Lisinopril Interpharm 10 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 10 mg Lisinopril als Lisinopril Dihydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

Lisinopril Interpharm 5 mg-Tabletten

Aussehen:

Weiße, ovale, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Lisinopril Interpharm 10 mg-Tabletten

Aussehen:

Hellgelbe, ovale, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Lisinopril Interpharm 20 mg-Tabletten

Aussehen:

Pfirsichfarbene, ovale, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.
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

Hypertonie:

Behandlung einer Hypertonie

Herzinsuffizienz:

Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz

Akuter Myokardinfarkt:

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 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Lisinopril Interpharm sollte einmal täglich eingenommen werden.
Wie alle Arzneimittel, die einmal täglich eingenommen werden, sollte Lisinopril Interpharm jeden Tag etwa um die gleiche Zeit eingenommen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen
Die Tabletten können vor, während oder nach den Mahlzeiten mit Flüssigkeit eingenommen werden, da die Resorption unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgt.
Die Dosis sollte entsprechend den Besonderheiten des einzelnen Patienten und je nach Ansprechen des Blutdrucks individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hypertonie:

Lisinopril Interpharm 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 renovaskulärer Hypertonie, 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 Aufsicht 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 weiter erhöht werden, wenn der gewünschte therapeutische Effekt mit einer bestimmten Dosierung nicht innerhalb eines Zeitraumes von 2 bis 4 Wochen erreicht werden kann. Die in kontrollierten klinischen Langzeitstudien maximal verabreichte Dosis betrug 80 mg/Tag.

Patienten, die mit Diuretika behandelt werden:

Nach Beginn der Behandlung mit Lisinopril Interpharm kann es zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Dies ist wahrscheinlicher bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden. Es ist Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten ein Volumen- und/oder

Salzmangel vorliegen kann.
Falls nötig, kann die Diuretikatherapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).
Falls möglich, sollte die Diuretikatherapie 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Lisinopril Interpharm beendet werden. Bei Patienten mit Bluthochdruck, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Lisinopril Interpharm mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden. Die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel sollten überwacht werden. Die nachfolgende Dosierung von Lisinopril Interpharm sollte je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.
Falls nötig, kann die Diuretikatherapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

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 dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.

Die Dosis kann schrittweise erhöht werden, entweder bis der Blutdruck unter Kontrolle ist oder auf maximal 40 mg täglich.
Die Kreatinin-Clearance kann aus dem Serumkreatinin mittels folgender Formel ermittelt werden:

Männer:

$$\text{Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140\text{-Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg \%)}}$$

Frauen:

Obiger Wert ist mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

Pädiatrische Patienten mit Bluthochdruck im Alter von 6 – 16 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis bei Patienten mit einem Gewicht von 20 bis < 50 kg beträgt 2,5 mg einmal täglich und 5 mg einmal täglich bei Patienten ≥ 50 kg. Die Dosierung muss individuell bis zu einem Maximum von 20 mg täglich bei Patienten mit einem Gewicht von 20 bis < 50 kg und bis zu maximal 40 mg bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg eingestellt werden.
Für Dosierungen über 0.61 mg/kg (oder mehr als 40 mg) gibt es keine Studien bei Kindern (siehe Abschnitt 5.1).
Lisinopril Interpharm wird bei Kindern für andere Indikationen außer Hypertonie nicht empfohlen.
Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine niedrigere Anfangsdosis oder ein längeres Dosisintervall in Betracht gezogen werden.
Lisinopril Interpharm wird für Kinder unter 6 Jahren und für Kinder mir schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 30 mL/min/1,73 m^2) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Herzinsuffizienz:

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sollte Lisinopril Interpharm als Begleittherapie zu Diuretika und gegebenenfalls zu Digitalis oder Betablockern eingesetzt werden. Die Therapie mit Lisinopril Interpharm 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 Interpharm 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 symptomatische Hypotonie, z.B. Patienten mit Salzmangel (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 Interpharm behoben werden. Die Nierenfunktion und die Serumkaliumkonzentration sollten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Akuter Myokardinfarkt:

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

Initialdosis (während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt)
Die Behandlung mit Lisinopril Interpharm 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 Interpharm beträgt 5 mg oral, gefolgt von 5 mg nach 24 Stunden, 10 mg nach 48 Stunden und dann 10 mg einmal täglich.
Patienten mit niedrigem systolischen Blutdruck (120 mmHg oder weniger) zu Beginn der Behandlung oder während der ersten drei 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 Interpharm 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 zeitweise auf 2.5 mg reduziert werden. Bei anhaltender Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg über mehr als 1 Stunde) sollte Lisinopril Interpharm 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 Interpharm fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2)
Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus:
Bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie beträgt die Dosierung 10 mg Lisinopril Interpharm 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).
Besondere Patientengruppen:
Anwendung bei Kindern:
Es gibt nur beschränkte Erfahrungen zu Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern über 6 Jahren mit Hypertonie und keinerlei Erfahrungen über eine Anwendung bei anderen Indikationen (siehe Abschnitt 5.1).
Lisinopril Interpharm wird bei Kindern für andere Indikationen außer Hypertonie nicht empfohlen. Lisinopril Interpharm wird für Kinder unter 6 Jahren oder für Kinder mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR <30 mL/min/1,73 m^2) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).
Anwendung bei älteren Menschen (ab 65 Jahren):
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 Interpharm angewendet 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 Interpharm bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor. Daher wird bei diesen Patienten eine Behandlung mit Lisinopril Interpharm nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen anderen Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angioneurotisches Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE- Hemmern
- Angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril Interpharm mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt soll unbedingt über die vorangegangene Therapie informiert sein. Die Behandlung mit Lisinopril Interpharm bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.
Symptomatische Hypotonie
Eine symptomatische Hypotonie tritt bei Patienten mit unkompliziertem Bluthochdruck selten auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Hypotonie bei Bluthochdruck-Patienten auftritt, die Lisinopril erhalten, ist größer, wenn das Blutvolumen verringert worden ist (z.B. durch Diuretikatherapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen), oder bei Patienten, die unter schwerer reninabhängiger Hypertonie leiden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 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 Herzerkrankung oder cerebrovaskulären Erkrankungen zu, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Herzinfarkt oder zu einem cerebrovaskulären 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-Behandlung 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 Interpharm notwendig werden.

Hypotonie beim akuten Herzinfarkt

Eine Behandlung mit Lisinopril Interpharm darf bei Patienten mit einem akuten Herzinfarkt, bei denen ein Risiko für eine weitere Verschlechterung der Hämodynamik nach einer Behandlung mit einem Vasodilatator besteht, nicht eingeleitet werden. 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 Interpharm abgesetzt werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <80 mL/Minute) sollte die anfängliche Dosis von Lisinopril Interpharm entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten eingestellt werden (siehe Tabelle 1 im 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 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. 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 werden und die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Lisinopril Interpharm überwacht werden.
Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne eine offensichtlich vorbestehende Nierenerkrankung ist es, insbesondere wenn Lisinopril gemeinsam mit einem Diuretikum angewendet 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 Interpharm erforderlich.
Bei akutem Herzinfarkt darf eine Behandlung mit Lisinopril Interpharm bei Patienten mit Symptomen einer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatininkonzentration von >177 mikromol/L und/oder eine Proteinurie von mehr als 500 mg/24 Stunden) nicht erfolgen. Wenn sich eine Nierenfunktionsstörung unter Behandlung mit Lisinopril Interpharm entwickelt (Serumkreatininkonzentration >265 mikromol/L oder eine Verdoppelung des Wertes vor der Behandlung) sollte der Arzt den Abbruch der Behandlung mit Lisinopril Interpharm in Erwägung ziehen.

Überempfindlichkeitsreaktionen/angioneurotische Ödeme
Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt wurden, wurde gelegentlich 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 Interpharm sofort abgesetzt werden 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 Corticosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist. Sehr selten wurde über Todesfälle bedingt durch angioneurotische Ödeme in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödemen berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. In solchen Fällen 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 angioneurotischen 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).
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 zu verwendet werden.
Anaphylaktische Reaktionen während einer LDL (low-density Lipoprotein) Apherese
In seltenen Fällen sind bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie während einer LDL-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 Anwendung des Arzneimittels wieder auf.
Leberinsuffizienz
In sehr seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und sich zu einer fulminanten Nekrose und (manchmal) bis hin zum Tod weiterentwickelt. Die genauen Abläufe bei diesem Syndrom sind nicht bekannt. Patienten, bei denen es unter Einnahme von Lisinopril Interpharm zu Gelbsucht oder einer erheblichen Erhöhung der Leberenzymwerte kommt, sollten Lisinopril Interpharm 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 Interpharm sollte mit ausgesprochener Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen einer oder mehrere der nachfolgenden Umstände zutreffen:
Gefäßkollagenosen, Immunsuppressionstherapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid. Dies gilt insbesondere bei einer bestehenden Nierenfunktionsstörung. Bei einigen dieser Patienten kam es zu schweren Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Lisinopril Interpharm 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 hellhäutigen Patienten. Wie andere ACE-Hemmer senkt Lisinopril Interpharm 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 unproduktiv, 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 Interpharm kann die Bildung von Angiotensin II als Folge einer kompensatorischen Freisetzung von Renin blockieren. Dies ist z.B. bei Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen oder während einer Anästhesie mit Substanzen, die eine Hypotension hervorrufen können, möglich. Sollte eine Hypotonie auftreten und auf diesen Mechanismus zurückgeführt werden, kann diese durch Volumenersatz korrigiert werden.

Hyperkaliämie

Eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels wurde bei einigen Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril Interpharm, 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 Salzen, oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, 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, 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 Interpharm wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der ACE-Hemmer Therapie nicht als unumgänglich angesehen wird, müssen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative antihypertensive Therapien umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzen. Beim Eintritt einer Schwangerschaft muss die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgebrochen werden, und, falls erforderlich, eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika

Wenn ein Diuretikum zusätzlich zur Therapie mit Lisinopril Interpharm 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 Interpharm zusätzlich verabreicht wird. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer symptomatischen Hypotonie unter Lisinopril Interpharm kann vermindert werden, indem das Diuretikum vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril Interpharm abgesetzt wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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 Salzen. Die Anwendung kaliumsparender Diuretika, von Kaliumzusatzstoffen, oder von kaliumhaltigen Salzersatzstoffen kann zu einem erheblichen Anstieg der Serumkaliumwerte führen, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Eine

Diuretika induzierte Hypokaliämie kann gebessert werden, wenn Lisinopril zusammen mit einem kaliumausscheidenden Diuretikum verabreicht 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 ≥3g/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, inklusive einer akuten Niereninsuffizienz und eines Anstiegs des Serumkaliums. Dies trifft vor allem auf Patienten mit einer bereits beeinträchtigten Nierenfunktion zu. Diese Wirkungen sind normalerweise reversibel. Die Kombination sollte mit Vorsicht verschrieben werden, vor allem bei älteren oder dehydrierten Patienten. Es sollte darauf geachtet werden, dass die Patienten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen und die Nierenfunktion soll nach Beginn der Kombinationstherapie und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Gold

Nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation, inklusive Hitzewallungen, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwer ausfallen können) nach Injektion von Goldverbindungen (z.B. Natriumaurothiomalat) treten häufiger bei Patienten mit einer ACE-Hemmer Therapie auf.

Andere blutdrucksenkende Mittel

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

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 (Insulin, 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.

Vildagliptin

Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer und Vildagliptin einnahmen, war die Inzidenz für das Auftreten von angioneurotischen Ödemen erhöht. Zum größten Teil waren diese jedoch nur leicht und verschwanden wieder während der Fortführung der Vildagliptin-Therapie.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betablocker, Nitrate

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

Andere auf das RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) wirkende Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Aliskiren)

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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes

Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der ACE-Hemmer Therapie nicht als unumgänglich angesehen wird, müssen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative antihypertensive Therapien umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzen. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, muss die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgebrochen werden, und, falls erforderlich, eine alternative Therapie begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Trimenons fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).
Sollte eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im zweiten oder dritten Trimenon stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keinerlei Information über die Anwendung von Lisinopril Interpharm während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Lisinopril Interpharm nicht empfohlen. Es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.
Lisinopril geht in die Milch von säugenden Ratten über.

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

Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können. Die Reaktionsfähigkeit kann individuell unterschiedlich beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Verminderung des Hämoglobins, Verminderung des Hämatokrits
Sehr selten: Knochenmarksdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankung

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Endokrine Erkrankungen

Selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schwindel, Kopfschmerz
Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Parästhesie, Drehschwindel, Veränderungen des Geschmacksinns, Schlafstörungen
Selten: Veränderungen des Geruchsinns, geistige Verwirrung
Nicht bekannt: Depressionen, Synkopen

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 des Mediastinums

Häufig: Husten
Gelegentlich: Rhinitis
Sehr selten: Bronchospasmen, 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 (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus
Selten: Urtikaria, Alopezie, Psoriasis, allergische/angioneurotische Ödeme: angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)
Sehr selten: Schwitzen, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutanes Pseudolymphom
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 Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen (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

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Impotenz
Selten: Gynäkomastie

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
Daten zur Sicherheit aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass Lisinopril im Allgemeinen bei pädiatrischen Patienten mit Hypertonie gut vertragen wird, und dass das Sicherheitsprofil in dieser Altersgruppe vergleichbar mit jenem von Erwachsenen ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das:
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
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, Herzklopfen, Bradykardie, Benommenheit, Ängstlichkeit und Husten.
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: ACE-Hemmer, rein:
ATC-Code: C09AA03
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, dass zu einer verminderten vasokonstriktorischen Aktivität und zu einer verringerten Aldosteronsekretion führt. Letzteres kann zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration führen. Obwohl man davon ausgeht, dass der Mechanismus, durch den Lisinopril den Blutdruck senkt, primär in der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems besteht, wirkt Lisinopril auch bei Patienten mit niedriger Reninausschüttung blutdrucksenkend. ACE ist identisch mit Kininase II, einem Enzym, das Bradykinin abbaut. Ob erhöhte Bradykininspiegel (Bradykinin ist ein potentes vasodilatorisches Peptid) eine Rolle bei den therapeutischen Wirkungen von Lisinopril spielen, muss noch geklärt werden.
Die Wirkung von Lisinopril hinsichtlich der Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz wurde mit Hilfe eines Vergleichs einer hohen Dosis (32,5 mg oder 35 mg einmal täglich) mit einer niedrigen Dosis (2,5 mg oder 5 mg einmal täglich) untersucht. In einer Studie mit 3164 Patienten und einem mittleren Beobachtungszeitraum von 46 Monaten bei den überlebenden Patienten verringerte eine hohe Dosis Lisinopril das Risiko beim kombinierten Endpunkt „Mortalität jeder Ursache“ und „Hospitalisierung aus allen Gründen“ um 12% (p=0,002) und „Mortalität jeder Ursache“ und „kardiovaskuläre Hospitalisierung“ um 8% (p=0,036) im Vergleich zu der niedrigen Dosierung.
Bei „Mortalität jeder Ursache“ wurde eine Minimierung des Risikos beobachtet (8%; p=0,128), ebenso bei „kardiovaskuläre Mortalität“ (10%; p = 0,073).
In einer post hoc Analyse war die Hospitalisierung auf Grund einer Herzinsuffizienz von Patienten, die mit hoch dosiertem Lisinopril behandelt wurden im Vergleich zu niedrig dosiertem Lisinopril um 24% vermindert (p=0,002). Die symptomatischen Vorteile waren bei den mit den niedrigen Dosen behandelten Patienten und bei den mit den höheren Dosen behandelten Patienten vergleichbar.
Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Nebenwirkungsprofile bei den mit hohen Lisinopril-Dosen behandelten Patienten und bei den mit niedrigen Lisinopril-Dosen behandelten Patienten in der Art und Anzahl vergleichbar waren. Vorhersehbare Ereignisse auf Grund der Hemmung des ACE, wie Blutdruckabfall oder veränderte Nierenfunktion, waren kontrollierbar und führten selten zum Abbruch der Therapie. Husten trat bei Patienten, die mit hohen Lisinopril-Dosen behandelt wurden, seltener auf als bei Patienten, die mit niedrigen Dosen behandelt wurden.
In der GISSI-3 Studie mit einem 2x2 faktoriellen Design zum Vergleich der Wirkungen von Lisinopril und Glyceroltrinitrat, die entweder allein oder in Kombination über 6 Wochen bei 19.394 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt gegeben wurden, führte Lisinopril zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Mortalitätsrisikos um 11% gegenüber der Kontrollgruppe (2p=0,03). Bei Glyceroltrinitrat war das Risiko nicht signifikant verringert, aber die Kombination von Lisinopril und Glyceroltrinitrat führte zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos um 17% gegenüber der Kontrollgruppe (2p=0,02). In den Subpopulationen ältere (Alter >70 Jahre) und weibliche Patienten, die vorher als Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko definiert worden waren, wurde ein signifikanter Vorteil für den kombinierten Endpunkt Mortalität und Herzfunktion beobachtet. Der kombinierte Endpunkt für alle Patienten sowie für die Gruppen mit hohem Risiko zeigte zum Zeitpunkt 6 Monate auch einen signifikanten Vorteil für die mit Lisinopril oder für die mit Lisinopril plus Glyceroltrinitrat über 6 Wochen behandelten Patienten, was auf eine prophylaktische Wirkung von Lisinopril hindeutet. Wie bei jeder Behandlung mit einem Vasodilatator zu erwarten, war die Lisinopril-Therapie mit einer erhöhten Inzidenz von Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen verbunden, jedoch nicht mit einer proportionalen Erhöhung der Mortalität.
In einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie, wurde Lisinopril bei 335 Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes und beginnender Nierenschädigung, die durch Mikroalbuminurie gekennzeichnet war, mit einem Kalziumkanalblocker verglichen. Lisinopril 10 mg bis 20 mg einmal täglich über 12 Monate verringerte den systolischen/diastolischen Blutdruck um 13/10 mmHg und die Ausscheidungsrate von Albumin im Urin um 40%. Im Vergleich zu dem Kalziumkanalblocker, der eine ähnlich hohe Blutdruckabsenkung bewirkte, zeigte sich bei den mit Lisinopril behandelten Patienten eine höhere Verringerung der Ausscheidungsrate von Albumin im Urin. Das deutet darauf hin, dass die ACE-hemmende Wirkung von Lisinopril die Mikroalbuminurie durch direkten Angriff am Nierengewebe zusätzlich zu seinem blutdrucksenkenden Effekt verringerte.
Eine Behandlung mit Lisinopril beeinträchtigt nicht die Kontrolle des Glukosespiegels. Das zeigt sich darin, dass es auf der Ebene der Glykohämoglobine (HbA1c) keine signifikanten Wirkungen entfaltet.
In 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.
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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Nach oraler Verabreichung von Lisinopril werden maximale Plasmaspiegel innerhalb von ca. 7 Stunden erreicht, obwohl bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eine Tendenz zu einer geringen zeitlichen Verzögerung bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration 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 zeigten, 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 mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis

80 mL/min) war die durchschnittliche AUC lediglich um 13% erhöht, während bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 5-30 mL/min) eine 4- bis 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 zu 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.

Pädiatrische Patienten

Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde in 29 pädiatrischen hypertensiven Patienten, im Alter zwischen 6 und 16 Jahren und mit einer GFR über 30ml/min/1,73m^2, studiert. Nach Dosen von 0,1 bis 0,2 mg/kg wurden steady state Spitzenplasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 6 Stunden erreicht und das Ausmaß der Resorption basierend auf der Rückgewinnung aus dem Harn lag bei ca. 28%. Diese Werte sind ähnlich denen, die zuvor mit Erwachsenen erreicht wurden.
AUC und C_{max} Werte waren in dieser Studie bei Kindern konsistent mit denen, die bei Erwachsenen erzielt wurden.

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 Feten mit Blut und Nährstoffen bedingt, zurückzuführen sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lisinopril Interpharm 5 mg-Tabletten:
Mannitol
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Maisstärke
vorverkleisterte Stärke
Magnesiumstearat

Lisinopril Interpharm 10 mg-Tabletten:
Mannitol
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Maisstärke
vorverkleisterte Stärke
Magnesiumstearat
Eisenoxid gelb (E172)

Lisinopril Interpharm 20 mg-Tabletten:
Mannitol
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Maisstärke
vorverkleisterte Stärke
Magnesiumstearat
Eisenoxid rot, gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lisinopril Interpharm 5 mg-Tabletten: PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu 28 Stück
Lisinopril Interpharm 10 mg-Tabletten: PVC/Aluminium- Blisterpackungen zu 28 Stück
Lisinopril Interpharm 20 mg-Tabletten: PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu 28 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Interpharm ProduktionsgmbH
1160 Wien

8. Zulassungsnummer

1–22826

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. Dezember 1998 / 24. Juni 2004

10. Stand der Information

Dezember 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig