

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM, DER STÄRKE  
DER ARZNEIMITTEL, DER ART DER ANWENDUNG, DER INHABER DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DER ART DER VERPACKUNG UND  
DER PACKUNGSGRÖSSEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<b>Mitgliedsstaat</b>	<b>Pharmazeutischer Unternehmer</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Verpackung</b>	<b>Packungsgröße</b>
Österreich	Tyrol Pharma GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	LISINOTYROL	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100x1, 500 Tabletten
Österreich	Tyrol Pharma GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	LISINOTYROL	10 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	28, 30, 100, 100x1, 250 Tabletten
Österreich	Tyrol Pharma GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	LISINOTYROL	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 98, 100, 100x1, 250, 500 Tabletten
Belgien	Biochemie N.V., Medialaan 40, Vilvoorde, Belgien	Lisinopril BC	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30 56, 60, 98, 100, 100x1, 250, 500 Tabletten
Belgien	Biochemie N.V., Medialaan 40, Vilvoorde, Belgien	Lisinopril BC	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 98, 100, 100x1, 250, 500 Tabletten
Dänemark	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 x 1, 100, 250, 500

<b>Mitgliedsstaat</b>	<b>Pharmazeutischer Unternehmer</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Verpackung</b>	<b>Packungsgrößen</b>
							Tabletten
Dänemark	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	10 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	28, 30, 100, 100 x 1, 250 Tabletten
Dänemark	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 98, 100, 100 x 1, 250, 500 Tabletten
Finnland	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 x 1, 100, 250, 500 Tabletten im Blister  14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 250, 500 Tabletten im Container

<b>Mitgliedsstaat</b>	<b>Pharmazeutischer Unternehmer</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Verpackung</b>	<b>Packungsgröße</b>
Finnland	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	10 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	28, 30, 100, 100 x 1, 250 Tabletten im Blister  28, 30, 100, 250 Tabletten im Container
Finnland	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 98, 100, 100 x 1, 250, 500 Tabletten im Blister  14, 28, 30, 56, 98, 100, 250, 500 Tabletten im Container
Luxemburg	Biochemie N.V., Medialaan 40, Vilvoorde, Belgien	Lisinopril BC	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	28, 56 Tabletten
Luxemburg	Biochemie N.V., Medialaan 40, Vilvoorde, Belgien	Lisinopril BC	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	28, 56 Tabletten
Niederlande	Multipharma B.V., Gemeenschapspolderweg 28, NL-1382 Weesp,	MP-Lisinopril	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 250, 500

<b>Mitgliedsstaat</b>	<b>Pharmazeutischer Unternehmer</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Verpackung</b>	<b>Packungsgröße</b>
	Niederlande						Tabletten
Niederlande	Multipharma B.V., Gemeenschapspolderweg 28, NL-1382 Weesp, Niederlande	MP-Lisinopril	10 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	28, 30, 100, 250 Tabletten
Niederlande	Multipharma B.V., Gemeenschapspolderweg 28, NL-1382 Weesp, Niederlande	MP-Lisinopril	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 98, 100, 250, 500 Tabletten
Portugal	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, A- 6250 Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 500, 100 x 1 (nur Blister) Tabletten
Portugal	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, A- 6250 Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 98, 100, 100 x 1 (nur Blister), 250, 500 Tabletten
Spanien	Laboratorios Géminis S.A., Gran Via de les Corts Catalanes 764, Barcelona, Spanien	Lisinopril Géminis	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	60, 500 Tabletten
Spanien	Laboratorios Géminis S.A., Gran Via de les Corts Catalanes 764, Barcelona,	Lisinopril Géminis	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	28, 500 Tabletten

<b>Mitgliedsstaat</b>	<b>Pharmazeutischer Unternehmer</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Verpackung</b>	<b>Packungsgröße</b>
	Spanien						
Schweden	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 250, 500 Tabletten
Schweden	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	10 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 250, 500 Tabletten
Schweden	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 250, 500 Tabletten
Vereinigtes Königreich	Multipharma B.V., Gemeenschapspolderweg 28, NL-1382 Weesp, Niederlande	Lisinopril	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	28 Tabletten
Vereinigtes Königreich	Multipharma B.V., Gemeenschapspolderweg 28, NL-1382 Weesp, Niederlande	Lisinopril	10 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	28 Tabletten
Vereinigtes Königreich	Multipharma B.V., Gemeenschapspolderweg 28, NL-1382 Weesp, Niederlande	Lisinopril	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	28 Tabletten

<b>Mitgliedsstaat</b>	<b>Pharmazeutischer Unternehmer</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Verpackung</b>	<b>Packungsgröße</b>
Norwegen	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	5 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	30, 100, 250 Tabletten
Norwegen	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	10 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	30, 100, 250 Tabletten
Norwegen	Biochemie GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Österreich	Lisinopril Biochemie	20 mg	Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/Alu) und Flasche (PP)	100, 250 Tabletten

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEWERTUNG VON LISINOPRIL BIOCHEMIE UND DAMIT VERBUNDENE BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Lisinopril ist ein äußerst spezifischer, kompetitiver Inhibitor des Angiotensin-I-konvertierenden Enzyms und gehört deshalb zu der Gruppe von Arzneimitteln, die als ACE-Hemmer bekannt sind. Lisinopril ist indiziert zur Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, akutem Myokardinfarkt und, in einigen EU-Mitgliedstaaten, beginnender diabetischer Nephropathie.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lisinopril Biochemie beantragte bei dem Referenzmitgliedstaat (RMS) über das Verfahren der Gegenseitigen Anerkennung eine Änderung, um eine Indikation hinzuzufügen: Das Referenzpräparat Zestril (und damit verbundene Bezeichnungen) hat aufgrund abweichender einzelstaatlicher Beschlüsse nicht in allen Mitgliedstaaten dieselben Indikationen. Insbesondere ist es in Dänemark, dem RMS für Lisinopril Biochemie, nicht für die "Behandlung beginnender Nephropathie" zugelassen. Der Referenzmitgliedstaat würde keine Indikation akzeptieren, die nicht für das Referenzprodukt zugelassen ist, es sei denn, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen selbst hinreichende klinische Daten einreichen könnte. Deshalb konnte die Änderung nicht genehmigt werden.

In den Niederlanden gibt es für Zestril die Indikation „beginnende diabetische Nephropathie, die durch Mikroalbuminurie gekennzeichnet ist“. Da behauptet wird, dass Lisinopril Biochemie Zestril im Wesentlichen gleicht und als Ersatz dafür angewendet wird, vertritt die niederländische Behörde für die Beurteilung von Arzneimitteln (MEB) die Ansicht, dass die Ablehnung der Änderung ein Sicherheitsproblem und ein Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen könnte und hat dieses Problem deshalb an den CPMP zurückverwiesen.

Der CPMP befasste sich mit der von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereitgestellten Dokumentation und kam zu den folgenden Schlussfolgerungen:

#### **Wirksamkeit**

Die beiden pivotalen Studien, die die Nachweisdokumentation für die beantragte Indikation bildeten, waren die Studie 306 „EUCLID“ (Lancet 1997; 349: 1787–1792) und die Studie 298 „BRILLIANT“ (J Hum Hypertens 1996; 10: 185-192)

#### Studie 306 EURODIAB, Kontrollierte Studie über Lisinopril bei insulinabhängigem Diabetes (EUCLID)

Dies war eine europäische multizentrische randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie über Lisinopril bei „normotensiven“ Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM). Fünfhundertdreißig Patienten wurden randomisiert, um Lisinopril (n = 265) oder Placebo (n = 265) zu erhalten. Nur 13 % der Placebo-Patienten und 17 % der Lisinopril-Patienten hatten Mikroalbuminurie (AER 20–200 µg/min), während für statistische Powerberechnungen 40 % angenommen worden waren.

Lisinopril erzeugte nach 24 Monaten Behandlung und der gemäß Prüfplan nach der AER (Albuminexkretionsrate) zu Beginn und dem Prüfzentrum vorgenommenen Anpassung eine 2,2 µg/min niedrigere mittlere AER im Vergleich zu Placebo (p = 0,03). Bei Anpassung nach dem Blutdruck (BP) wurde der Unterschied auf 17,3 % (p = 0,05) reduziert. Die Wirkungen von Lisinopril und Placebo wurden weiterhin bei Patienten verglichen, die zu Beginn Normoalbuminurie (AER < 20 µg/min) oder Mikroalbuminurie (AER 20–200 µg/min) aufwiesen. Im Hinblick auf die relative prozentuale AER-Differenz wurde zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt, obwohl eine Tendenz zugunsten von Lisinopril zu verzeichnen war.

Nach Gliederung des Behandlungseffektes in vier Kategorien entsprechend der AER zu Beginn, und zwar < 5, 5–< 10, 10–< 20 und 20–200 µg/min, wurde in keiner dieser Kategorien ein statistischer Unterschied erreicht. Im Anschluss an die nach der AER zu Beginn und dem Prüfzentrum erfolgten

Anpassung wurde eine gesonderte (nicht vordefinierte) Analyse durchgeführt. In diese Analyse wurden nur Patienten einbezogen, die zu dem Abschlussbesuch erschienen. Nach 24 Monaten betrug die Behandlungsdifferenz zwischen Lisinopril und Placebo bei der mittleren AER 0,23 µg/min bei Patienten mit Normoalbuminurie (p = 0,6) zu Beginn gegenüber 38,5 µg/min bei Patienten mit Mikroalbuminurie (p = 0,001) zu Beginn.

Veränderungen im Hinblick auf AER und andere Faktoren: Der relative prozentuale Unterschied in der AER nach 24 Monaten war nur signifikant bei den Subgruppen von Patienten mit unbefriedigender Blutzuckereinstellung ( $HbA_{1c} > 7\%$ ), bei Frauen und bei Patienten mit einem DBP < 80 mm Hg zu Beginn.

#### Studie 298 – Eine multizentrische Studie zum Vergleich der Wirkungen von Lisinopril und Nifedipin SR auf die Albuminexkretionsrate im Urin und den Blutdruck bei hypertensiven (Typ-2-) Diabetes-Patienten (NIDDM) mit beginnender Nephropathie (BRILLIANT)

Hierbei handelte es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppen-Studie zum Vergleich von Lisinopril (n = 168) und Nifedipin Retard (n = 167) im Hinblick auf die Regulierung von AER und BP in 59 europäischen Prüfzentren.

Es wurde nachgewiesen, dass bei den mit Lisinopril behandelten Patienten sowohl nach 6 Monaten (p = 0,0002) als auch nach 12 Monaten (p = 0,0006) eine um 20 µg/min größere Reduzierung des Mittelwertes der AER im Vergleich zu den mit Nifedipin SR behandelten Patienten erreicht wurde. Es wurde jedoch kein Unterschied in der Kreatinin-Clearance zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Neben der BRILLIANT-Studie wurden Daten aus einer weiteren Studie (CALM; BMJ 2000; 321: 1440–1444) eingereicht. Hierbei handelt es sich um eine prospektive multizentrische doppelblinde Parallelgruppen-Studie, bei der Lisinopril mit Candesartan und einer Kombination aus Lisinopril und Candesartan verglichen wurde.

Urinalbumin nach 12 Wochen: Die Kreatinin-Quotienten betragen 30 % (15 % bis 42 %, P < 0,001) und 46 % (35 % bis 56 %, P < 0,001) für Candesartan bzw. Lisinopril. Reduzierung des Urinalbumins nach 24 Wochen: Der Kreatinin-Quotient war bei der Kombinationsbehandlung (50 %, 36 % bis 61 %, P < 0,001) größer als bei der Behandlung mit Candesartan (24 %, 0 % bis 43 %, P = 0,05) und mit Lisinopril (39 %, 20 % bis 54 %, P < 0,001).

#### **Sicherheit bei den Studien EUCLID und BRILLIANT**

Die Nebenwirkungen, über die in den Studien berichtet wurde, entsprachen dem, was bei der Patientenpopulation zu erwarten bzw. von ACE-Hemmern bekannt ist, und in den Studien wurde der gesicherte Nachweis erbracht, dass die Blutzuckereinstellung in keinerlei Hinsicht durch Lisinopril signifikant verändert wird.

#### **Gesamtschlussfolgerungen**

Es wird anerkannt, dass die Behandlung mit ACE-Hemmern eine bewährte First-Line-Therapie bei Patienten mit IDDM und allen Schweregraden der Hypertension ist.

Die EUCLID-Studie war schlecht dazu geeignet, die beantragte Indikation zu belegen. Nur eine Minderheit der einbezogenen Patienten gehörte zu der angenommenen Zielpopulation normotensiver IDDM-Patienten mit Mikroalbuminurie, und bei dieser Gruppe konnte keine statistisch signifikante Wirksamkeit des Lisinopriils gegenüber Placebo im Rahmen vordefinierter Analysen nachgewiesen werden.

Die mit hypertensiven NIDDM-Patienten durchgeführten Studien BRILLIANT und CALM benutzten den Surrogat-Endpunkt Senkung der Mikroalbuminurie anstelle vielmehr klinisch relevanter

Ergebnisse wie z. B. GFR oder Dialyse. Bei der untersuchten Patientenpopulation wäre es jedoch schwer, Unterschiede in den Veränderungen der GFR zwischen den Gruppen zu erkennen. Demzufolge wird eine signifikante Verlangsamung des „Fortschreitens zu Makroalbuminurie“, bei dem es sich eher um einen Surrogat-Endpunkt handelt, trotz des fehlenden positiven Effektes auf die GFR für klinisch relevant erachtet. Es liegt auch überzeugender externer Nachweis für den Nutzen der RAAS-Modulation vor, was eine eingeschränkte Indikation bei Patienten mit NIDDM und Hypertension vertretbar macht.

Der CPMP vertrat die Meinung, dass die Daten die Indikation bei normotensiven IDDM-Patienten nicht belegen, dass aber die Genehmigung für die Indikation bei hypertensiven NIDDM-Patienten erteilt werden könnte.

### **Begründung für DIE ÄNDERUNG DER Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

In Erwägung folgender Gründe:

- Der CPMP befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 7 Absatz 5 der Verordnung Nr. 541/95 (EWG) der Kommission für Lisinopril Biochemie und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I);
- Der CPMP stimmte zu, dass Lisinopril Biochemie bei folgender Indikation wirksam ist:

#### Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus

Behandlung der Nierenkrankheit bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie.

- Es wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen in Verbindung mit der beantragten erweiterten Indikation festgestellt.
- Der CPMP vertrat infolgedessen die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die vorstehend genannte zusätzliche Indikation günstig ist;

empfahl der CPMP die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Anhang III für Lisinopril Biochemie und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten ist.

**ANHANG III**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG  
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES  
ARZNEIMITTELS**

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Phantasiebezeichnung 5 mg - Tabletten  
Phantasiebezeichnung 10 mg - Tabletten  
Phantasiebezeichnung 20 mg - Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5 mg Lisinopril als Lisinoprildihydrat.  
1 Tablette enthält 10 mg Lisinopril als Lisinoprildihydrat.  
1 Tablette enthält 20 mg Lisinopril als Lisinoprildihydrat.

Hilfsstoffe siehe 6.1

### 3. DARREICHUNGSFORM

5 mg Tabletten  
Weiße, runde, flache Tabletten ohne Filmüberzug mit einem Durchmesser von 8 mm und einer Bruchrille auf beiden Seiten.  
10 mg Tabletten  
Hellrosa, runde, bikonvexe Tabletten ohne Filmüberzug mit einem Durchmesser von 7 mm und einer Bruchrille.  
20 mg Tabletten  
Rosa, runde, bikonvexe Tabletten ohne Filmüberzug mit einem Durchmesser von 9 mm und einer Bruchrille.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### Hypertonie

Es kann alleine oder zusammen mit anderen Antihypertensiva (z.B. Thiazide) angewendet werden.

Behandlung einer Herzinsuffizienz in Kombination mit nicht-kaliumsparenden Diuretika und, falls nötig, mit Digitalis.

Behandlung eines akuten Herzinfarktes (innerhalb von 24 Stunden ab Beginn des Herzinfarktes) bei hämodynamisch stabilen Patienten (systolischer Blutdruck > 100 mmHg, Serumkreatinin < 177 µmol/l (2,0 mg/100 ml) und Proteinurie < 500 mg/24 h).

Lisinopril soll als Zusatztherapie zur üblichen Standardtherapie eines Herzinfarktes verabreicht werden (Nitraten, Thrombosedmitteln, Acetylsalicylsäure und Beta-Blocker).

##### Renale Komplikationen des Diabetes mellitus

Behandlung der renalen Erkrankung bei hypertensiven Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

### Zur Beachtung:

Nach der ersten Gabe kann bei Hochrisikopatienten eine übermäßige Hypotonie auftreten (Patienten mit Volumen- und/oder Salzverlust, z.B. infolge einer Dialyse oder einer gleichzeitigen Diuretikatherapie oder im Verlaufe von Diarrhoe und Erbrechen, Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie oder renovaskulärer Hypertonie). Bei Patienten mit Volumen- und/oder Salzverlust sollten diese Zustände soweit möglich vor Therapiebeginn korrigiert werden. Eine eventuell bestehende Diuretikatherapie sollte 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit ACE-Hemmern abgesetzt oder die Dosis reduziert werden. Die Therapie soll mit der niedrigsten Dosis von 2,5 mg Lisinopril begonnen werden, verabreicht als Einzeldosis morgens.

Besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer schweren akuten Hypotonie, so ist bis zum Eintritt der maximalen Wirkung (im allgemeinen mindestens 8 Stunden) eine sorgfältige medizinische Überwachung des Patienten, vorzugsweise stationär, erforderlich. Dies gilt sowohl bei Erstanwendung als auch bei jeder Dosiserhöhung des ACE-Hemmers und/oder des Diuretikums. Dieselben Vorkehrungen sind bei Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulären Erkrankungen zu treffen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Herzinfarkt oder einer zerebralen Thrombose führen könnte.

Bei Patienten mit einer malignen Hypertonie oder einer schweren Herzerkrankung wird empfohlen, den Therapiebeginn sowie jede Dosisanpassung stationär durchzuführen.

Im allgemeinen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

### Arterielle Hypertonie

Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 bis 10 mg morgens. Die Dosis ist schrittweise zu erhöhen, bis eine optimale Blutdruckkontrolle gewährleistet ist. Der Abstand zwischen den einzelnen Dosiserhöhungen sollte mindestens 3 Wochen betragen.

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 20 mg Lisinopril einmal täglich, es können jedoch Dosen bis zu 80 mg einmal täglich angewendet werden.

Eine niedrigere Initialdosis (2,5 mg Lisinopril morgens) ist erforderlich bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei Herzinsuffizienz, wenn die Diuretikatherapie nicht abgesetzt werden kann, bei Volumen- und/oder Salzverlust (z.B. im Verlaufe von Diarrhoe und Erbrechen oder infolge einer Diuretikatherapie), bei Patienten mit schwerer oder renovaskulärer Hypertonie und bei älteren Patienten.

### Herzinsuffizienz

Lisinopril kann als Zusatztherapie zu einer bestehenden Diuretika- und Digitalistherapie verabreicht werden.

Die Initialdosis beträgt 2,5 mg Lisinopril morgens. Die Erhaltungsdosis soll schrittweise um jeweils 2,5 mg erhöht werden.

Die Dosiserhöhung soll dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden. Der Abstand zwischen den einzelnen Dosiserhöhungen sollte mindestens 2 Wochen, vorzugsweise aber 4 Wochen betragen. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 5-20 mg einmal täglich. Eine Maximaldosis von 35 mg Lisinopril täglich sollte nicht überschritten werden. (siehe Vorsichtshinweis oben)

### Akuter Herzinfarkt

Lisinopril sollte als Zusatztherapie zur üblichen Standardtherapie eines Herzinfarktes verabreicht werden.

Die Behandlung mit Lisinopril kann innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome begonnen werden, vorausgesetzt der Patient ist hämodynamisch stabil. Die Initialdosis beträgt 5 mg Lisinopril, gefolgt von 5 mg nach 24 Stunden, 10 mg nach weiteren 48 Stunden und danach 10 mg einmal täglich. Patienten, welche zu Therapiebeginn bzw. in den ersten 3 Tagen nach dem Infarkt einen niedrigen systolischen Blutdruck ( $\leq 120$  mmHg) haben, sollten mit einer niedrigeren Dosis von 2,5 mg behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Auftreten einer Hypotonie (systolischer Blutdruck  $< 100$  mmHg) sollte die maximale tägliche Erhaltungsdosis 5 mg betragen. Sie kann auch zeitweise auf 2,5 mg gesenkt werden. Falls die Hypotonie, trotz Dosisreduktion auf 2,5 mg Lisinopril täglich, anhält (systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg während mehr als 1 Stunde), soll Lisinopril abgesetzt werden.

Die Behandlung soll über 6 Wochen fortgeführt werden. Die niedrigste Erhaltungsdosis beträgt 5 mg Lisinopril täglich. Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz sollen die Therapie fortsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Lisinopril ist mit intravenösem oder transdermalem Nitroglyzerin kompatibel.

#### Renale Komplikationen des Diabetes mellitus

In hypertensiven Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus beträgt die Dosierung 10 mg Lisinopril einmal täglich und sollte, falls nötig, auf 20 mg einmal täglich erhöht werden, um einen diastolischen Blutdruck von unter 90 mm Hg beim sitzenden Patienten zu erreichen.

#### Dosierung bei mittelgradiger Nierenfunktionsstörung

##### Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/min und ältere Patienten (über 65 Jahre):

Die Initialdosis beträgt 2,5 mg Lisinopril morgens. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 5 bis 10 mg Lisinopril täglich und richtet sich nach der Blutdruckreaktion. Eine Maximaldosis von 20 mg Lisinopril täglich sollte nicht überschritten werden.

Es wird empfohlen, die Einnahme von Diuretika 2 bis 3 Tage vor dem Beginn der Therapie mit Lisinopril abzusetzen. Die Möglichkeit eines zu niedrigen Blutdruckes kann entweder durch das Absetzen des Diuretikums oder durch vermehrte Einnahme von Kochsalz vor Beginn der Lisinoprilbehandlung minimiert werden.

Die Verabreichung von Lisinopril kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Tabletten sollten jedoch mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Lisinopril soll einmal täglich verabreicht werden.

#### Kinder

Die Gabe von Lisinopril wird bei Kindern nicht empfohlen, da über die Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern keine Untersuchungen vorliegen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen anderen Bestandteil der Tabletten oder gegen andere ACE-Hemmer.
- Angioneurotisches Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie, hereditäres oder idiopathisches angioneurotisches Ödem (siehe Abschnitt 4.4).
- Hämodynamisch wirksame Aorten- oder Mitralklappenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie.
- Systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg vor Therapiebeginn mit Lisinopril.
- Schwangerschaft oder Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Lisinopril und Poly(acrylnitril, Natrium-2-metalylsulfonat) High-Flux-Membranen (z.B. AN69) im Rahmen einer Dialyse besteht die Gefahr, dass anaphylaktische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum Schock) auftreten.

Diese Kombination muss daher vermieden werden, entweder durch die Gabe anderer Arzneimittel (kein ACE-Hemmer) zur Behandlung einer Hypertonie und/oder einer Herzinsuffizienz oder durch die Verwendung eines anderen Dialysemembran-Typs (siehe Abschnitt 4.4).

- Kardiogener Schock.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min).
- Hämodynamisch instabile Patienten nach akutem Herzinfarkt.

#### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei folgenden Patientengruppen wird empfohlen, den Therapiebeginn mit Lisinopril stationär durchzuführen: Patienten mit hochdosierter oder wiederholter Einnahme von Diuretika ( $> 80$  mg Furosemid), Patienten mit Hypovolämie, Hyponatriämie (Serumnatrium  $< 130$  mmol/l), bei vorbestehender Hypotonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, Nierenfunktionsstörung, Patienten mit hochdosierter Einnahme von Vasodilatoren sowie Patienten über 70 Jahre.

##### Hypotonie

Lisinopril kann insbesondere nach der ersten Gabe zu einem sehr starken Blutdruckabfall führen. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie ist eine symptomatische Hypotonie selten. Wahrscheinlicher ist ein Auftreten bei Patienten mit Volumenmangel, beispielsweise infolge Diuretikatherapie, kochsalzreicher Diät, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen.

Eine symptomatische Hypotonie wurde hauptsächlich bei Patienten, die an einer schweren Herzinsuffizienz mit oder ohne Niereninsuffizienz leiden, beobachtet. Unter hochdosierter Therapie mit Schleifendiuretika und bei Hyponatriämie oder eingeschränkter Nierenfunktion ist das Auftreten einer Hypotonie wahrscheinlicher. Bei diesen Patienten muss die Therapie mit einer niedrigen Initialdosis unter strenger medizinischer Überwachung, vorzugsweise stationär, begonnen werden. Die Dosis ist anschließend unter gleichzeitiger Kontrolle der Nierenfunktion und des Serumkalium-Spiegels schrittweise zu erhöhen. Die Gabe von Diuretika sollte nach Möglichkeit vorübergehend abgesetzt werden. Entsprechende Überlegungen gelten auch für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Herzinfarkt oder einem zerebrovaskulären Zwischenfall führen könnte.

Sollte eine Hypotonie auftreten, ist der Patient in eine liegende Position zu bringen. Ein Auffüllen des Volumens mittels intravenöser Flüssigkeitszufuhr kann notwendig sein. Eine auftretende Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden. Eine hypotensive Reaktion nach der ersten Gabe schließt eine Weiterführung der Therapie nicht aus; die vorsichtige Dosis-Titration kann fortgeführt werden, sobald der Blutdruck nach der Volumenexpansion wieder angestiegen ist.

Falls eine latente Hypotonie bei Patienten mit Herzerkrankungen symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen der Diuretika- und/oder Lisinopril-Therapie erforderlich sein.

Soweit möglich soll eine Diuretikatherapie 2 bis 3 Tage vor Beginn der Lisinopril-Therapie abgesetzt werden.

##### Hypotonie bei akutem Herzinfarkt

Wenn bei Patienten mit akutem Herzinfarkt durch die Gabe eines Vasodilatators eine ernsthafte hämodynamische Verschlechterung zu erwarten ist, darf eine Behandlung mit Lisinopril nicht begonnen werden. Dies gilt für Patienten mit einem systolischen Blutdruck von  $\leq 100$  mmHg oder einem kardiogenen Schock. Falls der systolische Blutdruck auf  $\leq 100$  mmHg fällt, soll die Erhaltungsdosis auf 5 mg oder zeitweise sogar auf 2,5 mg gesenkt werden. Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt kann die Behandlung mit Lisinopril zu einer schweren Hypotonie führen.

Hält die Hypotonie an (systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg während mehr als 1 Stunde), soll Lisinopril abgesetzt werden.

Patienten mit schwer eingeschränkter Herzfunktion nach akutem Herzinfarkt dürfen Lisinopril nur erhalten, wenn sie hämodynamisch stabil sind.

#### Renovaskuläre Hypertonie / Nierenarterienstenose

Bei Patienten mit einer renovaskulärer Hypertonie und einer vorbestehenden bilateralen Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei einer Einzelniere ist bei Gabe von Lisinopril das Risiko einer schweren Hypotonie oder einer Niereninsuffizienz erhöht.

Eine Diuretikatherapie kann eine zusätzliche Belastung darstellen. Die Abnahme der Nierenfunktion kann mit einer nur geringfügigen Erhöhung der Serumkreatininwerte einhergehen, selbst bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose. Bei diesen Patienten muss der Therapiebeginn stationär unter strenger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen und sorgfältiger Dosis-Titration erfolgen. Eine Diuretikatherapie sollte abgesetzt werden und die Nierenfunktion sollte während der ersten Behandlungswoche regelmäßig kontrolliert werden.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Lisinopril kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist Lisinopril mit Vorsicht anzuwenden; eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalles kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Änderungen der Nierenfunktion können bei anfälligen Personen aufgrund einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erwartet werden. Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion während der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist angebracht. Eine Einschränkung der Nierenfunktion im Zusammenhang mit Lisinopril wurde vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose beobachtet. Ein Nierenversagen im Zusammenhang mit Lisinopril ist normalerweise reversibel, wenn dieses sofort erkannt und angemessen behandelt wird.

Bei manchen Patienten ohne Anzeichen einer vorbestehenden Nierenerkrankung kam es zu einem Anstieg von Blutharnstoff und Serumkreatinin, besonders wenn Lisinopril zusammen mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Eine Reduktion der Dosis und/oder das Absetzen von Lisinopril oder des Diuretikums können erforderlich sein.

Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin > 177 µmol/l (2,0 mg/10 ml) und/oder Proteinurie > 500 mg/24 h) soll eine Therapie mit Lisinopril nicht initiiert werden. Falls eine Nierenfunktionsstörung im Verlaufe der Behandlung mit Lisinopril auftritt (Serum-Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder eine Verdoppelung im Vergleich zum Wert vor der Behandlung) soll Lisinopril abgesetzt werden.

Es gibt keine Erfahrung über die Anwendung von Lisinopril bei Patienten mit Nierentransplantation. Eine Behandlung mit Lisinopril wird daher nicht empfohlen.

#### Hämodialyse

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lisinopril und Poly(acrylnitril, Natrium-2-metallylsulfonat) High-Flux-Membranen (z.B. AN69) im Rahmen einer Dialyse oder einer Hämofiltration besteht die Gefahr, dass anaphylaktische Reaktionen, wie Gesichtssödem, Flush, Hypotonie und Dyspnoe innerhalb der ersten Minuten nach Beginn der Hämodialyse auftreten. Es wird empfohlen, einen anderen Dialysemembran-Typ oder ein anderes Antihypertensivum zur Behandlung einer Hypertonie oder Herzinsuffizienz zu verwenden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Hyperkaliämie

Eine Hyperkaliämie kann im Verlaufe der Behandlung mit Lisinopril insbesondere bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz und/oder einer Herzinsuffizienz auftreten. Kaliumzusätze oder kaliumsparende Diuretika werden im allgemeinen nicht empfohlen, da sie zu einem signifikanten

Anstieg des Serumkaliums führen können. Wenn eine gleichzeitige Verwendung der oben erwähnten Mittel als geeignet angesehen wird, sollte der Kaliumspiegel regelmäßig überwacht werden.

### Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkungsmechanismus auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Die Gabe von Lisinopril wird daher nicht empfohlen.

### Proteinurie

In seltenen Fällen kann eine Proteinurie auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei relativ hochdosierter Lisinopril-Therapie. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten Proteinurie ( $> 1 \text{ g}/24 \text{ h}$ ) soll Lisinopril nur nach einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung und unter regelmäßiger Kontrolle der klinischen Parameter sowie der Laborparameter verabreicht werden.

### Ältere Patienten

Manche ältere Patienten sprechen stärker auf ACE-Hemmer als jüngere Patienten. Die Verabreichung einer niedrigen Initialdosis (2,5 mg Lisinopril) und eine regelmäßige Kontrolle des Blutdruckes, Evaluierung der Nierenfunktion und/oder relevanter Laborparameter am Beginn der Behandlung wird empfohlen.

### LDL-Apherese/Desensibilisierung

Die Gabe eines ACE-Hemmers während einer LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat kann zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen führen.

Lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen (z.B. Blutdruckabfall, Dyspnoe, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) können auch bei Patienten auftreten, die Lisinopril einnehmen und sich gleichzeitig einer Desensibilisierung mit Insektengift (z.B. Bienen- oder Wespengift) unterziehen.

Ist eine LDL-Apherese oder Desensibilisierung mit Insektengift erforderlich, sollte Lisinopril vorübergehend abgesetzt und die Behandlung der Hypertonie oder Herzinsuffizienz mit einer anderen Substanzklasse (kein ACE-Hemmer) fortgeführt werden.

### Angioneurotisches Ödem (siehe Abschnitt 4.3)

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern Lisinopril eingeschlossen - behandelt wurden, können selten angioneurotische Ödeme des Gesichtes, der Extremitäten, der Lippen, der Schleimhäute, der Zunge, der Glottis und/oder der Larynx auftreten. Dies tritt vorwiegend in den ersten Wochen der Behandlung auf. Jedoch kann in seltenen Fällen ein schweres angioneurotisches Ödem auch nach einer Langzeitbehandlung mit einem ACE-Hemmer auftreten. Lisinopril ist in diesen Fällen sofort abzusetzen und durch ein geeignetes Arzneimittel aus einer anderen Gruppe von Antihypertensiva zu ersetzen.

Bei Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt sind, bessert sich der Zustand im allgemeinen ohne Behandlung. Oft erwiesen sich aber Antihistaminika zur Linderung der Symptome nützlich.

Patienten, welche ein angioneurotisches Ödem ohne Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie in ihrer Anamnese aufweisen, können ein höheres Risiko haben, durch die Einnahme eines ACE-Hemmers ein angioneurotisches Ödem zu entwickeln. Ein angioneurotisches Ödem mit Beteiligung der Zunge, der Glottis und/oder des Larynx kann lebensbedrohlich sein. Notfallmaßnahmen sind unverzüglich einzuleiten, unter anderem eine sofortige subkutane Injektion von 0,3 - 0,5 mg Adrenalin -Lösung 1:1000 oder langsame intravenöse Verabreichung von 1 mg/ml Adrenalin (Verdünnungs- und Lösungsanweisung beachten) unter EKG- und Blutdruck-Kontrolle. Eine Hospitalisierung des Patienten ist erforderlich. Eine adäquate Überwachung sollte für mindestens 12 bis 24 Stunden gewährleistet sein, so dass die Symptome vollständig abgeklungen sind, bevor der Patient entlassen wird.

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit dunkler Hautfarbe eher ein angioneurotisches Ödem als bei hellhäutigen Patienten.

#### Aortenstenose/Myokardhypertrophie

ACE-Hemmer sind bei Patienten mit linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion mit Vorsicht zu verabreichen. Bei einer hämodynamisch wirksamen Hypertrophie ist Lisinopril kontraindiziert.

#### Neutropenie/Agranulozytose

Das Risiko einer Neutropenie scheint Dosis- und Typ-bezogen zu sein und hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab. Bei unkomplizierten Fällen mit Hypertonie wurde dies selten beschrieben, könnte aber bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere im Zusammenhang mit einer Kollagenose (z.B. systemischer Lupus erythematodes oder Sklerodermie) oder einer gleichzeitigen immunsuppressiven Therapie auftreten. Bei diesen Patienten ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl erforderlich. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie reversibel.

#### Husten

Husten wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist es ein trockener, resistenter Husten, der nach Absetzen der Therapie reversibel ist.

#### Chirurgie/Anästhesie

Bei großchirurgischen Eingriffen oder während der Narkose mit Mitteln, die Hypotonie hervorrufen, kann Lisinopril die Hypotonie verstärken oder sogar einen hypotensiven Schock verursachen. Diese Hypotonie kann durch Volumenexpansion korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung mit Lisinopril soll einige Tage vor der Operation abgesetzt werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Diuretika

Bei zusätzlicher Verabreichung eines Diuretikums zur Therapie mit Lisinopril, wird gewöhnlich eine additive antihypertensive Wirkung erreicht.

Patienten, die bereits Diuretika erhalten und besonders jene, die unter einem Volumen- oder Kochsalzdefizit leiden, können am Beginn der Behandlung mit Lisinopril gelegentlich mit einer übermäßigen Blutdrucksenkung reagieren. Der Möglichkeit auftretender symptomatischer Hypotonie unter Lisinopril kann durch Absetzen des Diuretikums vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), durch verstärkte Flüssigkeitszufuhr oder vermehrte Kochsalzgabe und durch Therapiebeginn mit niedrigen Dosen des ACE-Hemmers entgegengewirkt werden. Eine weitere Erhöhung der Dosis ist nur mit Vorsicht durchzuführen.

#### Kaliumsparende Diuretika und Kaliumzusätze

Kaliumsparende Diuretika können besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zusätzlich kaliumerhöhend wirken. ACE-Hemmer vermindern den diuretikainduzierten Kaliumverlust. Die Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Ersatzsalzen kann zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Falls die gleichzeitige Anwendung durch eine nachgewiesene Hypokaliämie angezeigt scheint, so sollte dies mit Vorsicht und unter oft wiederholten Serumkalium-Kontrollen geschehen.

#### Natriumchlorid

Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung von Lisinopril sowie seiner günstigen Wirkungen bei Herzinsuffizienz.

#### Antihypertensiva

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Lisinopril.

#### Analgetika und Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure, Indometacin)

Können die antihypertensive Wirkung von Lisinopril vermindern.

#### Lithium

Die gleichzeitige Anwendung mit ACE-Hemmern kann die Lithiumausscheidung herabsetzen. Bei Verabreichung von Lithiumsalzen sollen die Lithium-Blutspiegel sorgfältig überprüft werden. Eventuell ist eine Anpassung erforderlich.

#### Alkohol

ACE-Hemmer verstärken die Wirkung von Alkohol. Alkohol verstärkt die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern.

#### Anästhetika/Narkotika/Hypnotika

ACE-Hemmer können den blutdrucksenkenden Effekt bestimmter Narkosemittel verstärken (der Anästhesist muss über eine Lisinopril-Therapie informiert sein).

#### Sympathikomimetika

Können die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern vermindern. Die Patienten sind sorgfältig zu überwachen, um die Erreichung des gewünschten Effekts zu bestätigen.

Das Risiko einer Leukopenie ist erhöht bei gleichzeitiger Behandlung mit Allopurinol, Zytostatika oder Immunsuppressiva, systemischen Kortikoiden oder Procainamid.

#### Orale Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoff/Biguanide), Insulin

ACE-Hemmer können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken, besonders während der ersten Wochen einer gleichzeitigen Behandlung.

#### Antacida

Verursachen eine Verminderung der Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern.

#### NSAR

Die Verabreichung von NSAR kann die blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril herabsetzen. Lisinopril hat einen zusätzlichen Effekt auf die Erhöhung der Kaliumspiegel, während die Nierenfunktion möglicherweise abnimmt. Diese Effekte sind im Prinzip reversibel und treten besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf.

### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft: Lisinopril ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Adäquate und gut kontrollierte Studien über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. ACE-Hemmer passieren die Plazenta und können fetale und neonatale Morbidität und Mortalität verursachen, wenn sie schwangeren Frauen verabreicht werden.

Der Einsatz von ACE-Hemmern während des zweiten oder dritten Trimenons wurde mit neonatalen Schädigungen einschließlich Hypotonie, Nierenversagen, kraniofaziale Fehlbildungen und/oder Fruchttod assoziiert. Bei der Mutter wurde über Oligohydramnie berichtet, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer erniedrigten fetalen Nierenfunktion steht und Fehlbildungen der Gliedmaßen, Schädelmissbildungen, Entwicklung hypoplastischer Lungen und intrauterine Wachstumshemmung nach sich ziehen kann.

Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer während der Schwangerschaft eingenommen haben, sollten sorgfältig bezüglich Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden. Bei Auftreten einer Oligurie ist die Behandlung des Blutdruckes und Verbesserung der renalen Perfusion anzustreben.

Intrauterine Wachstumshemmung, Frühgeburt, offener Ductus arteriosus und Fruchttod wurden beschrieben, es ist jedoch unklar, ob die ACE-Hemmung oder aber eine zugrundeliegenden Erkrankung der Mutter die Ursache hierfür bilden.

Es ist nicht bekannt, ob die Exposition während des ersten Trimenons nachteilige Wirkungen auf Embryo und Fetus haben kann. Falls während einer ACE-Hemmer-Therapie eine Schwangerschaft eintritt, muss die Patientin über die potentielle Gefährdung des Fetus in Kenntnis gesetzt werden.

Stillzeit: ACE-Hemmer treten in die Muttermilch über. Über die Auswirkungen auf den Säugling liegen keine Erfahrungen vor. Das Stillen wird während einer ACE-Hemmer-Therapie nicht empfohlen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit liegen keine Untersuchungen vor. Das gelegentliche Auftreten von Schwindel und Müdigkeit ist bei der aktiven Teilnahme am Verkehr und beim Bedienen von Maschinen in Betracht zu ziehen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Lisinopril oder anderen ACE-Hemmern beschrieben:

##### Herz-/Kreislauf-System

Gelegentlich kann zu Beginn der Behandlung oder nach einer Erhöhung der Dosis von Lisinopril und/oder des Diuretikums eine Hypotonie auftreten. Das Auftreten ist bei Hochrisikopatienten wahrscheinlicher, z.B. bei Patienten mit Volumen- oder Salzverlust infolge einer Diuretikatherapie, Herzinsuffizienz und schwerer oder renovaskulärer Hypertonie. Symptome wie Schwindel, Müdigkeit, Sehstörungen, selten in Verbindung mit Bewusstlosigkeit (Synkope) können auftreten.

Einzelfälle von Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Brustschmerzen, Angina pectoris, Herzinfarkt, transitorische ischämische Attacken und Schlaganfall, wurden in Verbindung mit ACE-Hemmern als Folge einer übermäßigen Blutdrucksenkung beschrieben.

Die Verabreichung von Lisinopril kann bei Patienten mit akutem Herzinfarkt, AV-Block II. oder III. Grades und/oder schwerer Hypotonie und/oder Nierenversagen, insbesondere während der ersten 24 Stunden, in seltenen Fällen zu einem kardiogenen Schock führen.

##### Niere

Eine Niereninsuffizienz kann auftreten oder verschlimmert werden. In Einzelfällen wurde akutes Nierenversagen beschrieben. Eine Proteinurie, zum Teil mit gleichzeitiger Verschlechterung der Nierenfunktion, wurde beobachtet.

##### Atemwege

Gelegentlich können trockener Husten, Halsentzündung, Heiserkeit und Bronchitis auftreten; selten wurden Dyspnoe, Sinusitis, Rhinitis, Bronchospasmen/Asthma, pulmonale Infiltrate, Stomatitis, Glossitis und Mundtrockenheit beschrieben.

In Einzelfällen führten angioneurotische Ödeme mit Beteiligung der oberen Atemwege zu einer lebensbedrohlichen Atemwegsobstruktion (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelfälle von allergischer Alveolitis (eosinophile Pneumonie) wurden mit einer Lisinopril-Behandlung in Verbindung gebracht.

##### Gastrointestinaltrakt/Leber

Gelegentlich können Nausea, Abdominalschmerzen und Verdauungsstörungen auftreten. Selten wurden Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation und Appetitlosigkeit beschrieben.

ACE-Hemmer können in seltenen Fällen folgendes Syndrom verursachen: Ikterus, plötzliche schwere Leberzellnekrosen und Tod. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Tritt während einer ACE-Hemmer-Therapie ein Ikterus auf, muss die Behandlung abgesetzt werden und der Patient von einem Arzt untersucht werden.

Einzelfälle von Leberversagen, Hepatitis, eingeschränkter Leberfunktion, Pankreatitis und Ileus wurden beschrieben.

#### Haut, Gefäße

Gelegentlich können allergische Hautreaktionen wie Hautausschlag, selten Pruritus, Urtikaria und angioneurotisches Ödem im Bereich des Gesichts, der Lippen und/oder der Gliedmaßen auftreten.

In Einzelfällen wurden schwere Hautreaktionen, einschließlich Pemphigus, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse beschrieben.

Hautreaktionen können von Fieber, Myalgie, Arthralgie, Vaskulitis, Eosinophilie, Leukozytose und/oder einem positiven ANA-Titer begleitet sein. Bei Verdacht schwerer Hautreaktionen muss der verantwortliche Arzt sofort konsultiert werden und die Behandlung mit Lisinopril abgesetzt werden.

Einzelfälle von psoriasiforme Hautveränderungen, Photosensibilität, Flush, Diaphoresis, Alopezie, Onycholyse und Verschlimmerung eines Morbus Raynaud wurden beschrieben.

#### Nervensystem

Gelegentlich wurden Kopfschmerzen und Müdigkeit beobachtet. Selten wurden Somnolenz, Depressionen, Schlafstörungen, Impotenz, periphere Neuropathie mit Parästhesien, Gleichgewichtsstörungen, Muskelkrämpfe, Nervosität, Verwirrtheit, Tinnitus, verschwommenes Sehen, Geschmacksstörungen und reversibler Geschmacksverlust beschrieben.

#### Laborparameter (Blut, Harn)

Gelegentlich kann es zu einer Verminderung von Hämoglobin, Hämatokrit, der Leukozytenzahl und Blutplättchen kommen. Selten wurden Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie und Eosinophilie beschrieben.

Einzelfälle von Agranulozytose und Panzytopenie wurden beobachtet, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenose oder gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Procainamid oder bestimmten Immunsuppressiva.

Bei Patienten mit kongenitalem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6-PD)-Mangel wurden Fälle von hämolytischer Anämie beschrieben.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, schwerer Herzinsuffizienz und renovaskulärer Hypertonie wurden in seltenen Fällen Erhöhungen von Serumkreatinin, Blutharnstoff und Serumkalium oder eine Verminderung der Natriumkonzentration im Serum beobachtet. Bei Diabetikern wurde eine Hyperkaliämie beschrieben.

Eine Proteinurie kann in Ausnahmefällen verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In Einzelfällen kam es zu einer Erhöhung der Leberenzyme und des Serum-Bilirubins.

#### Besondere Hinweise

Die oben erwähnten Laborparameter sollten vor Behandlungsbeginn mit Lisinopril und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden.

Kontrollen der Serumelektrolyte, des Serumkreatinins sowie des Blutbildes sollten insbesondere während der initialen Phase der Behandlung durchgeführt werden, weiters bei Hochrisikopatienten (Patienten mit Niereninsuffizienz, Kollagenose) und bei gleichzeitiger Behandlung mit Immunsuppressiva oder Zytostatika, Allopurinol und Procainamid.

Treten während einer Lisinopril-Therapie Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellung und/oder Halsentzündung auf, soll umgehend die Leukozytenzahl bestimmt werden.

#### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Berichte über Überdosierungen beim Menschen vor. Die wahrscheinlichste Auswirkung einer Überdosierung ist eine Hypotonie, die üblicherweise mittels Infusion einer Standard-Kochsalzlösung zu behandeln ist. Lisinopril kann mittels Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden.

Bei Überdosierung soll der Patient, vorzugsweise in einer Intensivstation, medizinisch streng überwacht werden. Eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte und des Serumkreatinins ist angezeigt. Die Maßnahmen sollen eine Resorption möglichst verhindern, wie Magenentleerung, Verabreichung eines Adsorbens und von Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme der Überdosis, und die Elimination beschleunigen, wenn die Überdosis vor kurzer Zeit eingenommen wurde..

Tritt eine Hypotonie auf, soll der Patient schockgelagert werden und eine intravenöse Kochsalzlösung möglichst schnell verabreicht werden. Eine Behandlung mit Angiotensin II sollte in Erwägung gezogen werden. Eine Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden. Die Anwendung eines Schrittmachers kann in Betracht gezogen werden. ACE-Hemmer können mittels Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Die Verwendung von High-Flux-Membranen aus Polyacrylnitril muss vermieden werden.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Klassifizierung: C 09A A03

Lisinopril hemmt das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE). Das Angiotensin-Converting-Enzym ist eine Peptidyl-Dipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II, einem vasokonstriktorisch wirksamen Peptid, katalysiert. Die Hemmung des ACE führt zu einer verminderten Angiotensin II-Konzentration im Plasma und zu einer Abnahme der Aldosteronsekretion, während die Plasma-Reninaktivität erhöht wird (negativer Rückkoppelungsprozess der Reninfreisetzung).

ACE und Kininase II sind identisch. Lisinopril hemmt daher auch den Abbau von Bradykinin, einem potenten, vasodepressorischen Peptid. Die Relevanz für den therapeutischen Effekt ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Obwohl die blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril in erster Linie auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beruhen dürfte, hat sich gezeigt, dass Lisinopril selbst bei Hypertonikern mit niedrigem Reninspiegel blutdrucksenkend wirkt.

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Aufgrund der im Urin wiedergefundenen Substanzmengen beträgt die durchschnittliche Resorption von Lisinopril ca. 29% (22-50%) mit einer interindividuellen Variabilität von 6-60% bei allen

untersuchten Dosen (5-80 mg). In klinischen Untersuchungen wurden maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von ca. 7 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption von Lisinopril.

Lisinopril wird nicht metabolisiert, sondern vollständig und unverändert im Urin ausgeschieden. Nach Mehrfachdosierung von Lisinopril ergibt sich eine effektive Halbwertszeit von 12,6 Stunden. Der Großteil wird während der früheren Phase ausgeschieden, welche nicht zur Akkumulation beiträgt. Diese Terminalphase spiegelt die wahrscheinlich gesättigte Bindung an das ACE wider und ist nicht dosisabhängig. Eine Bindung von Lisinopril an andere Plasmaproteine wurde nicht festgestellt.

Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt konnte ein etwas längerer Zeitraum bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentrationen beobachtet werden. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion nimmt die renale Ausscheidung von Lisinopril ab. Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 70 ml/min empfohlen (siehe 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Tierversuchen wurden Auswirkungen entsprechend der pharmakologischen Klasse von Lisinopril gefunden, hohe Dosen verursachen eine Degeneration der Nierentubuli. Es wurden keine teratogenen Effekte festgestellt. Bei Mäusen und Kaninchen kann eine Fetotoxizität im Zusammenhang mit den pharmakologischen Effekten von Lisinopril induziert werden. Lisinopril zeigte keine mutagenen Effekte und Karzinogenitätsstudien ergaben keine negativen Wirkungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

Mannitol, Calciumhydrogenphosphatdihydrat, vorverkleisterte Maisstärke, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat, Pigment Blend PB-24823 (vorverkleisterte Maisstärke, Eisenoxid rot, schwarz und gelb; E-172) (betrifft nur 10 mg Tabletten) und Pigment Blend PB-24824 (vorverkleisterte Maisstärke, Eisenoxid rot, schwarz und gelb; E-172) (betrifft nur 20 mg Tabletten).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

entfällt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

5 mg Tabletten: Nicht über 25°C lagern.

10 mg und 20 mg Tabletten: Keine besonderen Lagerungshinweise.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminiumblister und/oder PP-Securitainer mit Trocknungsmittel.

5 mg Tabletten: Packung zu 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100x1 und 500 Tabletten.

10 mg Tabletten: Packung zu 28, 30, 100, 100x1 und 250 Tabletten.

20 mg Tabletten: Packung zu 14, 28, 30, 56, 98, 100, 100x1, 250 und 500 Tabletten.

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen im Handel.

## **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Keine besonderen Erfordernisse.

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

<Entsprechend zu vervollständigen>

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

<Entsprechend zu vervollständigen>

**9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

<Entsprechend zu vervollständigen>

**10. STAND DER INFORMATION**

<Entsprechend zu vervollständigen>