



# Lisinopril Aurobindo 40 mg Tabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisinopril Aurobindo 40 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 40 mg wasserfreies Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Lisinopril 40 mg Tabletten sind gelbe, kapselförmige, bikonvexe Tabletten ohne Filmlüberzug mit eingepprägtem 'L' auf der einen Seite und '40' auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Hypertonie

Behandlung einer Hypertonie.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Art der Anwendung

Lisinopril sollte einmal täglich oral eingenommen werden. Wie alle Arzneimittel, die einmal täglich eingenommen werden, sollte Lisinopril jeden Tag etwa um die gleiche Zeit eingenommen werden. Die Resorption von Lisinopril wird durch Mahlzeiten nicht beeinflusst.

Die Dosis sollte entsprechend den Besonderheiten des einzelnen Patienten und je nach Ansprechen des Blutdrucks individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

#### **Bluthochdruck**

Lisinopril kann als Monotherapie oder in Kombination mit Antihypertensiva aus anderen Klassen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

#### Initialdosis

Bei Patienten mit Hypertonie beträgt die empfohlene Initialdosis 10 mg Lisinopril. Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (insbesondere bei Patienten mit renovaskulärem Bluthochdruck, Salz- und/oder Volummangel, Herzdekompensation oder hochgradigem Bluthochdruck) kann es nach Einnahme der Initialdosis zu einem starken Blutdruckabfall kommen. Bei diesen Patienten wird eine Initialdosis von 2,5 bis 5 mg empfohlen, und die Behandlung sollte unter ärztlicher Überwachung eingeleitet werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine niedrigere Anfangsdosis erforderlich (siehe Tabelle 1).

#### Erhaltungsdosis

Die übliche wirksame Erhaltungsdosis beträgt 20 mg einmal täglich. Im Allgemeinen kann die Dosis erhöht werden, wenn der erwünschte therapeutische Effekt mit einer bestimmten Dosierung nicht innerhalb eines Zeitraums von 2 bis 4 Wochen erreicht werden kann. Die in kontrollierten klinischen Langzeitstudien maximal verabreichte Dosis betrug 80 mg/Tag.

#### Patienten, die mit Diuretika behandelt werden

Nach Beginn der Behandlung mit Lisinopril kann es zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Dies ist wahrscheinlicher bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden. Es ist Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten ein Volumen und/oder Salzverlust vorliegen kann. Falls möglich, sollte die Diuretikatherapie 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Lisinopril beendet werden. Bei Patienten mit Bluthochdruck, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Lisinopril mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden. Die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel sollten überwacht werden. Die nachfolgende Dosierung von Lisinopril sollte je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Falls nötig, kann die Diuretikatherapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosierung, wie in nachstehender Tabelle 1 angegeben, auf Basis der Kreatinin-Clearance erfolgen.

**Tabelle 1 Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Initialdosis (mg/Tag)
weniger als 10 ml/min (einschließlich Dialysepatienten)	2,5 mg*
10 bis 30 ml/min	2,5 bis 5 mg
31 bis 80 ml/min	5 bis 10 mg

\* Die Dosierung und/oder Häufigkeit der Verabreichung sollte je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.

Die Dosis kann schrittweise erhöht werden bis der Blutdruck unter Kontrolle ist oder auf maximal 40 mg Lisinopril täglich.

#### 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.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <80 ml/min) sollte die Initialdosis für Lisinopril entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Tabelle 1).

#### 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 Lisinopril Aurobindo wird bei Kindern in anderen Anwendungsgebieten als der Hypertonie nicht empfohlen.

Die Anwendung von Lisinopril Aurobindo 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).

#### Anwendung bei älteren Menschen

In klinischen Studien hat sich keine Veränderung des Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofils des Arzneimittels im Zusammenhang mit dem Alter gezeigt. Wenn das fortgeschrittene Lebensalter jedoch mit einer verminderten Nierenfunktion verbunden ist, sollten die in Tabelle 1 angegebenen Richtlinien zur Bestimmung der Initialdosis von Lisinopril verwendet werden. Danach sollte die Dosis je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.

#### Anwendung bei Patienten nach Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lisinopril bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor. Daher wird bei diesen Patienten eine Behandlung mit Lisinopril nicht empfohlen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Lisinopril darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Lisinopril, einen anderen Angiotensin-converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder einen der sonstigen Bestandteile von Lisinopril Aurobindo,
- bei angioneurotischem Ödem im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern,
- bei angeborenem oder idiopathischem angioneurotischem Ödem,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6),
- die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril Aurobindo 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).

# Lisinopril Aurobindo 40 mg Tabletten

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### *Symptomatische Hypotonie*

Eine symptomatische Hypotonie tritt bei Patienten mit unkompliziertem Bluthochdruck selten auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Hypotonie bei Bluthochdruck-Patienten auftritt, die Lisinopril erhalten, ist größer, wenn das Blutvolumen verringert worden ist (z. B. durch Diuretikatherapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen), oder die Patienten unter schwerer reninabhängiger Hypertonie leiden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz – wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt eher bei Patienten mit höheren Schweregraden der Herzinsuffizienz auf, was durch Verwendung von hochdosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder beeinträchtigter Nierenfunktion reflektiert sein kann. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie sollte der Therapiebeginn und die Dosiseinstellung sorgfältig überwacht werden. Ähnliche Überlegungen treffen für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder cerebrovaskulären Erkrankungen zu, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Herzinfarkt oder zu einem cerebrovaskulären Ereignis führen kann.

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

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

### *Hypotonie beim akuten Herzinfarkt*

Eine Behandlung mit Lisinopril darf bei Patienten mit einem akuten Herzinfarkt nicht eingeleitet werden, bei denen ein Risiko für eine weitere Verschlechterung der Hämodynamik nach einer Behandlung mit einem Vasodilatator besteht. Dabei handelt es sich um Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 100 mm Hg oder weniger, oder um Patienten mit kardiogenem Schock. Während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt sollte die Dosis reduziert werden, wenn der systolische Blutdruck  $\leq$  120 mm Hg beträgt. Die Erhaltungsdosen sollten auf 5 mg oder vorübergehend auf 2,5 mg reduziert werden, wenn der systolische Blutdruck  $\leq$  100 mm Hg beträgt. Bei

anhaltender Hypotonie (systolischer Blutdruck  $<$ 90 mm Hg länger als 1 Stunde) sollte Lisinopril abgesetzt werden.

### *Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie*

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

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $<$ 80ml/min) sollte die anfängliche Dosis von Lisinopril entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten eingestellt werden (siehe Tabelle 1 im Abschnitt 4.2). Danach sollte die Dosierung je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden. Die routinemäßige Kontrolle von Kalium und Kreatinin ist Teil der üblichen medizinischen Behandlung für diese Patienten.

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

Bei einigen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder mit einer einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere, die mit ACE-Hemmern behandelt worden sind, wurden Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins beobachtet, die gewöhnlich nach Unterbrechung der Therapie reversibel sind. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Bestehen einer renovaskulären Hypertonie ist das Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung begonnen werden. Da eine Behandlung mit Diuretika zu den oben genannten Erscheinungsformen beitragen kann, sollten diese abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Lisinopril überwacht werden.

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

Bei akutem Herzinfarkt sollte eine Behandlung mit Lisinopril bei Patienten mit Symptomen einer Nierenfunktionsstörung

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

### *Überempfindlichkeitsreaktionen/angioneurotische Ödeme*

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

Sehr selten wurde über Todesfälle bedingt durch angioneurotische Ödeme in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödemen berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgesichte. In solchen Fällen ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten. Diese kann in der Verabreichung von Adrenalin und/oder dem Freihalten der Luftwege bestehen. Der Patient ist sorgfältig ärztlich zu überwachen, bis die Symptome vollständig und anhaltend beseitigt sind.

ACE-Hemmer führen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger zu angioneurotischen Ödemen als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Bei Patienten mit einem angioneurotischen Ödem in der Anamnese, das nicht im Zusammenhang mit einer Therapie mit einem ACE-Hemmer stand, kann das Risiko für ein angioneurotisches Ödem unter Therapie mit einem ACE-Hemmer erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3).

### *Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)*

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko eines Angioödems (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5).

# Lisinopril Aurobindo 40 mg Tabletten

## *Anaphylaktische Reaktionen bei Dialysepatienten*

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

## *Anaphylaktische Reaktionen während einer LDL-Lipoprotein-Apherese*

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

## *Desensibilisierung*

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

## *Leberinsuffizienz*

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

## *Neutropenie/Agranulozytose*

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

Blutbildes. Die Patienten sollten angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

## *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.

## *Ethnische Zugehörigkeit*

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

## *Husten*

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

## *Operationen/Anästhesie*

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

## *Hyperkaliämie*

Eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels wurde bei einigen Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt wurden. Bei folgenden Patienten besteht ein Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie: Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, gleichzeitige Anwendung von kaliumspa-

renden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), von Kaliumpräparaten oder von kaliumhaltigen Salzen, oder Patienten, die andere Arzneimittel anwenden, die mit einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels verbunden sind (z. B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels wird empfohlen, wenn die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Arzneimittel für notwendig erachtet wird (siehe Abschnitt 4.5).

## *Patienten mit Diabetes*

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

## *Lithium-Salze*

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

## *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).

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

Wenn Lisinopril Aurobindo gleichzeitig mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln verabreicht wird (z. B. Glycerolnitrat und andere Nitrate, oder andere Vasodilatoren) kann dies zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen.

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

## *Diuretika*

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

# Lisinopril Aurobindo 40 mg Tabletten

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

### *Kaliumpräparate, kaliumsparende Diuretika oder kaliumhaltige Salze und andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können*

Obwohl die Serumkaliumspiegel in den klinischen Studien üblicherweise innerhalb normaler Grenzwerte lagen, trat bei einigen Patienten eine Hyperkaliämie auf. Die Anwendung kaliumsparender Diuretika, von Kaliumpräparaten oder von kaliumhaltigen Salzen und anderen Arzneimitteln, die den Kaliumserumspiegel erhöhen können, kann zu einem erheblichen Anstieg der Serumkaliumwerte führen, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Der Kaliumspiegel sollte entsprechend überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Diuretika induzierte Hypokaliämie kann gebessert werden, wenn Lisinopril zusammen mit einem kaliumausscheidenden Diuretikum verabreicht wird.

### *Lithium-Salze*

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

### *Nichtsteroidale entzündungshemmende Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure $\geq 3$ g/Tag*

Bei gleichzeitiger Verabreichung von ACE-Hemmern und nichtsteroidalen entzündungshemmenden Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure in einer entzündungshemmenden Dosierung, COX-2-Inhibitoren und nichtselektive NSAR) kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Insbesondere bei Patienten mit einer bereits zuvor bestehenden beeinträchtigten Nierenfunktion kann die gleichzeitige Einnahme von ACE-Hemmern und NSAR zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich einer möglichen akuten Niereninsuffizienz sowie eines möglichen Anstiegs des Serumkaliums führen. Diese Effekte sind normalerweise reversibel. Die Kombination sollte mit Vorsicht verabreicht werden, besonders bei

älteren Patienten. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und die Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn der Kombinationstherapie und danach in periodischen Abständen in Erwägung gezogen werden.

### *Gold-Verbindungen*

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

### *Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika*

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

### *Sympathomimetika*

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren.

### *Antidiabetika*

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

### *Gewebespezifische Plasminogenaktivatoren*

Die gleichzeitige Anwendung mit gewebespezifischen Plasminogenaktivatoren kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödeme führen.

### *Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Beta-blocker, Nitrate*

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

### *mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)*

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Angioödeme (siehe Abschnitt 4.4).

### *Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)*

Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

## 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 Abschnitt 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 Lisinopril Aurobindo in der Stillzeit vorliegen, wird Lisinopril Aurobindo nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Lisinopril oder anderen ACE-Hemmern können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

# Lisinopril Aurobindo 40 mg Tabletten

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1000$ ), Sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Störungen des Blut- und Lymphsystems**  
 Selten: Verminderung des Hämoglobins, Verminderung des Hämatokrits

Sehr selten: Knochenmarksdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**  
 Sehr selten: Hypoglykämie

**Nervensystem und psychische Störungen**  
 Häufig: Benommenheit, Kopfschmerz

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Halluzinationen

Selten: geistige Verwirrung, Störung des Geruchsinns

Nicht bekannt: Depressionen, Synkope

**Störungen des Herz-Kreislauf-Systems**  
 Häufig: orthostatische Wirkungen (einschließlich Hypotonie)

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

**Störungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums**

Häufig: Husten

Gelegentlich: Rhinitis

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

**Störungen des Magen-Darm-Trakts**

Häufig: Durchfall, Erbrechen

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen

Selten: Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis, intestinales angioneurotisches Ödem, Hepatitis, entweder hepatocellulär oder cholestatisch, Gelbsucht, Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)

**Störungen der Haut und des Unterhautgewebes**

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz

Selten: Urtikaria, Alopezie, Psoriasis, allergisches/ angio-

neurotisches Ödem: Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten: Schwitzen, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutanes Pseudolymphom

Es wurde von einem Symptomenkomplex berichtet, der eines oder mehrere der folgenden Symptome beinhalten kann: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Gelenkschmerzen/Arthritis, positive antinukleäre Antikörper (ANA), erhöhte Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Photosensitivität und andere dermatologische Erscheinungsformen können ebenfalls auftreten.

**Störungen der Nieren und Harnwege**

Häufig: Nierenfunktionsstörungen

Selten: Urämie, akutes Nierenversagen

Sehr selten: Oligurie/Anurie

**Endokrine Erkrankungen**

Selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

**Störungen der Geschlechtsorgane und der Brust**

Gelegentlich: Impotenz

Selten: Gynäkomastie

**Allgemeine Störungen**

Gelegentlich: Müdigkeit, Schwäche

**Untersuchungen/Laborwerte**

Gelegentlich: Anstieg des Blutharnstoffs, Anstieg des Serumkreatinins, Anstieg der Leberenzyme, Hyperkaliämie

Selten: Anstieg des Serumbilirubins, Hyponatriämie

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

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

## 4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung. Symptome, die mit der Überdosierung eines ACE-Hemmers in Zusammenhang gebracht werden, sind Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Herzklopfen, Bradykardie, Benommenheit, Ängstlichkeit und Husten.

Die empfohlene Maßnahme bei Überdosierung ist eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung. Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in die Schocklage gebracht werden. Falls verfügbar, kann ebenfalls eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen in Erwägung gezogen werden. Wenn die Einnahme noch nicht lange zurückliegt, müssen Maßnahmen ergriffen werden, die darauf abzielen, Lisinopril aus dem Körper zu eliminieren (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat). Lisinopril kann durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapieresistenter Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Vitalfunktionen, Serumelektrolyte und die Kreatininkonzentrationen sollten häufig kontrolliert werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer  
 ATC-Code: C09A A03

#### Wirkmechanismus

Lisinopril ist ein Peptidyl-dipeptidase-Inhibitor. Es hemmt das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), das die Umwandlung von Angiotensin I zum vasokonstriktorischen Peptid Angiotensin II katalysiert. Angiotensin II stimuliert ebenfalls die Aldosteronsekretion durch die Nebennierenrinde. Eine Hemmung des ACE führt zu verminderten Konzentrationen von Angiotensin II, das zu einer verminderten vasokonstriktorischen Aktivität und zu einer verringerten Aldosteronsekretion führt. Letzteres kann zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration führen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

# Lisinopril Aurobindo 40 mg Tabletten

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirkung von Lisinopril hinsichtlich der Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz wurde mit Hilfe eines Vergleichs einer hohen Dosis (32,5 mg oder 35 mg einmal täglich) mit einer niedrigen Dosis (2,5 mg oder 5 mg einmal täglich) untersucht. In einer Studie mit 3164 Patienten und einem mittleren Beobachtungszeitraum von 46 Monaten bei den überlebenden Patienten verringerte eine hohe Dosis Lisinopril das Risiko beim kombinierten Endpunkt „Mortalität jeder Ursache“ und „Hospitalisierung aus allen Gründen“ um 12% ( $p=0,002$ ) und „Mortalität jeder Ursache“ und „kardiovaskuläre Hospitalisierung“ um 8% ( $p=0,036$ ) im Vergleich zu der niedrigen Dosierung.

Bei „Mortalität jeder Ursache“ wurde eine Minimierung des Risikos beobachtet (8%;  $p=0,128$ ), ebenso bei „kardiovaskuläre Mortalität“ (10%;  $p=0,073$ ). In einer post hoc Analyse war die Hospitalisierung auf Grund einer Herzinsuffizienz von Patienten, die mit hoch dosiertem Lisinopril behandelt wurden im Vergleich zu niedrig dosiertem Lisinopril um 24% vermindert ( $p=0,002$ ). Die symptomatischen Vorteile waren bei den mit den niedrigen Dosen behandelten Patienten und bei den mit den höheren Dosen behandelten Patienten vergleichbar.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Nebenwirkungsprofile bei den mit hohen Lisinopril-Dosen behandelten Patienten und bei den mit niedrigen Lisinopril-Dosen behandelten Patienten in der Art und Anzahl vergleichbar waren. Vorhersehbare Ereignisse auf Grund der Hemmung des ACE, wie Blutdruckabfall oder veränderte Nierenfunktion, waren kontrollierbar und führten selten zum Abbruch der Therapie. Husten trat bei Patienten, die mit hohen Lisinopril-Dosen behandelt wurden, seltener auf als bei Patienten, die mit niedrigen Dosen behandelt wurden.

In der GISSI-3 Studie mit einem 2 x 2 faktoriellen Design zum Vergleich der Wirkungen von Lisinopril und Glyceroltrinitrat, die entweder allein oder in Kombination über 6 Wochen bei 19.394 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt verabreicht wurden, führte Lisinopril zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Mortalitätsrisikos um 11% gegenüber der Kontrollgruppe ( $2p = 0,03$ ). Bei Glyceroltrinitrat war das Risiko nicht signifikant verringert, aber die Kombination von Lisinopril und Glyceroltrinitrat führte zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos um 17% gegenüber der Kontrollgruppe ( $2p = 0,02$ ). In den Subpopulationen ältere (Alter >70 Jahre) und weibliche Patienten, die vorher als Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko definiert worden waren, wurde ein signifikanter Vorteil für den kombinierten Endpunkt Mortalität und Herzfunktion beobachtet. Der kombinierte Endpunkt für alle Patienten sowie für die Gruppen mit hohem Risiko zeigte zum Zeitpunkt 6 Monate auch einen signifikanten Vorteil für die mit Lisinopril oder für die mit Lisinopril plus

Glyceroltrinitrat über 6 Wochen behandelten Patienten, was auf eine prophylaktische Wirkung von Lisinopril hindeutet. Wie bei jeder Behandlung mit einem Vasodilatator zu erwarten, war die Lisinopril-Therapie mit einer erhöhten Inzidenz von Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen verbunden, jedoch nicht mit einer proportionalen Erhöhung der Mortalität.

In einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie wurde Lisinopril bei 335 Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes und beginnender Nierenschädigung, die durch Mikroalbuminurie gekennzeichnet war, mit einem Kalziumkanalblocker verglichen. Lisinopril 10 mg bis 20 mg einmal täglich über 12 Monate verringerte den systolischen/diastolischen Blutdruck um 13/10 mm Hg und die Ausscheidungsrate von Albumin im Urin um 40%. Im Vergleich zu dem Kalziumkanalblocker, der eine ähnlich hohe Blutdruckabsenkung bewirkte, zeigte sich bei den mit Lisinopril behandelten Patienten eine höhere Verringerung der Ausscheidungsrate von Albumin im Urin. Das deutet darauf hin, dass die ACE-hemmende Wirkung von Lisinopril die Mikroalbuminurie durch direkten Angriff am Nierengewebe zusätzlich zu seinem blutdrucksenkenden Effekt verringerte.

Eine Behandlung mit Lisinopril beeinträchtigt nicht die Kontrolle des Glukosespiegels. Das zeigt sich darin, dass die Konzentration von glykosyliertem Hämoglobin (HbA1c) nicht signifikant verändert wird.

## Renin-Angiotensin-System (RAS) interagierende Agenzien

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden. In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular

and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

## Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie mit 115 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 Lisinopril Aurobindo einmal am Tag und Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhielten 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Lisinopril Aurobindo einmal am Tag. Nach zwei Wochen verringerte Lisinopril Aurobindo, 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 mm Hg stärker an, als bei Patienten, die weiterhin mittlere und hohe Dosen Lisinopril Aurobindo erhielten. Die dosisabhängige antihypertensive Wirkung von Lisinopril Aurobindo zeigte sich durchgängig bei den verschiedenen demographischen Subgruppen: Alter, Tanner-Stadien, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### Resorption

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

# Lisinopril Aurobindo 40 mg Tabletten

## Verteilung

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

## Elimination

Lisinopril wird nicht verstoffwechselt und wird vollkommen unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Nach Mehrfachdosierung hat Lisinopril eine effektive Akkumulationshalbwertszeit von 12,6 Stunden. Die Clearance von Lisinopril bei gesunden Probanden beträgt ungefähr 50 ml/min. Abnehmende Plasmakonzentrationen zeigen eine verlängerte terminale Phase, die nicht zur Arzneimittelakkumulation beiträgt. Diese terminale Phase ist wahrscheinlich die Zeit, während der die Bindung von Lisinopril an ACE gesättigt ist. Sie ist nicht dosisproportional.

## Leberschädigung

Im Vergleich mit gesunden Probanden führte die Beeinträchtigung der Leberfunktion bei Patienten mit Zirrhose zu einer verminderten Resorption von Lisinopril (ungefähr 30 %, bestimmt durch Nachweis im Urin). Die Exposition war aufgrund einer verringerten Clearance erhöht (ungefähr 50%).

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Durch eine eingeschränkte Nierenfunktion wird die Elimination von Lisinopril, das über die Nieren ausgeschieden wird, verringert. Dies wird klinisch relevant, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min liegt. Bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) war die durchschnittliche AUC lediglich um 13% erhöht, während bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 5 bis 30 ml/min) eine 4,5-fache Erhöhung der durchschnittlichen AUC beobachtet wurde.

Lisinopril kann durch Dialyse entfernt werden. Während der Dialyse verringerten sich die Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 4 Stunden um durchschnittlich 60%, wobei die Dialyse-Clearance zwischen 40 und 55 ml/min lag.

## Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz besteht im Vergleich mit gesunden Probanden eine höhere Exposition gegenüber Lisinopril (im Durchschnitt erhöht sich die AUC um etwa 125%), aber aufgrund der Wiederfindungsrate von Lisinopril im Urin ist die Resorption im Vergleich zu gesunden Probanden um ca. 16% reduziert.

## Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde bei 29 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren mit einer GFR über 30 ml/min/1,73 m<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 denen zuvor bei Erwachsenen ermittelten Daten vergleichbar.

Die AUC- und C<sub>max</sub>-Werte bei Kindern in dieser Studie stimmten mit den bei Erwachsenen beobachteten überein.

## Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind im Vergleich zu jüngeren die Blutkonzentrationen und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve erhöht (um ca. 60%).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zur Sicherheit lassen auf Grundlage der allgemeinen Pharmakologie, der Mehrfachdosistoxizität, Genotoxizität und des kanzerogenen Potentials auf kein besonderes Risiko für den Menschen schließen. Für die Gruppe der ACE-Hemmer wurde gezeigt, dass sie unerwünschte Wirkungen auf die Spätentwicklung des Feten haben, die zum Tod des Feten bzw. zu Fehlbildungen führen, die insbesondere den Schädel betreffen. Es wurde auch über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumshemmung und einen offenen Ductus Arteriosus Botalli berichtet. Man geht davon aus, dass diese Entwicklungsanomalien teilweise auf die direkte Wirkung von ACE-Hemmern auf das Renin-Angiotensin-System des Feten, und teilweise auf eine Ischämie als Folge der Hypotonie bei der Mutter, die einen verringerten fetalen Blutfluss mit der Folge einer verminderten Versorgung des Fetus mit Blut und Nährstoffen bedingt, zurückzuführen sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat  
Maisstärke  
Mannitol (Ph. Eur.)  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in durchsichtigen PVC/PVDC/Aluminiumblister in Faltschachteln verpackt.

Die Tabletten sind in Packungen mit 20, 30, 50, 60, 100, 250, 400 oder 500 Tabletten (10er Blister) und 14, 28, 56 oder 98 Tabletten (14er Blister) erhältlich.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aurobindo Pharma GmbH  
Willy-Brandt-Allee 2  
81829 München

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

81207.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
11. Januar 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

11.2017

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig