

**HENNIG****Lisi-Hennig®****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten
 Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten
 Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten**

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

Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten

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

Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten

Weiß, runde Tabletten mit Bruchrille und der Prägung „5“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten

Weiß, viereckige Tabletten mit Bruchrille und der Prägung „10“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten

Weiß, fünfeckige Tabletten mit Bruchrille und der Prägung „20“

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Arterielle Hypertonie.
- Behandlung der Herzinsuffizienz als Zusatztherapie zu nicht-kaliumsparenden Diuretika, und, wenn erforderlich, zu Digitalis.
- Akuter Myokardinfarkt – bei hämodynamisch stabilen Patienten (systolischer Blutdruck > 100 mmHg, Serum-Kreatinin-Konzentration < 177 µmol/l (2,0 mg/dl) und Proteinurie < 500 mg/24 Stunden). Lisinopril sollte zusätzlich zur üblichen Infarkt-Standardtherapie verabreicht werden, vorzugsweise zusammen mit Nitraten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Hinweis**

Insbesondere bei Risikopatienten (bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel z. B. nach Dialyse, Erbrechen, Diarrhö, bei gleichzeitiger Diuretika-Therapie, bei Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerer oder renaler Hypertonie) kann es nach der ersten Dosis von Lisinopril zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen.

Zu Beginn der Therapie ist es daher erforderlich, wenn möglich, Salz- und/oder Flüssigkeitsmängel auszugleichen, eine bestehende Diuretika-Therapie 2 bis 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem ACE-Hemmer abzusetzen oder die Diuretika-

Dosis zu reduzieren und die Therapie mit der geringsten Einzeldosis von 2,5 mg Lisinopril morgens zu beginnen.

Patienten, für die ein hohes Risiko einer schweren akuten Hypotonie besteht, sollten nach Gabe der ersten Dosis, aber auch nach jeglicher Dosiserhöhung des ACE-Hemmers und/oder des Diuretikums vorzugsweise unter stationären Bedingungen bis zum erwarteten Eintreten des maximalen Effektes (grundsätzlich mindestens 8 Stunden) ärztlich überwacht werden. Dies betrifft gleichermaßen Patienten mit Angina pectoris oder cerebrovaskulärer Verschlusskrankheit, bei denen eine übermäßige Blutdrucksenkung zum Myokardinfarkt oder zu einem cerebrovaskulären Zwischenfall führen kann.

Bei Patienten mit maligner Hypertonie oder bei Vorliegen einer schweren Herzinsuffizienz soll die Einleitung der Therapie und die Dosisanpassung unter stationären Bedingungen erfolgen.

Dosierung

Sofern nicht anders verordnet wird das folgende Dosierungsschema empfohlen:

Arterielle Hypertonie

Die Behandlung sollte mit 5 mg Lisinopril morgens begonnen werden. Zur optimalen Blutdruckkontrolle sollte eine Dosis titration durchgeführt werden. Eine Dosiserhöhung sollte nicht vor dem Ablauf von 3 Wochen erfolgen. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 10–20 mg Lisinopril einmal täglich, jedoch können Dosen bis zu 40 mg einmal täglich verabreicht werden.

Bei Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, bei Patienten, die ein Absetzen der Diuretika-Therapie nicht vertragen, bei Patienten mit Volumen- und/oder Salzverlust (z. B. nach Erbrechen, Diarrhö oder Diuretika-Therapie) bei Patienten mit schwerer oder renovaskulärer Hypertonie und bei älteren Patienten ist eine geringere Anfangsdosis (2,5 mg Lisinopril morgens) erforderlich.

Herzinsuffizienz

Lisinopril kann als Zusatzmedikation zu einer bestehenden Diuretika- und Digitalis-Therapie gegeben werden.

Die Initialdosis beträgt 2,5 mg Lisinopril morgens. Die Erhaltungsdosis sollte schrittweise mit einer Erhöhung von jeweils 2,5 mg Lisinopril titriert werden. Eine Erhöhung der Dosierung muss allmählich und in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie erfolgen.

Das Zeitintervall bis zur Dosiserhöhung sollte mindestens zwei Wochen betragen, vorzugsweise vier Wochen. Die Maximaldosis von 35 mg Lisinopril pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Akuter Myokardinfarkt bei hämodynamisch stabilen Patienten

Lisinopril sollte zusätzlich zu Nitraten (z. B. intravenös, transdermal) und zusätzlich zu der üblichen Infarkt-Standardtherapie verabreicht werden. Die Behandlung mit Lisinopril soll innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome begonnen werden, sofern die Patienten hämodynamisch stabil sind. Die Anfangsdosis beträgt 5 mg Lisinopril, nach 24 Stunden werden weitere

5 mg, nach 48 Stunden 10 mg gegeben. Anschließend beträgt die Dosis 10 mg pro Tag. Patienten mit einem niedrigen systolischen Blutdruck (120 mmHg oder niedriger) zu Beginn der Behandlung oder während der ersten drei Tage nach dem Infarkt sollten mit einer geringeren Dosis – 2,5 mg – behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Im Fall einer Hypotonie (systolischer Blutdruck niedriger als 100 mmHg) sollte eine tägliche Erhaltungsdosis von 5 mg nicht überschritten werden, und, falls nötig, auf 2,5 mg reduziert werden. Sollte die Hypotonie trotz einer Reduktion auf 2,5 mg Lisinopril pro Tag bestehen bleiben (systolischer Blutdruck geringer als 90 mmHg für mehr als eine Stunde), muss Lisinopril abgesetzt werden.

Die Behandlung sollte für sechs Wochen fortgeführt werden. Die geringste Erhaltungsdosis beträgt 5 mg Lisinopril pro Tag. Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz sollten weiterhin mit Lisinopril behandelt werden. (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung bei Herzinsuffizienz). Die Gabe von Lisinopril ist verträglich mit einer gleichzeitigen intravenösen oder transdermalen Verabreichung von Glyceroltrinitrat.

Dosierung bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance 30 bis 70 ml/min) und ältere Patienten (über 65 Jahre):

Die Initialdosis beträgt 2,5 mg Lisinopril am Morgen, die Erhaltungsdosis beträgt abhängig von der Blutdruckkontrolle in der Regel 5–10 mg Lisinopril pro Tag. Die Maximaldosis von 20 mg Lisinopril pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Lisinopril kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, die Einnahme sollte jedoch mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit erfolgen.

Lisinopril sollte einmal täglich verabreicht werden.

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

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

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

Anwendung bei Kindern

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



Anwendung von Lisi-Hennig® 10 mg wird bei Kindern in anderen Anwendungsgebieten als der Hypertonie nicht empfohlen.

Die Anwendung von Lisi-Hennig® 10 mg wird bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Kindern mit schwerer Nierenschädigung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lisinopril, andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bilaterale Nierenarterienstenose oder unilaterale Nierenarterienstenose bei Patienten mit nur einer Niere
- angioneurotisches Ödem im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern
- angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- nach Nierentransplantation
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Dialyse
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie
- hämodynamisch instabile Patienten nach akutem Myokardinfarkt
- systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril
- Stillzeit
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Lisinopril und Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z.B. AN69) zur notfallmäßigen Dialyse besteht das Risiko anaphylaktischer Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum Schock). Diese Kombination muss daher vermieden werden, entweder durch den Gebrauch anderer Arzneimittel (jedoch keine ACE-Hemmer) zur Behandlung der Hypertonie und/oder der Herzinsuffizienz oder durch die Anwendung anderer Membranen bei der Dialyse (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
- kardiogener Schock
- Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Lisinopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten unter kombinierter oder hochdosierter Behandlung mit Diuretika (> 80 mg Furosemid) mit Hypovolämie, Hyponatriämie (Serum-Natrium < 130 mmol/l), vorbestehender Hypotonie, instabiler Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, bei Patienten unter hochdosierter Therapie mit Vaso-

dilatatoren und bei Patienten im Alter von 70 Jahren oder darüber wird empfohlen, die Behandlung mit Lisinopril unter stationären Bedingungen zu beginnen.

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.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Lisinopril nicht empfohlen.

Symptomatische Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie tritt bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie 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 begleitender 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 Doseinstellung 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, so-

bald 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 bei akutem Herzinfarkt

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

Aorten- und Mitralklappenstenose / hypertrophe Kardiomyopathie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte die anfängliche Dosis von Lisinopril entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten eingestellt werden (siehe Tabelle 1 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 und die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Lisinopril überwacht werden.

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen/angioneurotische Ödeme

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen über angioneurotische Ödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen sollte Lisinopril sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung und Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung der Patienten zu gewährleisten. Auch bei den Patienten, bei denen nur die Zunge, ohne Atemnot, angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle bedingt durch angioneurotische Ödeme in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen 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 4.3 Gegenanzeigen).

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

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktische Reaktionen bei Dialysepatienten

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer LDL-Lipoprotein-Apherese

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

Desensibilisierung

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

Leberinsuffizienz

In sehr seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt, und sich zu einer fulminanten Nekrose und (manchmal) bis hin zum Tod weiterentwickelt. Die genauen Abläufe bei diesem Syndrom sind nicht bekannt. Patienten, die Lisinopril erhalten und bei denen es zu Gelbsucht oder einer

erheblichen Erhöhung der Leberenzymwerte kommt, sollten Lisinopril absetzen und entsprechend medizinisch behandelt werden.

Neutropenie/Agranulozytose

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Husten

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

Operationen/Anästhesie

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

Serumkalium

Eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels wurde bei einigen Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt wurden. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht



bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Diabetes mellitus, und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, oder andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels verbunden sind (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol, auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Diabetes

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

Lithium

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Die Anwendung von Lisinopril wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

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

Ältere Patienten

Einige ältere Patienten sprechen möglicherweise besser auf ACE-Hemmer an als jüngere Patienten. Bei Patienten über 65 Jahre wird eine geringe Initialdosis (2,5 mg Lisinopril) sowie eine Überwachung von Blutdruck und/oder repräsentativen Laborparametern insbesondere bei Therapiebeginn empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika

Wenn ein Diuretikum zusätzlich zur Therapie mit Lisinopril verabreicht wird, ist die antihypertensive Wirkung in der Regel additiv.

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

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Lisinopril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und die gleichzeitige Anwendung kaliumsparender Diuretika, von Kalium-Ergänzungsmitteln oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltigen Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Vorsicht ist auch geboten, wenn Lisinopril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Lisinopril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen. Eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie kann gebessert werden, wenn Lisinopril zusammen mit einem kaliumausscheidenden Diuretikum verabreicht wird.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Lithium

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serumlithiumkonzentration und der Lithiumtoxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-diuretika 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).

Natriumchlorid

Abschwächung der blutdrucksenkenden und Symptome der Herzinsuffizienz verbessernden Wirkung von Lisinopril.

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

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

Gold-Verbindungen

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

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer und Vildagliptin einnahmen, wurde eine erhöhte Inzidenz des Auftretens von angioneurotischen Ödemen festgestellt. Die Mehrzahl der Ereignisse war schwach ausgeprägt und verschwand mit fortgeführter Vildagliptin-Behandlung.

Andere blutdrucksenkende Mittel

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

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder 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 Hypo-



tonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Alkohol

ACE-Hemmer verstärken die Alkoholwirkung. Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Allopurinol*, *zytostatisch oder immunsuppressiv wirkenden Stoffen*, *systemischen Kortikoiden* oder *Procainamid* ist ein erhöhtes Risiko einer Leukopenie festgestellt worden.

Antidiabetika

Aus epidemiologische 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.

Antazida

Antazida können die Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern verringern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betablocker, Nitrate

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

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

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

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

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

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

Endokrine Erkrankungen

selten: inadäquate ADH-Sekretion (antidiuretisches Hormon)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

sehr selten: Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems

häufig: Benommenheit, Kopfschmerz

gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen

selten: geistige Verwirrung

nicht bekannt: Depressionen, Synkopen

Herz- und Gefäßerkrankungen

häufig: orthostatische Wirkungen (einschließlich Hypotonie)

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

Einzelne Fälle von Palpitationen, Arrhythmie, Brustschmerz, Angina pectoris, transitorischer ischämischer Attacke und cerebralem Insult sind für ACE-Hemmer in Verbindung mit einem verstärkten Blutdruckabfall berichtet worden.

Wenn Lisinopril Patienten mit akutem Myokardinfarkt verabreicht wird, kann es gelegentlich – insbesondere während der ersten 24 Stunden – zu einem AV-Block 2. oder 3. Grades und/oder einer schwerwiegenden Hypotonie und/oder Niereninsuffizienz, in seltenen Fällen auch zum kardiogenen Schock, kommen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

häufig: Husten

gelegentlich: Rhinitis, Halsschmerzen, Heiserkeit und Bronchitis

selten: Atemnot, pulmonalen Infiltraten, Stomatitis, Glossitis und Mundtrockenheit

sehr selten: Bronchospasmus, Sinusitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie

In Einzelfällen führten angioneurotische Ödeme mit Beteiligung der oberen Atemwege zu einer tödlich verlaufenden Atemwegsobstruktion (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Über Einzelfälle einer allergischen Alveolitis (eosinophile Pneumonie) im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Lisinopril wurde berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

häufig: Durchfall, Erbrechen

gelegentlich: Übelkeit, Obstipation, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen

selten: Mundtrockenheit

sehr selten: Pankreatitis, intestinales angioneurotisches Ödem

Leber- und Gallenerkrankungen

sehr selten: Hepatitis, entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Gelbsucht, Leberinsuffizienz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz, Pruritus, allergisches/angioneurotisches Ödem: angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder



des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)

selten: Urtikaria, Alopezie, Psoriasis
sehr selten: Diaphoresis, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutanes Pseudolymphom

In Einzelfällen sind schwerwiegende Hautreaktionen wie exfoliative Dermatitis beschrieben worden.

Vereinzelt sind psoriasiforme Hautveränderungen, Photosensibilität, Flush, Onycholyse und Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik unter ACE-Hemmer-Therapie beobachtet worden.

Hautreaktionen können mit Fieber, Myalgien, Arthralgien, Vaskulitis, Eosinophilie, Leukozytose und/oder erhöhten ANA-Titern einhergehen.

Bei Verdacht auf eine schwerwiegende Hautreaktion muss sofort der behandelnde Arzt aufgesucht und die Therapie mit Lisinopril abgebrochen werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

häufig: Nierenfunktionsstörungen
selten: Urämie, akutes Nierenversagen
sehr selten: Oligurie/Anurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

gelegentlich: Impotenz
selten: Gynäkomastie

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

Laborparameter (Blut, Urin)

Gelegentlich können Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Leukozyten- oder Thrombozytenzahl abfallen. Selten kann es, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenkrankheiten oder gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol, Procainamid oder bestimmten immunsuppressiv wirksamen Arzneimitteln zu Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Eosinophilie, in Einzelfällen zu Agranulozytose oder Panzytopenie kommen.

In Einzelfällen wurde bei Patienten mit kongenitalem G-6-PDH-Mangel über eine hämolytische Anämie berichtet.

Selten, insbesondere bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung, schwerer Herzinsuffizienz und renovaskulärer Hypertonie können die Serumkonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Kalium ansteigen sowie die Natriumkonzentration im Serum abfallen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist eine Hyperkaliämie beobachtet worden.

Die Eiweißausscheidung im Urin kann in besonderen Fällen erhöht sein (siehe Ab-

schnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

In Einzelfällen ist eine Erhöhung der Leberenzym- und Bilirubin-Konzentrationen im Serum berichtet worden.

Besondere Hinweise

Die o.g. Laborparameter sollten vor und regelmäßig während der Behandlung mit Lisinopril kontrolliert werden.

Insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Hochrisikopatienten (Patienten mit Niereninsuffizienz, bei Kollagenerkrankungen) sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol und Procainamid sollte eine Kontrolle der Serumelektrolyt- und Serumkreatininkonzentrationen sowie des Blutbildes erfolgen.

Bei Patienten, die im Verlauf der Therapie mit Lisinopril Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellungen und/oder Halsschmerzen entwickeln, muss umgehend das weiße Blutbild untersucht werden.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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, Kreislaufchock, 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 Krea-

tininkonzentrationen sollten häufig kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, ATC-Klassifizierung: C09A A03

Lisinopril ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-Dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Eine Hemmung von ACE führt zu einer Abnahme von Angiotensin II im Plasma, wodurch es zu einer erhöhten Plasminogenaktivität (aufgrund des Fortfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und zu einer Abnahme der Aldosteron-Sekretion kommt.

ACE ist mit Kininase II identisch. Daher kann Lisinopril auch den Abbau von Bradykinin, einem starken vasodilatatorischen Peptid, blockieren. Es ist bisher jedoch nicht geklärt, welche Rolle dies im Hinblick auf die therapeutischen Effekte des Lisinoprils spielt.

Wenngleich der zur Blutdrucksenkung führende Mechanismus von Lisinopril vermutlich primär in der Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht, welches eine wesentliche Rolle bei der Blutdruckregulation spielt, wirkt Lisinopril sogar bei Hypertonie-Patienten mit niedrigem Plasma-Renin-Spiegel blutdrucksenkend.

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

5.2.1 Allgemeine Pharmakokinetik

In klinischen Studien wurde die maximale Plasma-Konzentration ungefähr innerhalb 7 Stunden nach der oralen Gabe erreicht. Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigten hierbei eine leicht verlängerte Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasma-Konzentration. Nach Mehrfachgabe wies Lisinopril eine effektive Halbwertszeit von 12,6 Stunden auf.

Der größte Teil des Wirkstoffes wird in der frühen Phase wieder ausgeschieden, auf die bei niedrigen Konzentrationen eine verlängerte Terminal-Phase folgt, welche nicht zu einer Akkumulation des Wirkstoffes führt. Diese Terminal-Phase basiert wahrscheinlich auf einer Sättigungsbindung an das ACE, und ist nicht proportional zur Dosis. Lisinopril scheint nicht an andere Plasma-Proteine gebunden zu werden.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion reduziert die Exkretion von Lisinopril über die Nieren. Dies wird klinisch relevant, wenn die glomeruläre Filtrationsrate weniger als 60 ml/min. beträgt. Ältere Patienten haben höhere Blutspiegel und höhere AUC-Werte als jüngere Patienten.

Lisinopril kann mittels Dialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden.

In klinischen Studien haben Messungen der Ausscheidung mit dem Harn ergeben, dass die durchschnittlich resorbierte Fraktion von Lisinopril ungefähr 29 % (25 % bis 50 %) beträgt, wobei die interindividuelle Variabilität bei allen geprüften Dosierungen (5–80 mg) 6 bis 60 % betrug.

Lisinopril wird nicht metabolisiert, und die resorbierte Substanz wird vollständig und unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Resorption von Lisinopril wird nicht durch das Vorhandensein von Nahrung im Gastro-Intestinal-Trakt beeinflusst.

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 m² untersucht. Nach Dosierungen von 0,1 bis 0,2 mg/kg traten die Steady-State-Peak-Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 6 Stunden ein und der resorbierte Anteil, berechnet auf Basis der Wiederfindung im Urin, betrug ungefähr 28 %. Diese Werte sind mit den zuvor bei Erwachsenen ermittelten Daten vergleichbar. Die AUC- und C_{max}-Werte bei Kindern in dieser Studie stimmten mit den bei Erwachsenen beobachteten überein.

5.2.2 Bioverfügbarkeit

Für *Lisi-Hennig® Tabletten* wurde im Jahr 1998 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten

Pharmakokinetische Parameter von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten	Referenzpräparat
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-t, last}): [ng · h/ml]	247,87 ± 180,48	223,44 ± 150,17
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-∞}): [ng · h/ml]	264,17 ± 185,42	239,83 ± 150,89
Maximale Plasmakonzentration (C _{max}): [ng/ml]	25,86 ± 20,80	26,25 ± 18,80
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}): [h]	7 ± 2	7 ± 2
Halbwertszeit (t _{1/2}): [h]	7,0996 ± 3,7682	7,1963 ± 4,1943

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Siehe *Abbildung 1* auf Seite 8

Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten

Pharmakokinetische Parameter von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten	Referenzpräparat
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-t, last}): [ng · h/ml]	580,08 ± 284,97	592,82 ± 228,67
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-∞}): [ng · h/ml]	642,74 ± 289,51	650,56 ± 231,49
Maximale Plasmakonzentration (C _{max}): [ng/ml]	37,06 ± 20,09	38,09 ± 14,57
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}): [h]	7,2 ± 1,6	6,6 ± 0,9
Halbwertszeit (t _{1/2}): [h]	15,5541 ± 8,9401	13,6411 ± 7,6172

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Siehe *Abbildung 2* auf Seite 8

Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten

Pharmakokinetische Parameter von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten	Referenzpräparat
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-t, last}): [ng · h/ml]	1035,95 ± 460,72	1020,95 ± 447,66
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-∞}): [ng · h/ml]	1105,63 ± 463,84	1091,67 ± 449,02
Maximale Plasmakonzentration (C _{max}): [ng/ml]	67,63 ± 27,23	67,85 ± 31,22
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}): [h]	6,4 ± 1,2	6,4 ± 0,9
Halbwertszeit (t _{1/2}): [h]	10,9112 ± 4,6498	12,9327 ± 6,8851

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Siehe *Abbildung 3* auf Seite 8

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lisinopril-Dihydrat wirkt nicht genotoxisch. Zwei-Jahres-Studien zur Karzinogenität an Ratten und Mäusen lieferten keinen Hinweis auf karzinogene Effekte.

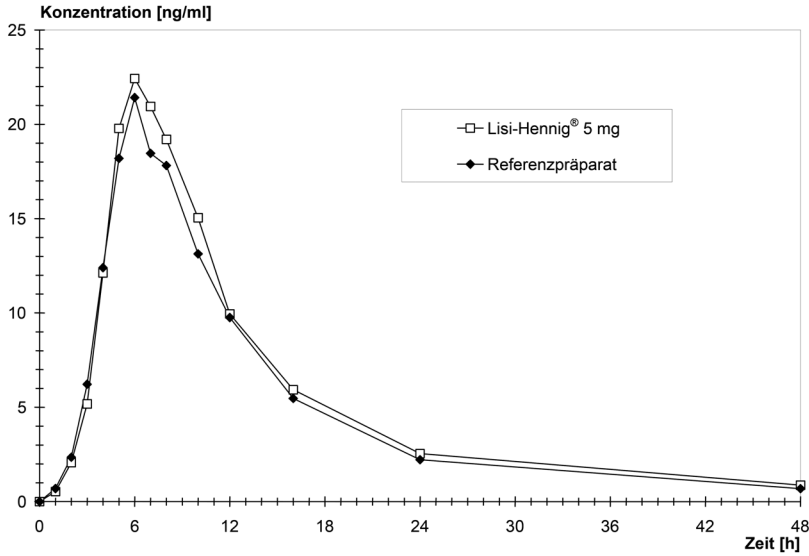


Abbildung 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat

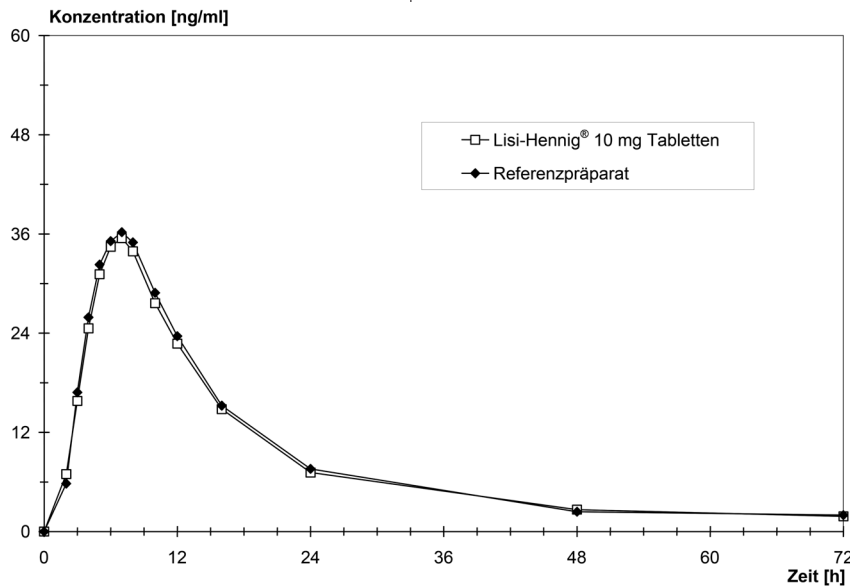


Abbildung 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat

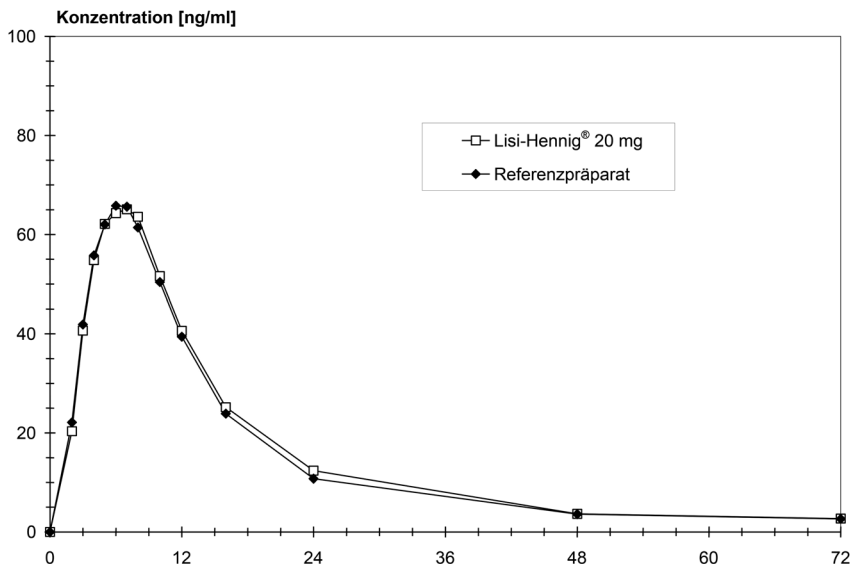


Abbildung 3: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Talkum, Mannitol, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Durchdrückpackungen mit 30, 60 oder 90 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co KG
 Liebigstraße 1-2
 65439 Flörsheim am Main
 Telefon: 0 61 45/5 08-0
 Telefax: 0 61 45/5 08-1 40
info@hennig-am.de
<http://www.hennig-am.de>

8. ZULASSUNGSNUMMER

- Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten*
46522.00.00
- Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten*
46522.01.00
- Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten*
46522.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.03.2000
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15.12.2003

10. STAND DER INFORMATION

07/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH
 Fachinfo-Service
 Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt