


**HENNIG**
**Lisi-Hennig®**

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Lisinopril-Dihydrat

### *Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten*

Eine Tablette enthält 5,44 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 5 mg Lisinopril.

### *Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten*

Eine Tablette enthält 10,89 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 10 mg Lisinopril.

### *Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten*

Eine Tablette enthält 21,77 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 20 mg Lisinopril.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

### *Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten*

Weißer, runde Tabletten mit Bruchrille und der Prägung „5“. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten*

Weißer, viereckige Tabletten mit Bruchrille und der Prägung „10“. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten*

Weißer, 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.

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 Dosistitration 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 systoli-

schen 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 und Art 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® wird bei Kindern in anderen Anwendungsgebieten als der Hypertonie nicht empfohlen.

Die Anwendung von Lisi-Hennig® wird bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Kindern mit



schwerer Nierenschädigung (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Bilaterale Nierenarterienstenose oder unilaterale Nierenarterienstenose bei Patienten mit nur einer Niere
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lisinopril, andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie sowie hereditäres/idiopathisches angioneurotisches Ödem (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)
- nach Nierentransplantation
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Dialyse
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie
- bei hämodynamisch instabilen 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. AN 69) 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 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

##### Hypotonie

Lisinopril kann, insbesondere nach der ersten Dosis, einen starken Blutdruckabfall bewirken. Eine symptomatische Hypotonie tritt

bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie selten auf. Eine Hypotonie tritt eher bei Patienten mit Elektrolyt- oder Flüssigkeitsmangel infolge diuretischer Therapie, diätetisch bedingter reduzierter Salzzufuhr, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen auf und wurde überwiegend berichtet bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz mit oder ohne gleichzeitig vorliegender Niereninsuffizienz sowie bei Patienten, die mit hohen Dosen von Schleifendiuretika behandelt werden oder unter Hyponatriämie oder funktionaler Niereninsuffizienz leiden. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unter strenger ärztlicher Überwachung vorzugsweise unter stationären Bedingungen mit niedrigen Dosen und vorsichtiger Dosistitration sowie unter gleichzeitiger Kontrolle der Nierenfunktion und des Serum-Kaliumspiegels begonnen werden. Wenn möglich, sollte die Diuretika-Behandlung zeitweise ausgesetzt werden. Dies betrifft gleichermaßen Patienten mit Angina pectoris oder cerebrovaskulärer Verschlusskrankheit, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder zu einem cerebrovaskulären Zwischenfall führen könnte.

Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden, und eine Volumensubstitution mit oral oder intravenös zu verabreichenden Flüssigkeiten kann erforderlich sein. Für die Behandlung einer assoziierten Bradykardie kann die Gabe von Atropin erforderlich sein. Das Auftreten einer Hypotonie nach der ersten Dosis ist kein Ausschlussgrund für eine nachfolgende vorsichtige Dosistitration mit dem Arzneimittel nach erfolgreicher Substitutionsbehandlung. Sofern bei herzinsuffizienten Patienten eine nicht-akute Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion und/oder ein Absetzen der Behandlung mit dem Diuretikum und/oder Lisinopril erforderlich werden.

Falls möglich, sollte 2 bis 3 Tage vor dem Beginn der Behandlung mit Lisinopril eine bestehende Diuretika-Therapie abgesetzt werden.

##### Hypotonie bei akutem Myokardinfarkt

Die Behandlung mit Lisinopril darf nicht bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt begonnen werden, wenn aufgrund einer vorangegangenen Behandlung mit einem Vasodilatator das Risiko einer schwerwiegenden Verschlechterung der hämodynamischen Situation besteht. Dies betrifft Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 100 mmHg oder weniger oder kardiogenem Schock. Die Erhaltungsdosis sollte auf 5 mg oder zeitweise auf 2,5 mg reduziert werden, wenn der systolische Blutdruck 100 mmHg oder weniger beträgt. Die Behandlung mit Lisinopril kann bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu schwerer Hypotonie führen. Bei fortdauernder Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg für mehr als eine Stunde) muss die Behandlung mit Lisinopril abgesetzt werden.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt sollte Lisinopril nur verabreicht werden, wenn diese Patienten hämodynamisch stabil sind.

##### Renovaskuläre Hypertonie/Nierenarterienstenose (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen)

Bei Patienten mit renovaskulärer Hypertonie und bestehender beidseitiger oder einseitiger Nierenarterienstenose (bei Einzelniere) besteht ein erhöhtes Risiko für einen starken Blutdruckabfall und Niereninsuffizienz, wenn diese Patienten mit Lisinopril behandelt werden. Die Behandlung mit Diuretika kann hierzu beitragen. Der Verlust der Nierenfunktion kann mit nur leichten Veränderungen der Serum-Kreatinin-Werte einhergehen, selbst bei Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose. Die Behandlung dieser Patienten muss deshalb unter enger ärztlicher Überwachung unter stationären Bedingungen mit einer niedrigen Dosis und sorgfältiger Dosistitration begonnen werden. Bestehende Medikationen mit Diuretika sollten abgesetzt und die Nierenfunktion sollte während der ersten Therapiewochen überwacht werden.

##### Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und unter Dialyse ist die Anwendung von Lisinopril kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Lisinopril sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten kann eine reduzierte Dosis oder ein verlängertes Dosierungsintervall notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Hauptsächlich bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder bestehender Nierenkrankung einschließlich Nierenarterienstenose wurde im Zusammenhang mit Lisinopril über Nierenversagen berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und geeigneter Behandlung ist ein im Zusammenhang mit der Lisinopril-Behandlung auftretendes Nierenversagen üblicherweise reversibel.

Einige Bluthochdruck-Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung entwickelten erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Werte im Blut, wenn Lisinopril gleichzeitig mit Diuretika verabreicht wurde. Diese Situation sollte zu einer Dosisreduktion/zu einem Absetzen der Behandlung mit Lisinopril/den Diuretika führen und die Möglichkeit einer unerkannten Nierenarterienstenose vermuten lassen.

Bei akutem Myokardinfarkt darf eine Behandlung mit Lisinopril nicht begonnen werden, wenn Anzeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion, definiert als Serum-Kreatinin-Konzentration ≥ 177 µmol/l (2,0 mg/dl) und/oder Proteinurie > 500 mg/Tag vorliegen. Entwickelt sich während der Behandlung mit Lisinopril eine Einschränkung der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, oder eine Verdopplung des vor der Behandlung ermittelten Serum-Kreatinin-Wertes), muss Lisinopril abgesetzt werden.

##### Hämodialyse

Für Patienten unter dauerhafter Hämodialyse ist die Behandlung mit Lisinopril kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lisinopril und Poly(acrylonitril, natrium-2-methyl-allyl-



sulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. AN 69) im Rahmen einer Dialyse oder Hämofiltration besteht die Gefahr von anaphylaktischen Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock). Erste Anzeichen dieser Anaphylaxie sind Gesichtsschwellung, Rötung, Hypotonie und Dyspnoe innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Hämodialyse. Es wird daher die Verwendung einer anderen Membran zur Dialyse bzw. der Gebrauch eines anderen Arzneimittels zur Behandlung der Hypertonie oder Herzinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

#### **Hyperkaliämie**

Während der Behandlung mit Lisinopril kann eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei Vorliegen einer Nieren- und/oder Herzinsuffizienz. Die Gabe von Kalium-Supplementen oder der Einsatz kaliumsparender Diuretika wird im Allgemeinen nicht empfohlen, da sie zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliumspiegels führen können.

Scheint die gleichzeitige Gabe der oben genannten Präparate dennoch angezeigt, sollte die Serum-Kaliumkonzentration während ihrer Anwendung regelmäßig überwacht 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.

#### **Proteinurie**

Insbesondere bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung oder nach Gabe relativ hoher Dosen von Lisinopril kann es in seltenen Fällen zu einer Proteinurie kommen. Bei Patienten mit klinisch relevanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag) sollte Lisinopril nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden.

#### **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.

#### **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/1,73m<sup>2</sup>) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### **LDL-Lipid-Apherese/Desensibilisierungstherapie**

Während einer LDL (low-density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat können un-

ter der Anwendung eines ACE-Hemmers lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen auftreten.

Lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen (z. B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) können ebenfalls während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z. B. Bienen-, Wespenstich) und gleichzeitiger Anwendung von Lisinopril auftreten.

Falls eine LDL-Apherese oder Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist Lisinopril vorübergehend durch andere Arzneimittel gegen Hypertonie oder Herzinsuffizienz (mit Ausnahme anderer ACE-Hemmer) zu ersetzen.

#### **Angioneurotisches Ödem (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen)**

Angioneurotische Ödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurden selten bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Lisinopril behandelt wurden, berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In diesen Fällen muss die Behandlung mit Lisinopril sofort abgesetzt und eine geeignete Überwachung des Patienten eingeleitet werden.

In den Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen beschränkt bleibt, geht sie im Allgemeinen ohne Behandlung zurück, obwohl sich Antihistaminika bei der Beseitigung der Symptome als hilfreich erwiesen haben.

Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem, das nicht mit einer ACE-Hemmertherapie im Zusammenhang stand, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, nach Einnahme eines ACE-Hemmers ein Angioödem zu entwickeln.

Angioödeme mit Zungen-, Stimmritzen- und/oder Kehlkopfbeteiligung können lebensbedrohlich sein. Eine Notfallbehandlung, einschließlich der folgenden Maßnahmen, sollte durchgeführt werden: Sofortige subkutane Injektion von 0,3–0,5 mg Epinephrin oder langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisungen beachten) unter EKG- und Blutdrucküberwachung. Die Patienten müssen stationär aufgenommen werden. Eine geeignete Überwachung über mindestens 12 bis 24 Stunden sollte erfolgen, um den völligen Rückgang der Symptome vor der Entlassung des Patienten zu gewährleisten.

#### **Aortenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie**

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit Obstruktionen im linksventrikulären Ausflusstrakt mit Vorsicht angewendet werden. Falls die Obstruktion hämodynamisch relevant ist, ist Lisinopril kontraindiziert.

#### **Neutropenie/Agranulozytose**

Bei Hypertonie-Patienten wurde unter der Therapie mit ACE-Hemmern in seltenen Fällen eine Neutropenie bzw. Agranulozytose beobachtet. Dies trat selten bei Patienten mit einer unkomplizierten Verlaufsform des Bluthochdrucks auf, hingegen häufiger bei Patienten mit Niereninsuffizienz, insbesondere bei gleichzeitiger Erkrankung des Gefäß- und Bindegewebesystems (wie z. B.

systemischem Lupus erythematoses oder Sklerodermie) oder bei gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie. Bei diesen Patienten ist das weiße Blutbild regelmäßig zu kontrollieren.

Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel.

#### **Husten**

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit ACE-Hemmern ist über Husten berichtet worden. Dieser Husten ist charakteristischerweise nicht produktiv, anhaltend und bildet sich nach Absetzen der Therapie zurück.

#### **Chirurgie/Anästhesie**

Lisinopril hemmt die Bildung von Angiotensin II nach kompensatorischer Freisetzung von Renin bei Patienten, die im Rahmen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer Anästhesie mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Blutdruck herabsetzen. Die daraus resultierende verstärkte Blutdrucksenkung kann durch Volumengabe ausgeglichen werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

#### **Schwangerschaft**

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

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

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

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

**Diuretika:** Normalerweise wird der antihypertensive Effekt von Lisinopril durch die gleichzeitige Gabe von Diuretika additiv verstärkt.





Bei Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden, und speziell bei den Patienten, die erst seit kurzer Zeit mit Diuretika behandelt werden, kann gelegentlich ein Abfall des Blutdruckes erfolgen, wenn Lisinopril der Therapie zugefügt wurde. Das Risiko einer während der Behandlung mit Lisinopril auftretenden symptomatischen Hypotonie kann durch das Absetzen der Diuretika vor der Behandlung mit Lisinopril reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 4.3 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

**Kaliumsparende Diuretika oder Kalium-Supplemente:** Additive Kalium-erhöhende Wirkungen können mit kaliumsparenden Diuretika auftreten, insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten. ACE-Hemmer vermindern die durch Diuretika verursachte Ausscheidung von Kalium. Kaliumsparende Diuretika, z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid, Kalium-Supplemente oder Kalium enthaltende Salzersatzstoffe können zu einem signifikanten Anstieg der Serum-Kaliumkonzentration führen. Sofern die gleichzeitige Anwendung derartiger Präparate aufgrund einer bestehenden Hypokaliämie angezeigt ist, sollten sie nur mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels angewendet werden.

**Natriumchlorid:** Abschwächung der blutdrucksenkenden und Symptome der Herzinsuffizienz verbessernden Wirkung von Lisinopril.

**Antihypertensiva:** Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von Lisinopril, insbesondere mit Diuretika.

**Analgetika und Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin)** können den blutdrucksenkenden Effekt von Lisinopril reduzieren.

**Lithium:** Wie auch unter der Therapie mit anderen Arzneimitteln, die die Ausscheidung von Natrium fördern, kann die Ausscheidung von Lithium reduziert sein. Die Serum-Lithiumkonzentration sollte daher sorgfältig überwacht werden, falls Lithiumsalze verabreicht werden sollen.

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

**Anästhetika, Narkotika, Hypnotika:** Verstärkter Blutdruckabfall (der Anästhesist ist über die Therapie mit Lisinopril zu informieren).

**Sympathomimetika** können den blutdrucksenkenden Effekt von ACE-Hemmern vermindern.

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

**Orale Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe, Biguanide), Insulin:** ACE-Hemmer können den blutzuckersenkenden Effekt der Antidiabetika verstärken, insbesondere wäh-

rend der ersten Wochen der kombinierten Gabe.

**Antazida** können die Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern verringern.

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten 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 auch 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 auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

##### **Stillzeit**

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Lisi-Hennig® in der Stillzeit vorliegen, wird Lisi-Hennig® 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**

Bezüglich des Effektes dieses Arzneimittels auf die Fahrtüchtigkeit liegen keine Untersuchungen vor. Beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel und Müdigkeit auftreten können.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:  $\geq 10\%$   
Häufig:  $\geq 1\% - < 10\%$   
Gelegentlich:  $\geq 0,1\% - < 1\%$   
Selten:  $\geq 0,01\% - < 0,1\%$   
Sehr selten:  $< 0,01\%$ , einschließlich Einzelfälle

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Lisinopril oder anderen ACE-Hemmern beobachtet:

##### **Herz-Kreislauf-System**

Gelegentlich kann zu Beginn der Therapie oder bei Erhöhung der Dosierung von Lisinopril und/oder der Diuretika eine übermäßige Blutdrucksenkung auftreten. Dies tritt insbesondere bei speziellen Risikogruppen auf, z. B. bei Patienten mit Salz- oder Flüssigkeitsmangel nach Diuretika-Therapie, bei Herzinsuffizienz und schwerer oder renaler Hypertonie. Symptome wie Schwindel, Schwächegefühl, Sehstörungen, selten auch Bewusstseinsverlust (Synkope) können infolge des Blutdruckabfalls auftreten.

Einzelne Fälle von Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmie, Brustschmerz, Angina pectoris, Myokardinfarkt, 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.

##### **Nieren**

Eine Niereninsuffizienz kann auftreten oder verstärkt werden. In Einzelfällen ist über akutes Nierenversagen berichtet worden. Eine Proteinurie, teilweise mit gleichzeitiger Verschlechterung der Nierenfunktion, ist beobachtet worden.

##### **Atemwege**

Gelegentlich können trockener Reizhusten, Halsschmerzen, Heiserkeit und Bronchitis auftreten, selten kann es zu Atemnot, Sinusitis, Rhinitis, Bronchospasmus/Asthma, pulmonalen Infiltraten, Stomatitis, Glossitis und Mundtrockenheit kommen. 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.

#### **Magen-Darm-Trakt/Leber**

Gelegentlich können Übelkeit, Oberbauchbeschwerden und Verdauungsstörungen, selten Erbrechen, Diarrhö, Obstipation und Appetitlosigkeit auftreten.

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und fortschreitend bis zur hepatischen Nekrose und dem Tod führen kann. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Wenn sich bei Patienten unter der Therapie mit ACE-Hemmern eine Gelbsucht entwickelt, ist die Therapie mit dem ACE-Hemmer abzubrechen und der Patient ist ärztlich zu überwachen.

Einzelfälle von Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Leberversagen, Pankreatitis und Ileus sind unter ACE-Hemmer-Therapie beschrieben worden.

#### **Haut, Gefäße**

Gelegentlich können allergische Hautreaktionen wie Exanthem, selten Pruritus, Urtikaria sowie ein angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Gesicht, Lippen und/oder Extremitäten auftreten. In Einzelfällen sind schwerwiegende Hautreaktionen wie Pemphigus, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom sowie toxische epidermale Nekrolyse beschrieben 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.

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

#### **Nervensystem**

Gelegentlich können Kopfschmerzen und Müdigkeit auftreten, selten Benommenheit, Depressionen, Schlafstörungen, Impotenz, periphere Neuropathie mit Parästhesien, Gleichgewichtsstörungen, Muskelkrämpfe, Nervosität, Verwirrtheit, Ohrensausen, verschwommenes Sehen sowie Geschmacksveränderungen oder vorübergehender Geschmacksverlust.

#### **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 Abschnitt 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Daten zur Überdosierung beim Menschen vor. Die am wahrscheinlichsten auftretenden Symptome können schwere Hypotonie, Schock, Bradykardie, Störungen des Elektrolythaushaltes und Nierenversagen sein, die übliche Behandlung besteht aus einer Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung. Lisinopril kann mittels Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden.

Nach Ingestion einer Überdosis muss der Patient sorgfältig überwacht werden, vorzugsweise unter intensivmedizinischen Bedingungen. Die Serumelektrolyte und Krea-

tinin sollten häufig kontrolliert werden. Sofern die Einnahme erst kurz zuvor erfolgte, sollten resorptionsverhindernde Maßnahmen durchgeführt werden, wie beispielsweise Magenspülung, Gabe von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme sowie Beschleunigung der Elimination. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden und eine intravenöse Salz- und Flüssigkeitssubstitution sollte schnellstens erfolgen. Die Behandlung mit Angiotensin II sollte in Betracht gezogen werden. Eine Bradykardie sollte durch Gabe von Atropin behandelt werden. Der Einsatz eines Schrittmachers sollte erwogen werden. ACE-Hemmer können durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Der Gebrauch von high-flux Polyacrylnitril-Membranen muss dabei vermieden werden.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

*Therapeutische Klassifizierung*  
C09AA03

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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 Plasmareninaktivität (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 vasodepressorischen 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 besonders schwerwünschte 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 wahrschein-

lich 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 m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub>-Werte bei Kindern in dieser Studie stimmen mit den bei Erwachsenen beobachteten überein.

### 5.2.2 Bioverfügbarkeit

#### Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten

Für *Lisi-Hennig® 5 mg Tabletten* wurde im Jahr 1996 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

#### Ergebnisse

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

|  | Lisi-Hennig®<br>5 mg<br>Tabletten | Referenz-<br>präparat |
|--|-----------------------------------|-----------------------|
| Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC <sub>0-t<sub>last</sub></sub> ): [ng · h/ml] | 247,87<br>± 180,48                | 223,44<br>± 150,17    |
| Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC <sub>0-∞</sub> ): [ng · h/ml]                | 264,17<br>± 185,42                | 239,83<br>± 150,89    |

|  | Lisi-Hennig®<br>5 mg<br>Tabletten | Referenz-<br>präparat |
|--|-----------------------------------|-----------------------|
| Maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ): [ng/ml]            | 25,86<br>± 20,80                  | 26,25<br>± 18,80      |
| Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ): [h] | 7 ± 2                             | 7 ± 2                 |
| Halbwertszeit (t <sub>1/2</sub> ): [h]                               | 7,0996<br>± 3,7682                | 7,1963<br>± 4,1943    |

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 7

#### Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten

Für *Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten* wurde im Jahr 1998 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

#### Ergebnisse

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

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

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 7

#### Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten

Für *Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten* wurde im Jahr 1998 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

#### Ergebnisse

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



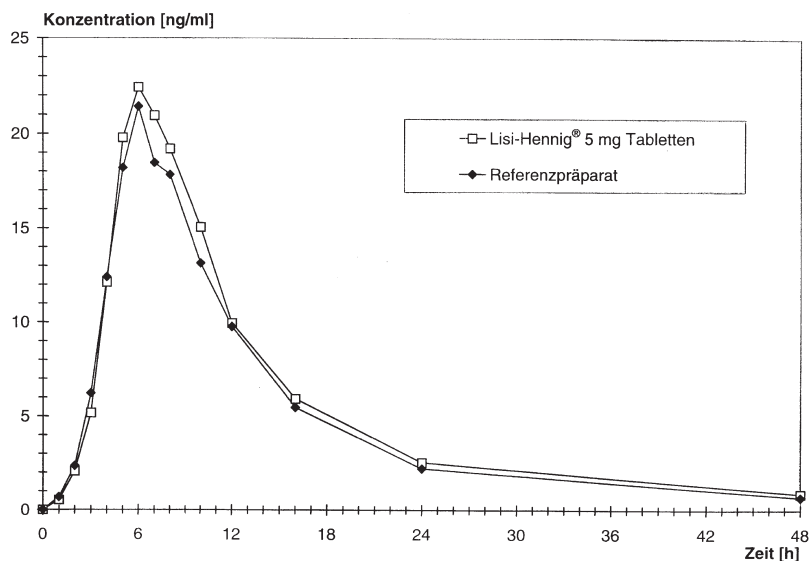

**HENNIG**
**Lisi-Hennig®**


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

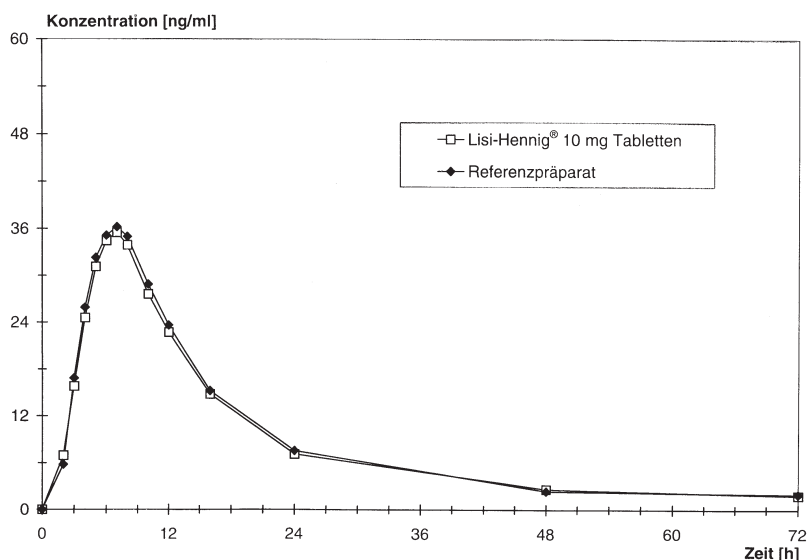


Abb. 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette Lisi-Hennig® 10 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat

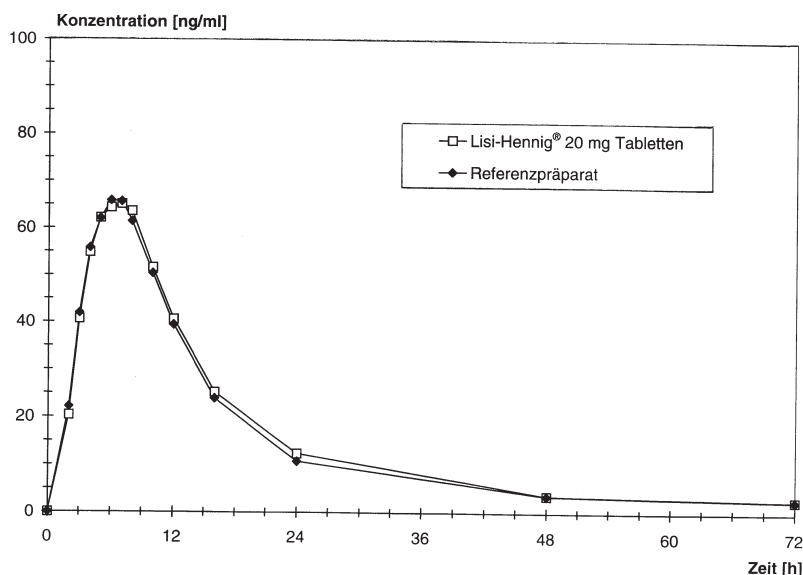


Abb. 3: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Lisinopril nach Einmalgabe von 1 Tablette Lisi-Hennig® 20 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat

|  | Lisi-Hennig®<br>20 mg<br>Tabletten | Referenz-<br>präparat |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| Fläche unter der<br>Konzentrations-<br>Zeit-Kurve<br>( $AUC_{0-t, last}$ ):<br>[ng · h/ml] | 1035,95<br>± 460,72                | 1020,95<br>± 447,66   |
| Fläche unter der<br>Konzentrations-<br>Zeit-Kurve<br>( $AUC_{0-\infty}$ ):<br>[ng · h/ml]  | 1105,63<br>± 463,84                | 1091,67<br>± 449,02   |
| Maximale<br>Plasma-<br>konzentration<br>( $C_{max}$ ): [ng/ml]                             | 67,63<br>± 27,23                   | 67,85<br>± 31,22      |
| Zeitpunkt der<br>maximalen<br>Plasmakonzentration<br>( $t_{max}$ ): [h]                    | 6,4 ± 1,2                          | 6,4 ± 0,9             |
| Halbwertszeit<br>( $t_{1/2}$ ): [h]  | 10,9112<br>± 4,6498                | 12,9327<br>± 6,8851   |

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Siehe Abbildung 3

### 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.

## 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  
Deutschland  
Telefon: 0 61 45/5 08 0  
Telefax: 0 61 45/5 08 140  
E-Mail: info@hennig-am.de  
Internet: www.hennig-am.de

**8. ZULASSUNGSNUMMERN****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 Verlängerung der Zulassung:

15.12.2003

**10. STAND DER INFORMATION**

03/2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

|                  |
|------------------|
| Fachinfo-Service |
|------------------|

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt