LISAM 10 mg/5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.
Weiße oder weißliche, runde, flache, Tablette mit schrägem Rand mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Gravur „A+L“ auf der anderen Seite, Durchmesser ca. 8 mm.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.
LISAM ist als Substitutionstherapie für erwachsene Patienten bestimmt, deren Blutdruck mit gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril und Amlodipin in derselben Dosis angemessen eingestellt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette täglich. Die Tageshöchstdosis beträgt eine Tablette.
Kombinationspräparate mit fester Dosis sind im Allgemeinen nicht für die Initialtherapie geeignet. LISAM ist nur bei Patienten indiziert, bei denen die optimale Erhaltungsdosis für Lisinopril und Amlodipin auf 10 mg und 5 mg titriert wurde.
Wenn eine Dosisanpassung notwendig wird, kann eine Dosistitration mit den einzelnen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu finden, sind die Patienten unter Verwendung der einzelnen Wirkstoffe Lisinopril und Amlodipin individuell zu titrieren. Nierenfunktion, Kalium- und Natriumkonzentrationen im Serum sind während der Behandlung mit LISAM zu überwachen. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, ist LISAM abzusetzen und nach entsprechender Anpassung - durch eine Therapie mit den einzelnen Wirkstoffen zu ersetzen. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es sind noch keine Dosierungsempfehlungen für Patienten mit leichter bis mittlerer Einschränkung der Leberfunktion festgesetzt worden. Deshalb hat die Wahl der Dosis mit Vorsicht zu erfolgen und es ist am unteren Ende des Dosierungsbereiches (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) zu beginnen. Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu ermitteln, sind die Patienten mit der freien Kombination von Lisinopril und Amlodipin individuell zu titrieren.
Die Pharmakokinetik von Amlodipin bei schwer eingeschränkter Leberfunktion ist nicht untersucht worden. Die Therapie mit Amlodipin ist daher bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion mit der niedrigsten Dosis zu beginnen und es ist langsam zu titrieren.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LISAM bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Ältere Patienten sind mit Vorsicht zu behandeln.
In klinischen Studien fanden sich keine altersbedingten Änderungen des Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofils von Amlodipin oder Lisinopril. Um die optimale Erhaltungsdosis für ältere Patienten zu finden, sind sie mit der freien Kombination von Lisinopril und Amlodipin individuell zu titrieren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Da die Resorption des Präparates nicht durch Nahrung beeinflusst wird, kann LISAM unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, also vor, während oder nach den Mahlzeiten.

4.3 Gegenanzeigen

Bezogen auf Lisinopril:

- Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen anderen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer.
- Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von LISAM 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).

Bezogen auf Amlodipin:

- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Derivate.
- Schwere Hypotonie.

– Schock (einschließlich kardiogener Schock)
– Obstruktion des Ausflusstrakts des linken Ventrikels (hochgradige Aortenstenose)
– Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Bezogen auf LISAM:

Alle oben beschriebenen Gegenanzeigen, die sich auf die individuellen Einzelbestandteile beziehen, beziehen sich ebenso auf die feste Kombination LISAM.

– Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle unten stehenden Warnhinweise hinsichtlich der individuellen Einzelbestandteile beziehen sich ebenso auf die feste Kombination LISAM.

Bezogen auf Lisinopril:

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 Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz - mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz - wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt am ehesten bei Patienten mit höheren Schweregraden der Herzinsuffizienz auf, was durch Verwendung von hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder beeinträchtigter Nierenfunktion reflektiert sein kann. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie sind der Therapiebeginn und die Dosiseinstellung sorgfältig zu überwachen. Ähnliche Überlegungen treffen für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen zu, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Herzinfarkt oder zu einem zerebrovaskulären Ereignis führen kann.

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

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

Hypotonie beim akuten Herzinfarkt

Eine Behandlung mit Lisinopril darf bei Patienten mit einem akuten Herzinfarkt nicht eingeleitet werden, bei denen ein Risiko für eine weitere Verschlechterung der Hämodynamik nach einer Behandlung mit einem Vasodilatator besteht. Dabei handelt es sich um Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 100 mmHg oder weniger, oder um Patienten mit kardiogenem Schock. Während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt ist die Dosis zu reduzieren, wenn der systolische Blutdruck ≤ 120 mmHg oder weniger beträgt. Die Erhaltungsdosen sind auf 5 mg oder vorübergehend auf 2,5 mg zu reduzieren, wenn der systolische Blutdruck ≤ 100 mmHg oder weniger beträgt. Bei anhaltender Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als < 90 mmHg länger als 1 Stunde) ist Lisinopril abzusetzen.

Aorten- und Mitralstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) ist die anfängliche Dosis von Lisinopril entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten einzustellen. Danach ist die Dosierung je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung anzupassen. Die routinemäßige Kontrolle von Kalium und Kreatinin ist Teil der üblichen medizinischen Behandlung für diese Patienten.

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

Bei einigen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder mit einer einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere, die mit ACE-Hemmern behandelt worden sind, wurden Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins beobachtet, die gewöhnlich nach Abbruch der Therapie reversibel sind. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Bestehen einer renovaskulären Hypertonie ist das Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung zu beginnen. Da die Behandlung mit Diuretika hierbei möglicherweise ein mitwirkender Faktor ist, ist diese zu beenden und die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Lisinopril-Therapie zu überwachen.

Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne eine offensichtlich vorbestehende Nierenerkrankung ist es, insbe-

sondere wenn Lisinopril gemeinsam mit einem Diuretikum verabreicht wurde, zu erhöhten Blutharnstoff- und Serumkreatininspiegeln gekommen, die gewöhnlich gering und vorübergehend waren. Normalerweise tritt dies eher bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion auf. Unter Umständen ist eine Verminderung der Dosis und/oder das Absetzen des Diuretikums und/oder von Lisinopril erforderlich.
Bei akutem Herzinfarkt darf eine Behandlung mit Lisinopril bei Patienten mit Symptomen einer Nierenfunktionsstörung, definiert als Serumkreatininkonzentration von > 177 Mikromol/l und/oder eine Proteinurie von mehr als 500 mg/24 Stunden, nicht begonnen werden. Wenn sich eine Nierenfunktionsstörung unter Behandlung mit Lisinopril entwickelt (Serumkreatininkonzentration > 265 Mikromol/l oder eine Verdoppelung des Wertes vor der Behandlung) hat der Arzt den Abbruch der Behandlung mit Lisinopril in Erwägung zu ziehen.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen über Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen ist Lisinopril sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung und Überwachung einzuleiten, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung der Patienten zu gewährleisten. Auch bei den Patienten, bei denen nur die Zunge, ohne Atemnot, angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Corticosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.
Sehr selten wurde über Todesfälle, bedingt durch Angioödeme in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödemen, berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. In solchen Fällen ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten. Diese kann in der Verabreichung von Adrenalin und/oder dem Freihalten der Luftwege bestehen. Der Patient ist sorgfältig ärztlich zu überwachen, bis die Symptome vollständig und anhaltend beseitigt sind.
ACE-Hemmer führen bei dunkelhäutigen Patienten häufiger zu Angioödemen als bei nicht-dunkelhäutigen Patienten.
Bei Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese, das nicht im Zusammenhang mit einer Therapie mit einem ACE-Hemmer stand, kann das Risiko für ein Angioödem unter Therapie mit einem ACE-Hemmer erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3).

Anaphylaktische Reaktionen bei Dialysepatienten

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer LDL-Lipoprotein-Apherese

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

Desensibilisierung

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

Leberinsuffizienz

In sehr seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und zu einer fulminanten Nekrose und (manchmal) zum Tod führen kann. Die genauen Abläufe bei diesem Syndrom sind nicht bekannt. Patienten, die Lisinopril erhalten und bei denen es zu Gelbsucht oder einer erheblichen Erhöhung der Leberenzymwerte kommt, müssen Lisinopril absetzen und sie sind entsprechend medizinisch zu behandeln.

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 ist mit ausgesprochener Vorsicht bei Patienten anzuwenden, bei denen einer oder mehrere der nachfolgenden Faktoren zutreffen: Gefäßkollagenosen, Immunsuppressionstherapie oder Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid. Dies gilt insbesondere im Falle einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung. Bei einigen dieser Patienten kam es zu schweren Infektionen, die in einigen wenigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Lisinopril bei solchen Patienten angewendet wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes. Die Patienten sind anzuweisen, jedes Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptor-

Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, hat dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

Ethnische Zugehörigkeit

ACE-Hemmer führen bei dunkelhäutigen Patienten häufiger zu Angioödemen als bei nicht-dunkelhäutigen Patienten.
Wie andere ACE-Hemmer senkt Lisinopril den Blutdruck bei dunkelhäutigen Patienten unter Umständen weniger wirksam als bei nicht-dunkelhäutigen Patienten. Dies ist möglicherweise auf eine höhere Prävalenz von niedrigen Reninwerten bei dunkelhäutigen Hypertonikern 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 Differenzialdiagnose des Hustens ist an einen Husten zu denken, der durch ACE-Hemmer induziert wurde.

Operationen/Anästhesie

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

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 Kaliumpräparaten oder von kaliumhaltigem Salzersatz, oder Patienten, die andere Arzneimittel anwenden, die mit einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels verbunden sind (z. B. Heparin). 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, ist eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers im ersten Monat der Behandlung mit einem ACE-Hemmer durchzuführen (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

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

Schwangerschaft

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

Bezogen auf Amlodipin:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise ist nicht erwiesen.

Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz sind mit Vorsicht zu behandeln. In einer Placebo-kontrollierten Langzeit-Studie an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III und IV) wurde über eine erhöhte Inzidenz von Lungenödemen in der mit Amlodipin behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe berichtet (siehe Abschnitt 5.1).
Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sind bei Patienten mit kongestivem Herzversagen mit Vorsicht anzuwenden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und die Sterblichkeit erhöhen können.

Leberinsuffizienz

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC-Werte sind höher. Dosierungsempfehlungen sind nicht festgelegt worden. Daher ist die Behandlung mit Amlodipin am unteren Ende des Dosierungsbereiches zu beginnen und sowohl bei der Erstbehandlung als auch bei Dosiserhöhungen ist Amlodipin mit Vorsicht zu verabreichen. Eine langsame Titration der Dosis und sorgfältige Überwachung kann bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz erforderlich sein.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten hat eine Dosiserhöhung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Niereninsuffizienz
Amlodipin darf bei diesen Patienten in normalen Dosen verwendet werden. Änderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel stehen nicht in Korrelation zum Grad der Niereninsuffizienz. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Lisinopril

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

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

Kalium-Ergänzungsmittel, kaliumsparende Diuretika oder kaliumhaltiger Salzersatz
Obwohl die Serumkaliumspiegel in 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 von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigem Salzersatz. Die Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kalium- Ergänzungsmitteln oder kaliumhaltigen Salzsubstituten kann zu einem erheblichen Anstieg der Serumkaliumwerte führen, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion.
Wenn Lisinopril zusammen mit einem kaliumausscheidenden Diuretikum verabreicht wird, kann eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie gebessert werden.

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

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/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 für eine 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 ist mit Vorsicht zu verschreiben, vor allem bei älteren Patienten. Es ist darauf zu achten, dass die Patienten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen und die Nierenfunktion ist nach Beginn der Kombinationstherapie und danach in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Gold
Nach Injektion von Gold-Verbindungen (z. B. Natriumaurothiomalat) auftretende nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Hitzegefühl, Übelkeit, Schwindelgefühl und Hypotonie, die sehr schwerwiegend sein können) wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die eine ACE-Hemmer-Therapie erhielten.

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

Sympathomimetika
Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren.

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

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

Gewebsspezifische Plasminogenaktivatoren

Die gleichzeitige Behandlung mit gewebsspezifischen Plasminogenaktivatoren kann das Risiko für eine Angioödem erhöhen.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betablocker, Nitrate

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

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Amlodipin

Einfluss anderer Arzneimittel auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zusammen mit starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin– Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko für Hypotonie führen. Die klinischen Folgen dieser pharmakokinetischen Änderung können bei älteren Patienten deutlicher ausgeprägt sein. Eine klinische Überwachung und Dosisanpassung können dementsprechend notwendig sein.

CYP3A4-Induktoren

Es sind keine Daten zum Einfluss von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin verfügbar. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]) kann zu verringerten Plasmakonzentrationen von Amlodipin führen. Amlodipin ist mit Vorsicht zusammen mit CYP3A4-Induktoren anzuwenden

Die Verabreichung von Amlodipin zusammen mit Grapefruits oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu einem verstärkten blutdrucksenkenden Effekt führt.

Dantrolen (Infusion)

Bei Tieren wurden tödliches Herzkammerflimmern und Herz-Kreislauf-Zusammenbruch in Zusammenhang mit einer Hyperkaliämie nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen beobachtet. Wegen des Risikos einer Hyperkaliämie wird empfohlen, die gleichzeitige Verabreichung von Calciumkanalblockern, wie z. B. Amlodipin, bei Patienten mit Verdacht auf maligne Hyperthermie und bei der Behandlung der malignen Hyperthermie zu vermeiden.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenden Wirkungen von Amlodipin verstärken die blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amlodipin besteht ein Risiko für erhöhte Blutspiegeln von Tacrolimus; der Pharmakologische Mechanismus dieser Wechselwirkung ist jedoch nicht völlig geklärt. Um eine durch Tacrolimus bedingte Toxizität zu vermeiden, ist bei der Anwendung von Amlodipin bei mit Tacrolimus behandelten Patienten eine entsprechende Überwachung der Blutspiegel von Tacrolimus und bei Bedarf eine Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich.

Ciclosporin

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin bei gesunden Freiwilligen oder anderen Populationen, mit Ausnahme von Patienten mit Nierentransplantationen, durchgeführt, wobei unterschiedliche Erhöhungen der Talkonzentrationen (im Durchschnitt 0% - 40%) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantationen, die mit Amlodipin und Ciclosporin behandelt werden, ist der Ciclosporinspiegel zu überwachen und nötigenfalls sind Dosisreduktionen vorzunehmen.

Simvastatin

Die gleichzeitige Verabreichung mehrfacher Dosen von 10 mg Amlodipin zusammen mit 80 mg Simvastatin führte zu einer 77%igen Zunahme der Simvastatin-Exposition im Vergleich zu Simvastatin alleine. Die Dosis von Simvastatin bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist auf 20 mg täglich zu begrenzen.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von LISAM im ersten Trimester der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Trimester kontraindiziert.

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von Lisinopril und Amlodipin bei schwangeren Frauen aus angemessen kontrollierten klinischen Studien. Jedoch ist die Anwendung beider Wirkstoffe während der Schwangerschaft entweder nicht empfohlen oder kontraindiziert (zu substanz-spezifischen Einzelheiten siehe unten).

Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit LISAM sofort abzubrechen und, wenn angemessen, eine Alternativtherapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.4.).

Die Behandlung mit LISAM darf während der Schwangerschaft nicht begonnen werden.

Nur wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit LISAM als unerlässlich angesehen wird, sind Patientinnen,

die planen schwanger zu werden, auf eine andere antihypertensive Therapie mit etabliertem Sicherheitsprofil zur Anwendung während der Schwangerschaft umzustellen.

Bezogen auf Lisinopril

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

Es gibt keine eindeutigen epidemiologischen Beweise dafür, dass während des ersten Trimesters einer Schwangerschaft ein Teratogenitätsrisiko nach einer Exposition mit ACE-Hemmern besteht; ein leicht erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der ACE-Hemmer-Therapie nicht als absolut notwendig gilt, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine andere antihypertensive Therapie umzustellen, für die ein entsprechendes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft belegt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die ACE-Hemmer-Therapie sofort zu beenden und gegebenenfalls eine andere Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit einem ACE-Hemmer im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester beim Menschen zu Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Ossifikation des Schädels) und zu neonataler Toxizität (Niereninsuffizienz, Hypotonie, Hyperkaliämie) führt (siehe Abschnitt 5.3). Ist es während oder nach dem zweiten Schwangerschaftstrimester zu einer Exposition mit ACE-Hemmern gekommen sein, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels des Fötus empfohlen. Kinder, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sind sorgfältig im Hinblick auf eine Hypotonie zu überwachen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Bezogen auf Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft ist beim Menschen noch nicht belegt. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft ist nur dann empfohlen, wenn es keine sichereren Alternativen gibt und die Erkrankung selbst ein größeres Risiko für Mutter und Fötus darstellt.

Stillzeit

Da keine Informationen zur Anwendung von Lisinopril und Amlodipin während der Stillzeit vorliegen, wird LISAM während der Stillzeit nicht empfohlen und Alternativtherapien mit besser etabliertem Sicherheitsprofil sind zu bevorzugen, besonders während ein Neu- oder Frühgeborenes gestillt wird.

Fertilität

Es gibt keine Erfahrungen zum Einfluss von Lisinopril und Amlodipin auf die Fertilität aus angemessen kontrollierten klinischen Studien.

Bezogen auf Amlodipin

Es wurde von reversiblen biochemischen Veränderungen am Kopf von Spermatozoen bei einigen mit Calciumkanalblockern behandelten Patienten berichtet. Die klinischen Daten zum potenziellen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind unzureichend. In einer Studie an Ratten wurden Nebenwirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bezogen auf Lisinopril

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

Bezogen auf Amlodipin

Amlodipin kann geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei Patienten, die unter Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht wird besonders zu Beginn der Behandlung empfohlen.

Dementsprechend kann LISAM die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (besonders während der Anfangsphase der Behandlung) beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

In einer kontrollierten klinischen Studie (n = 195) war die Inzidenz der unerwünschten Reaktionen bei Probanden, die beide Wirkstoffe gleichzeitig erhielten, nicht höher als bei Patienten unter Monotherapie. Die unerwünschten Reaktionen entsprachen denen, die bereits mit Amlodipin und/oder Lisinopril berichtet wurden. Unerwünschte Reaktionen waren in der Regel leicht, vorübergehend und machten nur selten den Abbruch der Behandlung notwendig. Die häufigsten unerwünschten Reaktionen unter der Kombination waren Kopfschmerzen (8%), Husten (5%) und Schwindelgefühl (3%).

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Reaktionen mit abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen (UAR) wurden während der Behandlung mit Lisinopril und Amlodipin unabhängig voneinander berichtet:

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***UAR unter Lisinopril***	***UAR unter Amlodipin***

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Verminderung des Hämoglobins, Verminderung des Hämatokrits	
	Sehr selten	Knochenmarkdepression, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie Anämie, Lymphadenopathie	Thrombozytopenie, Leukozytpenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Autoimmunerkrankung	Allergische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Selten	Syndrom der unverhältnismäßigen Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Hypoglykämie	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Halluzinationen	Schlaflosigkeit, Stimmungsveränderungen (einschließlich Ängstlichkeit), Depression
	Selten	geistige Verwirrtheit	Verwirrtheit
	Nicht bekannt	Depressionen	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
	Gelegentlich	Vertigo, Parästhesie, Geschmackstörung	Synkope, Tremor, Geschmacksstörung, Hypoästhesie, Parästhesie
	Selten	Veränderungen des Geruchsinns	
	Sehr selten		Hypertonie, periphere Neuropathie
	Nicht bekannt	Synkope	
Augenerkrankungen	Häufig		Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich		Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig		Palpitationen
	Gelegentlich	Myokardinfarkt, eventuell als Folge starker Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4), Tachykardie, Palpitationen	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern)
	Sehr selten		Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Orthostatische Wirkungen (einschließlich Hypotonie)	Hitzegefühl
	Gelegentlich	Zerebrovaskulärer Insult eventuell als Folge starker Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4), Raynaud- Phänomen	Hypotonie
	Sehr selten		Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten	Dyspnoe
	Gelegentlich	Rhinitis	Husten, Rhinitis
	Sehr selten	Bronchospasmus, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie, Sinusitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe, Erbrechen	Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte

			Darmbewegungen (Diarrhoe und Verstopfung),
	Gelegentlich	Bauchschmerzen, Übelkeit, Verdauungsstörungen	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Selten	Mundtrockenheit	
	Sehr selten	Pankreatitis, intestinales Angioödem	Pankreatitis, Gastritis, Zahnfleischhyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Hepatitis - entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Gelbsucht und Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)	Hepatitis, Ikterus, erhöhte Leberenzymwerte**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag, Pruritus	Alopezie, Ausschlag, Exanthem, Purpura, Hautverfärbungen, Hyperhidrosis, Pruritus, Urtikaria
	Selten	Psoriasis, Urtikaria, Alopezie, allergische/angioneurotische Ödeme: angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx (siehe Abschnitt 4.4)	
	Sehr selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens- Johnson-Syndrom, Erythema multiforme. Pemphigus, Schwitzen, kutanes Pseudolymphom*	Erythema multiforme, Angioödem, exfoliative Dermatitis, Stevens- Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensibilität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig		Schwellung des Knöchels, Muskelkrämpfe
	Gelegentlich		Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierendysfunktion	
	Gelegentlich		Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Häufigkeit des Wasserlassens
	Selten	Akutes Nierenversagen, Urämie	
	Sehr selten	Oligurie/Anurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz	Impotenz, Gynäkomastie
	Selten	Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig		Ödem
	Häufig		Müdigkeit, Asthenie
	Gelegentlich	Ermüdung, Asthenie	Brustschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhter Blutharnstoffwert, erhöhter Serumkreatininwert, Hyperkaliämie, erhöhte Leberenzymwerte	Gewichtszunahme, Gewichtsverlust
	Selten	erhöhter Serumbilirubinwert, Hyponatriämie	

* Es wurde von einem Symptomkomplex berichtet, welcher eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen beinhalten kann: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, ein positiver Befund auf antinukleäre Antikörper (ANA), erhöhte Sedimentationsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen (ESR), Eosinophilie und Leukozytose, Ausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

** Meist zusammenhängend mit Cholestase.

Daten zur Sicherheit aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass Lisinopril im Allgemeinen bei pädiatri-

schen Patienten mit Hypertonie gut vertragen wird, und dass das Sicherheitsprofil in dieser Altersgruppe vergleichbar mit jenem von Erwachsenen ist.
In Ausnahmefällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Amlodipin über ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu einer Überdosierung mit LISAM beim Menschen vor.

Bezogen auf eine Überdosierung von Lisinopril

Zur Überdosierung beim Menschen stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung. Symptome, die mit der Überdosierung eines ACE-Hemmers in Zusammenhang gebracht werden, sind Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Ängstlichkeit und Husten.
Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung ist eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung. Beim Auftreten einer Hypotonie ist der Patient in die Schocklage zu bringen. Falls verfügbar, kann ebenfalls eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen in Erwägung gezogen werden. Wenn die Einnahme noch nicht lange zurückliegt, müssen Maßnahmen ergriffen werden, die darauf abzielen, Lisinopril aus dem Körper zu eliminieren (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbenzien und Natriumsulfat). Lisinopril kann durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapieresistenter Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Vitalfunktionen, Serumelektrolyte und die Kreatininkonzentrationen sind häufig zu kontrollieren.

Bezogen auf eine Überdosierung von Amlodipin

Die Erfahrungen mit einer absichtlichen Überdosierung beim Menschen sind begrenzt.

Symptome:

Die verfügbaren Daten legen nahe, dass eine starke Überdosierung zu einer exzessiven peripheren Vasodilatation und eventuell auch zu einer Reflextachykardie führen kann. Es wurde von ausgeprägter und möglicherweise verlängerter systemischer Hypotonie bis hin zum bzw. einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang berichtet.

Behandlung:

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Amlodipin-Überdosierung sind aktive unterstützende Maßnahmen für das Herz-Kreislauf-System, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und die Überwachung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung erforderlich. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calcium-Kanal- Blockade von Nutzen sein.
In gewissen Fällen kann eine Magenspülung hilfreich sein. An gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass durch Anwendung von medizinischer Kohle bis zu 2 Stunden nach Verabreichung von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate von Amlodipin gesenkt wurde.
Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.
Eine Überdosierung von LISAM kann zu exzessiver peripherer Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Ängstlichkeit und Husten führen. Eine symptomatische Behandlung (den Patienten in Rückenlage bringen, Überwachung – und wenn nötig, Unterstützung – der Herz- und Lungenfunktion, des Blutdrucks, des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts und der Kreatininkonzentrationen) wird empfohlen. Im Falle einer schweren Hypotonie sind die unteren Extremitäten erhöht zu lagern und, falls die intravenöse Zufuhr von Flüssigkeit nicht zu einer ausreichenden Reaktion führt, kann die unterstützende Behandlung mit zusätzlich verabreichten Vasopressoren notwendig sein, sofern diese nicht kontraindiziert sind. Falls verfügbar, ist die Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion in Erwägung zu ziehen. Die intravenöse Zufuhr von Calciumgluconat kann hilfreich sein, um die Auswirkungen einer Calciumkanal-Blockade umzukehren.
Da Amlodipin nur langsam resorbiert wird, kann eine Magenspülung in machen Fällen hilfreich sein.
Lisinopril kann aus dem systemischen Kreislauf durch Hämodialyse entfernt werden. Die Nutzung von High-Flux-Polyacrylnitril-Membranen ist während der Dialyse zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker, Lisinopril und Amlodipin,
ATC-Code: C09BB03
LISAM ist eine fixe Kombination der Wirkstoffe Lisinopril und Amlodipin.

Lisinopril

Wirkmechanismus

Lisinopril ist ein Peptidyldipeptidase-Inhibitor. Es hemmt das Angiotensin Converting Enzym (ACE), das die Umwandlung von Angiotensin I zum vasokonstriktorischen Peptid Angiotensin II katalysiert. Angiotensin II stimuliert ebenfalls die Aldosteronsekretion durch die Nebennierenrinde. Eine Hemmung des ACE führt zu verminderten Konzentrationen von Angiotensin II, was zu einer verminderten vasokonstriktorischen Aktivität und zu einer verringerten Aldosteronsekretion führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 3.164 Patienten und einem mittleren Beobachtungszeitraum von 46 Monaten bei den überlebenden Patienten verringerte eine hohe Dosis Lisinopril das Risiko beim kombinierten Endpunkt „Mortalität jeder Ursache“ und „Hospitalisierung aus allen Gründen“ um 12% (p = 0,002) und „Mortalität jeder Ursache“ und „kardiovaskuläre Hospitalisierung“ um 8% (p = 0,036) im Vergleich zu der niedrigen Dosierung. Bei „Mortalität jeder Ursache“ wurde eine Minimierung des Risikos beobachtet (8%; p = 0,128), ebenso bei „kardiovaskuläre Mortalität“ (10%; p = 0,073). In einer post hoc Analyse war die Hospitalisierung auf Grund einer Herzinsuffizienz von Patienten, die mit hoch dosiertem Lisinopril behandelt wurden, im Vergleich zu niedrig dosiertem Lisinopril um 24% vermindert (p = 0,002). Die symptomatischen Vorteile waren bei den mit den niedrigen Dosen behandelten Patienten und bei den mit den höheren Dosen behandelten Patienten vergleichbar.
Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Nebenwirkungsprofile bei den mit hohen Lisinopril-Dosen behandelten Patienten und bei den mit niedrigen Lisinopril-Dosen behandelten Patienten in der Art und Anzahl vergleichbar waren. Vorhersehbare Ereignisse auf Grund der Hemmung des ACE, wie Blutdruckabfall oder veränderte Nierenfunktion, waren kontrollierbar und führten selten zum Abbruch der Therapie. Husten trat bei Patienten, die mit hohen Lisinopril-Dosen behandelt wurden, seltener auf als bei Patienten, die mit niedrigen Dosen behandelt wurden.
In der GISSI-3 Studie mit einem 2x2-faktoriellen Design zum Vergleich der Wirkungen von Lisinopril und Glyceroltrinitrat, die entweder allein oder in Kombination über 6 Wochen bei 19.394 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt verabreicht wurden, führte Lisinopril zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Mortalitätsrisikos um 11% gegenüber der Kontrollgruppe (2p = 0,03). Bei Glyceroltrinitrat war das Risiko nicht signifikant verringert, aber die Kombination von Lisinopril und Glyceroltrinitrat führte zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos um 17% gegenüber der Kontrollgruppe (2p = 0,02). In den Subpopulationen ältere (Alter > 70 Jahre) und weibliche Patienten, die vorher als Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko definiert worden waren, wurde ein signifikanter Vorteil für den kombinierten Endpunkt Mortalität und Herzfunktion beobachtet. Der kombinierte Endpunkt für alle Patienten sowie für die Gruppen mit hohem Risiko zeigte zum Zeitpunkt 6 Monate auch einen signifikanten Vorteil für die mit Lisinopril oder für die mit Lisinopril plus Glyceroltrinitrat über 6 Wochen behandelten Patienten, was auf eine prophylaktische Wirkung von Lisinopril hindeutet. Wie bei jeder Behandlung mit einem Vasodilatator zu erwarten, war die Lisinopril-Therapie mit einer erhöhten Inzidenz von Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen verbunden, jedoch nicht mit einer proportionalen Erhöhung der Mortalität.
In einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie wurde Lisinopril bei 335 Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes mellitus und bei Patienten mit beginnender Nierenschädigung, die durch Mikroalbuminurie gekennzeichnet war, mit einem Calciumkanalblocker 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 Calciumkanalblocker, 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 die Kontrolle des Glukosespiegels nicht. Das zeigt sich darin, dass es auf der Ebene der Glykohämoglobine (HbA1c) keine signifikanten Wirkungen entfaltet.

Auf das Renin-Angiotensin-System (RAS) wirkende Stoffe
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 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie, im Alter von 6-16 Jahren, erhielten Patienten mit einem Gewicht unter 50 kg entweder 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Lisinopril einmal täglich. Patienten mit einem Gewicht von 50 kg oder darüber erhielten entweder 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Lisinopril einmal täglich. Nach 2 Wochen konnte durch einmal täglich verabreichtes Lisinopril eine dosisabhängige Erniedrigung des Blutdrucks erreicht werden. Eine konsistente antihypertensive Wirksamkeit konnte dabei mit Dosierungen über 1,25 mg festgestellt werden.
Dieser Effekt wurde in einer Entzugsphase bestätigt, in welcher der diastolische Druck bei Patienten, die nach dem Zufallsprinzip mit Placebo behandelt wurden, um ca. 9 mm HG anstieg gegenüber nach dem Zufallsprinzip ausgewählten Patienten, die mit mittleren oder hohen Dosierungen von Lisinopril behandelt wurden. Diese dosisabhängige antihypertensive Wirkung von Lisinopril war dabei konsistent über verschiedene demographische Untergruppen: Alter, Tanner-Stadium, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit.
Amlodipin
Amlodipin ist ein Calciumblocker aus der Gruppe der Dihydropyridine (Blockade der langsamen Calciumkanäle oder Calciumantagonist) und hemmt den transmembranösen Calciumeinstrom in die kardialen und vaskulären glatten Muskelzellen.
Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Amlodipin beruht auf einer direkten relaxierenden Wirkung auf die vaskulären glatten Muskelzellen. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt. Es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:
1. Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Bei Patienten mit Hypertonie erzeugt eine einmal täglich verabreichte Dosis von Amlodipin eine klinisch relevante Verringerung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen während des gesamten 24- Stunden-Intervalls. Aufgrund der langsam einsetzenden Wirkung kommt es nicht zu akuter Hypotonie.
Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie bis zur ST- Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs.
Amlodipin wurde nicht mit metabolischen Nebenwirkungen oder Veränderungen der Plasmalipide assoziiert und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.
Herzinsuffizienz
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad II bis IV zeigten hämodynamische Untersuchungen und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin.
Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.
Eine plazebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III-IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu

keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.
In einer anschließenden, langfristigen und plazebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE- Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

Eine randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitätsstudie, die „Antihypertensive and Lipid- Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannt wurde, wurde durchgeführt, um neuere Arzneimitteltherapien bei leichter bis mittlerer Hypertonie miteinander zu vergleichen: Amlodipin 2,5 - 10 mg/Tag (Calciumkanalblocker) oder Lisinopril 10 - 40 mg/Tag (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapien gegen das Thiaziddiuretikum Chlortalidon 12,5 - 25 mg/Tag.
Insgesamt wurden 33.357 Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren randomisiert und im Durchschnitt 4,9 Jahre nachbeobachtet. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für koronare Herzerkrankung (CHD), einschließlich: vorheriger Myokardinfarkt oder Schlaganfall (mehr als 6 Monate vor der Aufnahme) oder eine dokumentierte atherosklerotische, kardiavaskuläre Erkrankung (CVD, insgesamt 51,5%), Diabetes Typ 2 (36,1%), HDL-C-Spiegel < 35 mg/dl (11,6%), linksventrikuläre Hypertrophie diagnostiziert durch ein Elektrokardiogramm oder ein Echokardiogramm (20,9%), Rauchen (21,9%).
Der primäre Endpunkt bestand in der kombinierten Auswertung von tödlich verlaufender CHD oder nichttödlichen Myokardinfarkten. Es gab keinen signifikanten Unterschied im primären Endpunkt zwischen einer auf Amlodipin basierenden Therapie und einer auf Chlortalidon basierenden Therapie: RR 0,98 95% CI [0,90 - 1,07] p = 0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipingruppe im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2% vs. 7,7%; RR 1,38; 95% - KI 1,25 bis 1,52; p < 0,001). Jedoch gab es auch keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen einer auf Amlodipin basierenden Therapie und einer auf Chlortalidon basierenden Therapie: RR 0,96 95% CI [0,89 - 1,02] p = 0,20.

Kinder und Jugendliche (6 Jahre und älter)

In einer Studie mit 268 Kindern im Alter von 6 - 17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie zeigte ein Vergleich von 2,5 mg und 5,0 mg Dosen Amlodipin mit einem Placebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant mehr reduzierten als das Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen war statistisch nicht signifikant.
Die Langzeitwirkungen von Amlodipin auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung sind nicht untersucht worden. Die Langzeitwirksamkeit von Amlodipin bei der Therapie in der Kindheit zur Reduzierung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls noch nicht belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lisinopril

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

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

Lisinopril wird nicht verstoffwechselt und wird 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.

Pharmakokinetische Eigenschaften bei besonderen Populationen

Eingeschränkte Leberfunktion

Im Vergleich mit gesunden Probanden führte die Beeinträchtigung der Leberfunktion bei Patienten mit Zirrhose zu einer verminderten Resorption von Lisinopril (ungefähr 30%, bestimmt durch Nachweis im Urin). Die Exposition aber 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 jedoch erst klinisch von Bedeutung, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min liegt. Bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) war die durchschnittliche AUC lediglich um 13% erhöht, während bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 5 bis 30 ml/min) eine 4,5-fache Erhöhung der durchschnittlichen AUC beobachtet wurde. Lisinopril kann durch Dialyse entfernt werden. Während der Dialyse verringerten sich die Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 4 Stunden um durchschnittlich 60%, wobei die Dialyse-Clearance zwischen 40 und 55 ml/min lag.
Herzinsuffizienz
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz besteht im Vergleich mit gesunden Probanden eine höhere Exposition gegenüber Lisinopril (im Durchschnitt erhöht sich die AUC um 125%), aber aufgrund der Wiederfindungsrate von Lisinopril im Urin ist die Resorption im Vergleich zu gesunden Probanden um ca. 16% reduziert.
Kinder und Jugendliche
Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde bei 29 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren mit einer GFR über 30 ml/min/1,73 m^2 untersucht. Nach Dosierungen von 0,1 bis 0,2 mg/kg traten die Steady-State-Peak-Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 6 Stunden auf 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.
Ältere Patienten
Bei älteren Patienten sind im Vergleich zu jüngeren die Blutkonzentrationen und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve erhöht (um ca. 60%).
Amlodipin
Resorption, Verteilung und Plasmaproteinbindung
Nach oraler Gabe wird Amlodipin gut resorbiert und erreicht Spitzenplasmakonzentrationen
6 - 12 Stunden nach der Dosis. Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf zwischen 64 - 80% geschätzt.
Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 21 l/kg. In vitro-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden sind.
Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.
Biotransformation und Elimination
Die terminale Plasmaeliminationshalbwertzeit beträgt ungefähr 35 - 50 Stunden und entspricht einer einmal täglichen Anwendung. Amlodipin wird in der Leber extensiv zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, wobei 10% der Ursprungssubstanz und 60% der Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden werden.
Pharmakokinetische Eigenschaften bei besonderen Populationen
Eingeschränkte Leberfunktion
Zur Gabe von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Ausscheidung von Amlodipin verringert, was zu einer Verlängerung der Halbwertszeit und einer Steigerung der AUC um ungefähr 40 - 60% führt.
Ältere Patienten
Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentrationen von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich. Bei älteren Patienten besteht eine Tendenz zur verzögerten Ausscheidung von Amlodipin, was zu entsprechend erhöhten Werten für die AUC und für die Eliminationshalbwertszeit führt.
Die Werte für die AUC und die Eliminationshalbwertszeit waren bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz in der untersuchten Patientengruppe - wie erwartet - erhöht.
Kinder und Jugendliche
Eine Populations-Pharmakokinetik-Studie wurde mit 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren), die zwischen 1,25 und 20 mg Amlodipin entweder einmal oder zweimal täglich erhielten, durchgeführt. Bei männlichen Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren und Jugendlichen im Alter von 13bis 17 Jahren betrug die typische Clearance nach oraler Gabe (CL/F) 22,5 und 27,4 l/h, bzw. 16,4 und 21,3 l/h bei weiblichen. Im Hinblick auf die Exposition wurden große Schwankungen zwischen den Individuen beobachtet. Die Daten zu Kindern unter einem Alter von 6 Jahren sind begrenzt.
Fixe Kombination
Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von LISAM beschrieben. Die pharmakokinetischen Parameter (AUC, C_{max}, t_{max}, Halbwertszeit) unterschieden sich nicht von denen, die nach separater Verabreichung der einzelnen Bestandteile beobachtet wurden.
Die gastrointestinale Resorption von LISAM wird nicht durch Nahrung beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien mit der Kombination Lisinopril-Amlodipin durchgeführt.
Lisinopril
Die präklinischen Daten zur Sicherheit lassen auf Grundlage von Studien zur allgemeinen Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und des kanzerogenen Potenzials auf kein besonde-

res Risiko für den Menschen schließen. Für die Gruppe der ACE-Hemmer wurde gezeigt, dass sie unerwünschte Wirkungen auf die Spätentwicklung des Fötus haben, die zum Tod des Fötus bzw. zu Fehlbildungen führen, die insbesondere den Schädel betreffen. Es wurde auch über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumshemmung und einen offenen Ductus arteriosus Botalli berichtet. Man geht davon aus, dass diese Entwicklungsanomalien teilweise auf die direkte Wirkung von ACE-Hemmern auf das Renin-Angiotensin-System des Fötus und teilweise auf eine Ischämie als Folge der Hypotonie bei der Mutter, die einen verringerten fötalen Blutfluss mit der Folge einer verminderten Versorgung des Fötus mit Blut und Nährstoffen bedingt, zurückzuführen sind.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien an Ratten und Mäusen zeigten eine verspätete Geburt, eine verlängerte Geburtsdauer und eine verringerte Überlebensrate der Jungen bei Dosierungen, die ungefähr 50-mal höher als die für Menschen empfohlene Höchstdosis waren (basierend auf mg/kg).

Einschränkung der Fertilität

Bei mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen für 64 Tage und Weibchen für 14 Tage vor der Verpaarung) gab es bei Dosen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-fache* der maximal empfohlenen Dosis von 10 mg/kg/Tag für Menschen) keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit.

In einer anderen Studien an Ratten, in der männliche Ratten mit Amlodipinbesilat über 30 Tage mit einer der Dosis für Menschen vergleichbaren Dosis basierend auf mg/kg behandelt wurden, wurden reduzierte Werte für Follikel-stimulierendes Hormon und Testosteron im Plasma, sowie eine Abnahme der Spermiendichte und der Anzahl der reifen Spermien und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Ratten und Mäuse, die über 2 Jahre hinweg mit Amlodipin behandelt wurden, welches sie mit dem Futter in Konzentrationen erhielten, die auf eine tägliche Dosis von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg/Tag berechnet waren, zeigten keinen Hinweis auf Kanzerogenität. Die höchste Dosis (bei Mäusen vergleichbar mit der maximal empfohlenen klinischen Dosis von 10 mg/Tag auf einer mg/m^2 Basis, bei Ratten das zweifache*) lag bei Mäusen nahe an der maximal verträglichen Dosis, bei Ratten jedoch nicht.

Mutagenitätsstudien zeigten keinen substanzbezogenen Effekt, weder auf Gen-, noch auf Chromosomen-Ebene.

* Basierend auf einem Patientengewicht von 50 kg.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose,
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A),
Magnesiumstearat [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 oder 100 Tabletten in weißen PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterstreifen in einer Faltschachtel.

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.

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

7. Inhaber der Zulassung:

+pharma arzneimittel gmbh
A 8054 Graz
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. Zulassungsnummer

1–31503

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. August 2012

10. Stand der Information

Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.