmerz.
Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen.

Selten: geistige Verwirrung.

Nicht bekannt: Depressive Symptome, Synkope.

Herzerkrankungen

Häufig: orthostatische Wirkungen (einschließlich Hypotonie).

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten.

Gelegentlich: Rhinitis.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen.

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen.

Selten: Mundtrockenheit.

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Selten: Urtikaria, Alopezie, Psoriasis.

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

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 das Sicherheitsprofil in dieser Altersgruppe mit dem bei Erwachsenen 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

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

Therapie einer Intoxikation

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer
ATC-Code: C09A A03

Lisinopril ist ein Peptidyl-dipeptidase-Inhibitor. Es hemmt das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), das die Umwandlung von Angiotensin I zum vasokonstriktorischem Peptid Angiotensin II katalysiert. Angiotensin II stimuliert ebenfalls die Aldosteronsekretion durch die Nebennierenrinde. Eine Hemmung des ACE führt zu verminderten Konzentrationen von Angiotensin II, das zu einer verminderten vasokonstriktorischem Aktivität und zu einer verringerten Aldosteronsekretion führt. Letzteres kann zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration füh-

ren. 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 vasodilatatorisches 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 2×2 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, wur-

de ein signifikanter Vorteil für den kombinierten Endpunkt Mortalität und Herzfunktion beobachtet. Der kombinierte Endpunkt für alle Patienten sowie für die Gruppen mit hohem Risiko zeigte zum Zeitpunkt 6 Monate auch einen signifikanten Vorteil für die mit Lisinopril oder für die mit Lisinopril plus Glyceroltrinitrat über 6 Wochen behandelten Patienten, was auf eine prophylaktische Wirkung von Lisinopril hindeutet. Wie bei jeder Behandlung mit einem Vasodilatator zu erwarten, war die Lisinopril-Therapie mit einer erhöhten Inzidenz von Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen verbunden, jedoch nicht mit einer proportionalen Erhöhung der Mortalität.

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

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

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

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

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

Aus diesem Grund 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 besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

In einer klinischen Studie mit 115 Kindern im Alter von 6–16 Jahren mit Hypertonie erhielten die Patienten, die weniger als 50 kg wogen, entweder 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Lisinopril einmal täglich und die Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg 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 antihypertensive Wirksamkeit nachgewiesen.

Diese Wirkung wurde in einer Absetzphase bestätigt, in der der diastolische Blutdruck bei den Patienten, die randomisiert Placebo zugeordnet wurden, um etwa 9 mm Hg mehr anstieg als bei den Patienten, die randomisiert weiter die mittleren oder hohen Dosen von Lisinopril erhielten. Die dosisabhängige blutdrucksenkende 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 Plasmapiegel innerhalb von ca. 7 Stunden erreicht, obwohl bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eine Tendenz zu einer geringen zeitlichen Verzögerung bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen bestand. Auf Basis des Nachweises im Urin beträgt die mittlere Absorption von Lisinopril ungefähr 25% mit einer Schwankungsbreite von 6–60% zwischen den Patienten für den untersuchten Dosisbereich (5–80 mg). Die absolute Bioverfügbarkeit ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz um ca. 16% reduziert. Die Absorption von Lisinopril wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Verteilung

Lisinopril wird anscheinend außer an das im Blut zirkulierende Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) nicht an andere Plasmaproteine gebunden. Studien mit Ratten zeigen,

dass Lisinopril die Blut-Hirn-Schranke nur schwer überwindet.

Elimination

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

Leberschädigung

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Durch eine eingeschränkte Nierenfunktion wird die Elimination von Lisinopril, das über die Nieren ausgeschieden wird, verringert. Dies wird klinisch relevant, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min liegt. Bei leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–80 ml/min) war die durchschnittliche AUC lediglich um 13% erhöht, während bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 5–30 ml/min) eine 4,5-fache Erhöhung der durchschnittlichen AUC beobachtet wurde. Lisinopril kann durch Dialyse entfernt werden. Während der Dialyse verringerten sich die Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 4 Stunden um durchschnittlich 60%, wobei die Dialyse-Clearance zwischen 40 und 55 ml/min lag.

Herzinsuffizienz

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

Kinder

Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde bei 29 pädiatrischen Patienten im Alter von 6–16 Jahren mit Hypertonie und einer GFR über 30 ml/min/1,73 m² untersucht. Nach Dosen von 0,1 bis 0,2 mg/kg KG wurden maximale Plasmaspiegel innerhalb von 6 Stunden erreicht. Die auf der Wiederauffindung im Urin basierende Resorption betrug etwa 28%. Diese Werte waren jenen ähnlich, 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 Mehrfachdosistoxizität, Genotoxizität und des kanzerogenen Potentials auf kein besonderes Risiko für den Menschen schließen. Für die Gruppe der ACE-Hemmer wurde gezeigt, dass sie unerwünschte Wirkungen auf die Spätentwicklung des Feten haben, die zum Tod des Feten und anderen 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 Blut und Nährstoffen bedingt, zurückzuführen sind.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) Maisstärke, vorverkleisterte Stärke (Mais), Mannitol (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lisinopril STADA® 2,5 mg Tabletten
Nicht über 25 °C lagern.

Lisinopril STADA® 5 mg/- 10 mg/- 20 mg Tabletten
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackung.

Lisinopril STADA® 2,5 mg Tabletten
Originalpackung mit 100 Tabletten.

Lisinopril STADA® 5 mg/- 10 mg/- 20 mg Tabletten
Originalpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: <http://www.stadapharm.de>

8. Zulassungsnummern

47580.00.00
47580.01.00
47580.02.00
47580.03.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassung:
21.03.2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03.09.2009

10. Stand der Information

Oktober 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin