

Lisinopril Actavis 5 mg/10 mg/20 mg

ACTAVIS
AMZV
Zusammensetzung

Wirkstoff: Lisinoprilum ut Lisinoprilum dihydricum.

Hilfsstoffe: Excipients pro compresso.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tablette mit Bruchrille (teilbar) zu 5 mg Lisinopril (als Lisinopril Dihydrat).

Tablette mit Bruchrille (teilbar) zu 10 mg Lisinopril (als Lisinopril Dihydrat).

Tablette mit Bruchrille (teilbar) zu 20 mg Lisinopril (als Lisinopril Dihydrat).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Essentielle Hypertonie und renovaskuläre Hypertonie (Lisinopril Actavis kann alleine oder in Kombination mit Antihypertensiva anderer Wirkstoffklassen verabreicht werden).

Bei Stauungsherzinsuffizienz im Sinne einer Zusatztherapie zu Diuretika und falls nötig zu Digitalis.

Bei akutem Herzinfarkt innerhalb 24 Stunden bei hämodynamisch stabilen Patienten zur Verhinderung einer linksventrikulären Dysfunktion oder einer Herzinsuffizienz und zur Verbesserung der Prognose. Die Patienten sollten in angemessener Weise mit der empfohlenen Standardtherapie wie Thrombolytika, Acetylsalicylsäure und Betablocker behandelt werden.

Bei normotonen insulinabhängigen und hypertonen insulinunabhängigen Diabetes-mellitus-Patienten mit Mikroalbuminurie.

Dosierung/Anwendung

Lisinopril Actavis wird einmal täglich verabreicht. Wie bei allen Medikamenten, die einmal täglich verabreicht werden, sollte auch Lisinopril Actavis möglichst immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Da die Resorption von Lisinopril Actavis durch Nahrung nicht beeinflusst wird, können die Tabletten vor, während oder nach den Mahlzeiten verabreicht werden.

Die Dosierung sollte der Blutdruckreaktion angepasst werden.

Hinweis: Für die Dosierung von 2,5 mg Lisinopril kann eine Lisinopril Actavis 5 mg Tablette geteilt werden.

Essentielle Hypertonie

Die übliche empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 20 mg/Tag, verabreicht als tägliche Einmaldosis. Wird der gewünschte therapeutische Effekt mit der festgelegten Dosis nicht innerhalb 2–4 Wochen erreicht, kann die Dosierung weiter erhöht werden. Die Maximaldosis, die in kontrollierten Langzeitstudien verabreicht wurde, beträgt 80 mg/Tag.

Eine niedrigere Anfangsdosis ist nötig bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe «Dosierungsanpassung bei Niereninsuffizienz»), wenn die Diuretikatherapie nicht abgesetzt werden kann, bei Volumen- und/oder Salzverlust beliebiger Ätiologie sowie bei renovaskulärer Hypertonie.

Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit renovaskulärer Hypertonie, besonders solche mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Stenose der Arterie einer Einzelniere, können auf die erste Dosis von Lisinopril Actavis übermässig reagieren. Eine niedrigere Initialdosis von 2,5 mg oder 5 mg ist deshalb angezeigt. Danach ist die Dosierung je nach Blutdruckreaktion zu wählen.

Stauungsherzinsuffizienz

Bei Patienten, deren Herzinsuffizienz sich mit Diuretika und/oder Digitalis nicht adäquat beherrschen lässt, kann die Therapie mit Lisinopril Actavis ergänzt werden. Dabei ist mit einer niedrigen Dosis von 2,5 mg 1× pro Tag zu beginnen. Der wirksame Dosisbereich beträgt normalerweise 5–20 mg täglich, als Einmaldosis verabreicht.

In klinischen Studien wurde die Dosis bei Patienten, die nicht adäquat behandelt waren, in 4-wöchigen Intervallen angepasst. Die Dosiserhöhung ist der individuellen Blutdruckreaktion des Patienten anzupassen. Bei Patienten mit hohem Risiko einer symptomatischen Hypotonie, d.h. bei Fällen mit Salzverlust mit oder ohne Hyponatriämie, Patienten mit Hypovolämie oder solchen, die eine intensive Diuretikabehandlung erhalten haben, sollten diese Zustände soweit möglich vor der Therapie mit Lisinopril Actavis korrigiert werden. Die Auswirkungen der ersten Dosis von Lisinopril Actavis auf den Blutdruck sind während einiger Stunden nach Applikation aufmerksam zu verfolgen.

Bei schwerer begleitender Herzinsuffizienz und maligner Hypertonie sollte der Therapiebeginn sowie jede Dosisanpassung stationär erfolgen.

Akuter Herzinfarkt

Die Behandlung mit Lisinopril Actavis kann innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome begonnen werden. Die Initialdosis ist 5 mg Lisinopril Actavis peroral, gefolgt von 5 mg nach 24 Stunden, 10 mg nach weiteren 24 Stunden und danach 10 mg einmal täglich.

Patienten, welche zu Therapiebeginn bzw. in den ersten 3 Tagen einen systolischen Blutdruck von ≤ 120 mmHg haben, sollten mit einer tieferen Dosis von 2,5 mg behandelt werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Beim Auftreten einer Hypotonie (systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg) sollte die Erhaltungsdosis 5 mg betragen. Sie kann auch zeitweise auf 2,5 mg gesenkt werden. Falls die Hypotonie anhält (systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg während mehr als 1 Stunde), soll Lisinopril Actavis abgesetzt werden.

Die Behandlung soll während 6 Wochen fortgesetzt werden. Patienten, bei denen sich Symptome einer Herzinsuffizienz manifestieren, sollen die Therapie mit Lisinopril Actavis fortsetzen (siehe «Dosierung/Anwendung bei Stauungsherzinsuffizienz»).

Lisinopril Actavis ist mit intravenösem oder transdermaletem Glyceroltrinitrat kompatibel.

Mikroalbuminurie bei Diabetes-mellitus-Patienten

Bei normotonen insulinabhängigen Diabetes-mellitus-Patienten mit Mikroalbuminurie beträgt die Dosis 10 mg Lisinopril Actavis, einmal täglich verabreicht. Diese Dosis kann, falls nötig, auf 20 mg einmal täglich erhöht werden, um einen diastolischen Blutdruck (sitzend) von <75 mmHg zu erreichen.

Bei hypertonen insulinunabhängigen Diabetes mellitus Patienten mit Mikroalbuminurie gilt ebenfalls das erwähnte Dosierungsschema, um einen diastolischen Blutdruck (sitzend) von <90 mmHg zu erzielen.

Spezielle Dosierungsanweisungen**Pädiatrie**

Bei hypertonen Kindern und Jugendlichen 6–16 Jahre sind beschränkte Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik vorhanden (siehe «Eigenschaften/Wirkungen» und «Pharmakokinetik»).

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt einmal täglich 2,5 mg bei Patienten 20–<50 kg KG und einmal täglich 5 mg bei Patienten ≥50 kg KG. Die Dosierung sollte individuell angepasst werden: maximal 20 mg pro Tag bei Patienten 20–<50 kg KG bzw. maximal 40 mg pro Tag bei Patienten ≥50 kg KG. Dosen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht geprüft.

Lisinopril Actavis wird nicht empfohlen bei Kindern <6 Jahren oder bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Nierenschädigung (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Ältere Patienten

In den klinischen Studien wurden keine altersabhängigen Veränderungen hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheitsprofil von Lisinopril beobachtet. Wenn fortgeschrittenes Alter aber mit einer verminderten Nierenfunktion einhergeht, sollten die in der Tabelle gegebenen Richtlinien (siehe «Dosierungsanpassung bei Niereninsuffizienz») für die Initialdosis Lisinopril Actavis angewendet werden. Danach ist die Dosierung gemäss der Blutdruckreaktion zu bestimmen.

Patienten unter diuretischer Therapie

Nach Beginn der Behandlung mit Lisinopril Actavis kann eine symptomatische Hypotonie auftreten, vor allem bei Patienten unter Diuretikatherapie. Deshalb ist in Fällen, wo ein Volumen- und/oder Salzverlust vorliegt, Vorsicht geboten. Das Diuretikum ist 2–3 Tage vor Behandlungsbeginn mit Lisinopril Actavis abzusetzen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Falls nötig, kann die Diuretikabehandlung in der Folge wieder aufgenommen werden.

Bei Hypertonikern, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Lisinopril Actavis mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden. Die spätere Dosierung richtet sich nach der Blutdruckreaktion.

Dosierungsanpassung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Dosierung von der Kreatinin-Clearance abhängig:

Kreatininclearance (ml/min)	Initialdosis (mg/Tag)
31–80 ml/min	5–10 mg
10–30 ml/min	2,5–5 mg
<10 ml/min (einschliesslich Dialysepatienten)**	2,5 mg*

* Dosierung und/oder Verabreichungshäufigkeit sollten dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.

** Siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen – Patienten unter Hämodialyse».

Die Dosierung kann erhöht werden bis der Blutdruck unter Kontrolle ist oder bis zu einer Maximaldosis von 40 mg täglich.

Kontraindikationen

Lisinopril Actavis ist bei Patienten, die auf den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe überempfindlich reagieren, bei Patienten mit hereditärem oder idiopathischem Angioödem oder bei denen sich unter einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ein angioneurotisches Ödem entwickelt hatte, kontraindiziert.

In der Schwangerschaft ist Lisinopril Actavis ebenfalls kontraindiziert (siehe «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**Symptomatische Hypotonie**

Bei unkomplizierten Fällen mit Hypertonie wurde selten eine symptomatische Hypotonie mit Lisinopril beobachtet. Bei hypertensiven Patienten mit Volumenmangel, beispielsweise infolge Diuretikatherapie, kochsalzreicher Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe «Interaktionen» und «Unerwünschte Wirkungen») ist eine Hypotonie wahrscheinlicher. Auch bei Patienten, die an einer Stauungsherzinsuffizienz mit oder ohne Niereninsuffizienz leiden, wurde eine Hypotonie beobachtet. Sie ist wahrscheinlicher bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz schwereren Grades, die man an der Einnahme hochdosierter Schleifendiuretika, dem Auftreten von Hyponatriämie oder funktioneller Niereninsuffizienz erkennen kann.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie muss der Therapiebeginn und die Dosisanpassung unter strenger medizinischer Überwachung erfolgen. Entsprechende Überlegungen gelten für Patienten mit ischämischer Herzkrankung oder zerebrovaskulärer Krankheit, bei denen ein übermässiger Blutdruckabfall zu einem Herzinfarkt oder Hirnschlag führen könnte.

Sollte eine Hypotonie auftreten, muss sich der Patient hinlegen und es ist nötigenfalls eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung intravenös zu verabreichen. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion stellt jedoch keine Kontraindikation für eine Weiterführung der Therapie mit Lisinopril dar; sie kann gewöhnlich ohne Schwierigkeiten fortgesetzt werden, sobald der Blutdruck nach der Volumenexpansion wieder angestiegen ist.

Lisinopril sollte bei Patienten mit Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Bei manchen Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz und normalem oder niedrigem Blutdruck kann unter Lisinopril Actavis eine zusätzliche Senkung des systemischen Blutdrucks erfolgen. Diese Wirkung ist vorhersehbar und gewöhnlich ist es nicht nötig, deswegen die Therapie abzusetzen. Falls die Hypotonie symptomatisch wird, muss die Dosis reduziert oder Lisinopril Actavis eventuell abgesetzt werden.

Hypotonie bei akutem Herzinfarkt

Wenn bei Patienten durch die Gabe eines Vasodilatators eine ernsthafte hämodynamische Verschlechterung zu erwarten ist, darf eine Behandlung mit Lisinopril Actavis nicht begonnen werden. Dies sind z.B. Patienten mit einem systolischen Blutdruck von ≤ 100 mmHg oder mit kardiogenem Schock.

Während den ersten 3 Tagen nach Infarkt soll die Dosis reduziert werden, falls der systolische Blutdruck ≤ 120 mmHg ist. Falls der systolische Wert auf ≤ 100 mmHg fällt, soll die Dosis auf 5 mg, zeitweise sogar auf 2,5 mg gesenkt werden. Hält die Hypotonie an (systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg während mehr als 1 Stunde), soll Lisinopril Actavis abgesetzt werden.

Chirurgie/Anästhesie

Bei grossen chirurgischen Eingriffen oder während der Narkose mit Mitteln, die Hypotonie hervorrufen, kann Lisinopril Actavis die Angiotensin-II-Bildung blockieren, die sekundär auf die kompensatorische Renin-Freisetzung hin erfolgt. Falls eine Hypotonie auftritt und angenommen wird, dass sie auf diesem Mechanismus beruht, kann sie durch Volumenexpansion korrigiert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz kann eine nach dem Behandlungsbeginn mit ACE-Hemmern auftretende Hypotonie zu einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion führen, wobei fallweise ein akutes, meist reversibles Nierenversagen beobachtet wurde.

Unter der Therapie mit ACE-Hemmern traten bei gewissen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Stenose der Arterie einer Einzelniere Erhöhungen der Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte auf, die aber bei Abbruch der Behandlung reversibel waren. Besonders wahrscheinlich ist dies bei Patienten mit Niereninsuffizienz, inklusive pädiatrischen Patienten. Bei Patienten, die zusätzlich an einer renovaskulären Hypertonie leiden, ist die Gefahr einer schweren Hypotonie oder einer Niereninsuffizienz erhöht. Bei diesen Patienten muss der Therapiebeginn unter strenger medizinischer Überwachung mit niederen Dosen und sorgfältiger Dosis-Titration erfolgen. Da eine Diuretikatherapie eine zusätzliche Belastung darstellen kann, sind entsprechende Medikamente abzusetzen. Die Nierenfunktion muss während den ersten Wochen der Lisinopril Actavis-Therapie überwacht werden.

Bei manchen Hypertonikern ohne Anzeichen einer bestehenden renovaskulären Erkrankung kam es zu einem gewöhnlich geringfügigen und vorübergehenden Anstieg von Blutharnstoff und Serumkreatinin, besonders wenn Lisinopril zusammen mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies ist bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung wahrscheinlicher. Eine Reduktion der Dosis von Lisinopril Actavis und/oder das Absetzen des Diuretikums oder von Lisinopril Actavis können erforderlich sein.

Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und einer renalen Dysfunktion (Serumkreatinin >177 $\mu\text{mol/l}$ und/oder Proteinurie >500 mg/24 h) soll eine Therapie mit Lisinopril Actavis nicht initiiert werden. Falls eine renale Dysfunktion im Verlaufe der Behandlung auftritt (Serumkreatinin >265 $\mu\text{mol/l}$ oder eine Verdoppelung im Vergleich zum Wert vor der Behandlung), soll der Arzt einen Therapieabbruch in Betracht ziehen.

Überempfindlichkeit/Angioneurotisches Ödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern – Lisinopril eingeschlossen – behandelt wurden, sind gelegentlich angioneurotische Ödeme des Gesichtes, der Extremitäten, der Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Larynx beobachtet worden. Diese können jederzeit während der Therapie auftreten. Lisinopril Actavis sollte in diesen Fällen abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht und nicht entlassen werden, bis die Schwellung verschwunden ist. Auch bei den Patienten, bei denen nur die Zunge angeschwollen ist (ohne Atemnot), ist unter Umständen eine längere Beobachtung nötig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle wegen eines Angioödems im Bereich des Larynx oder der Zunge berichtet. Es ist wahrscheinlich, dass Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Larynx betroffen sind, einen Verschluss der Atemwege erleiden, insbesondere wenn diese eine Operation im Bereich der Atemwege in ihrer Anamnese aufweisen. In diesen Fällen sollte sofort eine Notfallbehandlung eingeleitet werden. Diese kann aus der Verabreichung von Adrenalin und/oder dem Freihalten der Atemwege bestehen.

Der Patient sollte medizinisch streng überwacht werden (evtl. Hospitalisation) bis die Symptome vollständig und andauernd abgeklungen sind.

ACE-Hemmer rufen bei der schwarzen Bevölkerung häufiger angioneurotische Ödeme herbei, als bei der nicht-schwarzen Bevölkerung.

Patienten, welche ein Angioödem ohne Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie in ihrer Anamnese aufweisen, könnten einem höheren Risiko ausgesetzt sein, dass durch die Therapie mit einem ACE-Hemmer ein Angioödem ausgelöst würde (siehe «Kontraindikationen»).

Desensibilisierung

Bei Patienten, welche ACE-Hemmer einnehmen und sich einer Desensibilisierung (z.B. mit Hymenoptera-Gift) unterziehen, können anaphylaktoide Reaktionen beobachtet werden. Bei den gleichen Patienten verschwanden diese Erscheinungen, wenn die ACE-Hemmer-Therapie zeitweise unterbrochen wurde; bei unbeabsichtigter Reexposition waren sie wieder feststellbar. Lisinopril Actavis muss daher abgesetzt werden, bevor mit einer Desensibilisierungstherapie begonnen wird. In solchen Fällen darf Lisinopril Actavis überdies nicht durch einen Betablocker ersetzt werden. Selten kann es auch nach Insektenstichen zu anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte während des ersten Monats einer Behandlung mit Lisinopril Actavis der Blutzuckerspiegel eng überwacht werden (siehe «Interaktionen»).

Patienten unter Hämodialyse

Bei Patienten, die sich gewissen Hämodialyse-Verfahren unterziehen müssen (z.B. mit High-Flux-Membran AN69®; LDL-Apherese mit Dextransulfat) und die gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt worden sind, wurden anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Bei diesen Patienten sollten andere Membrantypen oder ein Antihypertonikum einer anderen Substanzklasse in Betracht gezogen werden.

Rasse

ACE-Hemmer rufen bei der schwarzen Bevölkerung häufiger angioneurotische Ödeme herbei, als bei der nicht-schwarzen Bevölkerung.

ACE-Hemmer zeigen bei schwarzen hypertensiven Patienten einen geringeren Effekt auf die Blutdrucksenkung, als bei nicht schwarzen Patienten.

Husten

Husten wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristisch ist ein unproduktiver, resistenter Husten, der nach Absetzen der Therapie reversibel ist. Bei der Differentialdiagnose des Hustens sollte die ACE-Hemmer-Therapie berücksichtigt werden.

Kaliumzusätze und kaliumsparende Diuretika
(Siehe «Interaktionen».)

Interaktionen

Diuretika

Bei zusätzlicher Verabreichung eines Diuretikums zur Therapie mit Lisinopril Actavis wird gewöhnlich eine additive antihypertensive Wirkung erreicht. Patienten, die bereits Diuretika erhalten und besonders jene, die erst am Beginn der diuretischen Therapie stehen, können auf die zusätzliche Gabe von Lisinopril Actavis gelegentlich mit einer übermässigen Blutdrucksenkung reagieren. Dem Risiko auftretender symptomatischer Hypotonie unter Lisinopril Actavis kann durch Absetzen des Diuretikums vor Beginn der Behandlung mit Lisinopril Actavis entgegengewirkt werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

Antidiabetika

Epidemiologische Studien haben darauf hingedeutet, dass die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und antidiabetischer Arzneimittel (Insuline, orale Antidiabetika) eine verstärkte Senkung des Blutzuckerspiegels mit einem Hypoglykämierisiko verursachen kann. Dieser Effekt scheint häufiger während der ersten Wochen einer gleichzeitigen Therapie sowie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion aufzutreten.

Kaliumzusätze, kaliumsparende Mittel oder Kalium enthaltende Ersatzsalze

Obwohl in den klinischen Studien das Serumkalium gewöhnlich innerhalb des Normbereichs blieb, trat in einigen Fällen eine Hyperkaliämie auf.

Zu den Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyperkaliämie gehören Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumzusätzen oder Kalium enthaltenden Ersatzsalzen.

Die Gabe von Kaliumzusätzen, kaliumsparenden Diuretika oder Kalium enthaltenden Ersatzsalzen kann besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen.

Falls die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril Actavis und irgendwelchen der obenerwähnten Mittel angezeigt scheint, so sollte dies mit Vorsicht und oft wiederholten Serumkalium-Kontrollen geschehen.

Wird Lisinopril zusammen mit einem Kalium ausschwemmenden Diuretikum gegeben, kann die diuretikainduzierte Hypokaliämie gebessert werden.

Lithium

Lithium sollte nicht zusammen mit ACE-Hemmern kombiniert werden, da diese die renale Lithium-Clearance herabsetzen und dadurch das Risiko der Lithiumtoxizität besteht. Deshalb sollen bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithiumsalzen die Lithium-Blutspiegel sorgfältig überprüft werden.

Gold

Bei Patienten mit einer ACE-Hemmer Therapie wurde häufiger über vasomotorische Reaktionen (Symptome von Erweiterungen der Blutgefässe einschliesslich Wallung, Nausea, Schwindel und Hypotonie, welche sehr schwerwiegend sein können) nach Injektionen von einspritzbarem Gold (z.B. Natriumauriothiomalat) berichtet.

Andere Antihypertensiva

Eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Antihypertensiva beobachtet werden. Ganglienblocker oder Blocker der adrenergen Neuronen dürfen in Kombination mit Lisinopril nur unter strenger Kontrolle des Patienten angewendet werden.

Andere Wirkstoffe

Indometacin kann die antihypertensive Wirksamkeit von gleichzeitig verabreichtem Lisinopril vermindern.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion kann die gleichzeitige Einnahme von Lisinopril und nicht steroidal Antirheumatika eine Verschlechterung der Nierenfunktion herbeiführen.

Lisinopril wurde zusammen mit Nitraten verwendet, ohne dass klinisch signifikante unerwünschte Wirkungen eingetreten wären.

Schwangerschaft/Stillzeit

Das Arzneimittel hat schädliche pharmakologische Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fetus bzw. das Neugeborene.

Während der Schwangerschaft ist Lisinopril Actavis kontraindiziert. Ist eine Schwangerschaft geplant oder bestätigt, soll so schnell wie möglich ein Wechsel auf eine alternative Therapie initiiert werden. Es gibt keine kontrollierten Studien mit ACE-Hemmern bei schwangeren Frauen. Es gibt eine limitierte Anzahl Fälle von Exposition während dem ersten Trimester, die nicht mit den unter «Fetotoxizität» beschriebenen Malformationen einhergingen.

Eine retrospektive epidemiologische Studie wies darauf hin, dass eine mütterliche Exposition mit einem ACE-Hemmer während des ersten Trimesters der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko von Fehlbildungen führen kann, insbesondere der Herz- und Gefässsysteme sowie des Zentralen Nervensystems.

Neugeborene sollten sorgfältig bezüglich Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden.

Lisinopril, das die Plazentaschranke passiert, wurde z.T. erfolgreich durch Peritonealdialyse aus dem Neugeborenen-Kreislauf entfernt. Theoretisch könnte dies auch durch eine Austauschtransfusion erreicht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lisinopril beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Lisinopril wird bei Ratten in die Muttermilch ausgeschieden. Während der Anwendung von Lisinopril Actavis soll nicht gestillt werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Da Schwindel und Müdigkeit auftreten können, kann Lisinopril Actavis einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, haben. Dies gilt vor allem zu Beginn der Behandlung sowie beim gleichzeitigen Genuss von Alkohol.

Unerwünschte Wirkungen

Daten aus klinischen Studien zeigen, dass das Sicherheitsprofil von Lisinopril bei hypertensiven Kindern und Jugendlichen vergleichbar ist mit dem von Erwachsenen.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Lisinopril Actavis oder anderen ACE-Hemmern beobachtet:

Folgende Häufigkeitsangaben werden verwendet:

Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10'000, <1/1000), sehr selten (<1/10'000) einschliesslich vereinzelter Berichte.

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Selten: erniedrigter Hämoglobinwert, erniedrigter Hämatokritwert.

Sehr selten: Knochenmarkdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie.

Endokrine Störungen

Selten: unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, Hyperkaliämie.

Selten: Hyponaträmie, Gicht.

Sehr selten: Hypoglykämie.

Störungen des Nervensystem und der Psyche

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Parästhesien, Depression, Schlaflosigkeit, Vertigo, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen.

Selten: Verwirrtheit, Synkope, Störungen des Geruchsinnes.

Funktionsstörungen des Herzens und der Gefässe

Häufig: orthostatische Beschwerden (inkl. Hypotonie), Rhythmusstörungen.

Gelegentlich: Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult, möglicherweise als Folge übermässiger Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Palpitationen, Tachykardie, Angina pectoris.

Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen

Häufig: Husten.

Gelegentlich: Rhinitis, Dyspnoe, Halsentzündung und Heiserkeit, Bronchitis.

Selten: Pneumonie.

Sehr selten: Bronchospasmus, Sinusitis.

Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Diarrhö, Erbrechen.

Gelegentlich: Übelkeit, Abdominalschmerzen, Verdauungsstörungen wie Dyspepsie.

Selten: Mundtrockenheit, Verstopfung.

Sehr selten: Pankreatitis, intestinales Angioödem, Stomatitis.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Sehr selten: hepatozelluläre oder cholestatische Hepatitis, Gelbsucht, Leberversagen.

Sehr selten wurde berichtet, dass sich bei einigen Patienten das unerwünschte Auftreten einer Hepatitis zu einem Leberversagen weiterentwickelte. Patienten unter Lisinopril Actavis, die eine Gelbsucht entwickeln oder die eine markante Erhöhung der Leberenzyme aufweisen, sollen die Therapie mit Lisinopril Actavis abbrechen und eine angemessene medizinische Betreuung erhalten.

Funktionsstörungen der Haut

Gelegentlich: Exanthem, Pruritus, angioneurotisches Ödem von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Selten: Urticaria, Alopezie, Psoriasis.

Sehr selten: Diaphoresis, Pemphigus, toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens Johnson Syndrom, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, kutanes Pseudolymphom.

Funktionsstörungen der Nieren und der ableitenden Harnwege

Häufig: Nierenstörungen.

Selten: Urämie, akutes Nierenversagen.

Sehr selten: Oligurie/Anurie.

Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane und der Brust

Gelegentlich: Impotenz.

Allgemeine Störungen

Gelegentlich: Müdigkeit, Asthenie, Thoraxschmerzen.

Ein Komplex von Symptomen, welcher Fieber, Tinnitus, Gicht, Geschmacksbeeinträchtigung, Sehstörungen, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positive antinukleare Antikörper, erhöhte Erythrozytensedimentation, Eosinophilie und Leukozytose einschlies-

sen kann, wurde beschrieben. Hautausschläge, Lichtempfindlichkeit oder andere dermatologische Manifestationen können dabei auftreten.

Untersuchungen

Gelegentlich: Hyperurikämie, Erhöhung des Serumkreatinins, Erhöhung der Leberenzyme.

Selten: Erhöhung des Serum-Bilirubins.

Überdosierung

Es liegen keine Berichte von Überdosierungen beim Menschen vor. Die markantesten Auswirkungen einer Überdosierung wären ausgeprägte Hypotonie, Elektrolytstörungen und eine Niereninsuffizienz. Bei Überdosierung soll der Patient medizinisch sehr streng überwacht werden. Allfällige therapeutische Massnahmen richten sich nach dem Schweregrad der auftretenden Symptome. Auf jeden Fall sollte man versuchen, die Absorption zu verhindern und die Elimination zu beschleunigen. Falls eine schwerwiegende Hypotonie auftritt, sollte der Patient schockgelagert werden und eine intravenöse Kochsalzlösung möglichst schnell verabreicht werden. Eine Behandlung mit Angiotensin II (falls verfügbar) sollte in Erwägung gezogen werden. ACE-Hemmer können mittels Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Dabei ist zu beachten, dass die Verwendung einer «High-Flux» Membran aus Polyacrylnitril vermieden werden sollte. Serumelektrolyte und Kreatininwerte sollten regelmässig kontrolliert werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: C09AA03

Lisinopril ist ein Peptidyl-dipeptidase-Hemmer. Es hemmt das Angiotensin Converting Enzym (ACE), welches die Umformung von Angiotensin I in Angiotensin II, einem vasokonstriktorischem wirksamen Peptid, katalysiert. Angiotensin II stimuliert auch die Aldosteronsekretion in der Nebennierenrinde. Die Hemmung des ACE führt zu einer tieferen Angiotensin-II-Konzentration, was eine Vasodilatation und eine verminderte Aldosteronsekretion hervorruft. Letzteres resultiert in einem Anstieg des Serumkaliums.

Obwohl angenommen wird, dass Lisinopril den Blutdruck in erster Linie durch die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems senkt, konnte auch eine antihypertensive Wirkung bei Hypertonikern mit tiefen Renin-Werten festgestellt werden. ACE ist identisch mit der Kininase II, einem Enzym, welches Bradykinin abbaut. Es ist noch nicht geklärt, ob erhöhte Konzentrationen des Bradykinins, eines potenten vasodilatatorisch wirksamen Peptids, für die therapeutische Wirkung von Lisinopril mitverantwortlich sind.

Es ist bekannt, dass ACE im Endothel vorkommt und bei Diabetikern eine erhöhte ACE-Aktivität festgestellt werden kann. Die gesteigerte ACE-Aktivität, welche die Bildung von Angiotensin II und den Abbau von Bradykinin katalysiert, führt zu einer Verschlimmerung der durch Hyperglykämie hervorgerufenen Endothelschäden. ACE-Hemmer, einschliesslich Lisinopril, hemmen sowohl die Bildung von Angiotensin II als auch den Abbau von Bradykinin und verbessern dadurch die endotheliale Dysfunktion.

Die Wirkung von Lisinopril auf die renale Albuminausscheidung bei Diabetikern wird einerseits durch die Blutdrucksenkung andererseits durch einen direkten Mechanismus auf das renale Gewebe herbeigeführt.

In einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten, Parallelgruppen-Studie (Euclid) bei 530 normotonen Typ 1 Diabetikern fand sich nach 2 Jahren Behandlung mit Lisinopril ein signifikanter Unterschied der Albuminausscheidungsrate im Vergleich zu Placebo (Differenz 2,2 µg/ml; $p = 0,03$). Dabei zeigte sich der grösste Effekt bei Patienten, welche bei Behandlungsbeginn eine Mikroalbuminurie aufwiesen.

Bei 335 Hypertonikern mit Diabetes und beginnender Nephropathie charakterisiert durch Mikroalbuminurie wurde in einer doppelblinden, randomisierten Multizenter-Studie (Brilliant) Lisinopril mit einem Calciumantagonisten verglichen. Die Verabreichung von 10 bis 20 mg Lisinopril einmal täglich während 12 Monaten reduzierte den systolischen/diastolischen Blutdruck um 13/10 mmHg und die Albuminexkretionsrate im Urin um 40%. Im Vergleich zum Calciumantagonisten reduzierte Lisinopril die Albuminexkretionsrate signifikant mehr. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit manifester Albuminurie oder Niereninsuffizienz vor.

In der GISSI-3-Studie erhielten 19'394 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt Lisinopril und/oder Nitroglycerin (alleine oder in Kombination) resp. Placebo. Nach 6 Wochen Behandlung zeigte Lisinopril eine statistische signifikante Risikoreduktion (RR) für Mortalität von 11% gegenüber der Kontrollgruppe ($p = 0,03$, absolute RR: 0,8%).

Die Risikoreduktion mit Nitroglycerin bzw. Lisinopril war nicht signifikant, aber die Kombination von Nitroglycerin und Lisinopril bewirkte eine signifikante Risikoreduktion für Mortalität um 17% gegenüber der Kontrollgruppe ($p = 0,02$, absolute RR: 1,2%).

In der Subgruppe der älteren Patienten (>70 Jahre) und der Frauen, wurde ein signifikanter Nutzen beim kombinierten Endpunkt für Mortalität und kardiale Funktion beobachtet. Der kombinierte Endpunkt für alle Patienten wie auch der Hochrisiko-Subgruppen zeigte nach 6 Monaten einen signifikanten Nutzen für die während 6 Wochen mit Lisinopril oder Lisinopril plus Nitroglycerin behandelten Patienten ($p = 0,03$, absolute RR 1,2%).

In einer klinischen Studie mit 115 hypertensiven Kindern und Jugendlichen 6–16 Jahre erhielten Patienten mit <50 kg KG einmal täglich 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Lisinopril. Patienten mit ≥ 50 kg KG erhielten einmal täglich 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg. Nach 2 Wochen, während denen Lisinopril einmal täglich verabreicht worden war, senkte Lisinopril den Blutdruck dosisabhängig und zeigte eine konsistente antihypertensive Wirkung bei Dosen $\geq 1,25$ mg.

Dieser Effekt wurde während einem Therapieabbruch bestätigt. Der diastolische Blutdruck erhöhte sich um 9 mmHg mehr bei Patienten unter Placebo, als bei Patienten, die eine mittlere oder hohe Dosis Lisinopril erhalten hatten. Der dosisabhängige antihypertensive Effekt von Lisinopril war konsistent in mehreren demographischen Untergruppen wie Alter, Tanner-Stadium, Geschlecht und Rasse.

Pharmakokinetik

Absorption

Nach der oralen Verabreichung von Lisinopril wurden maximale Serumkonzentrationen innerhalb ca. 7 Stunden erreicht. Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt werden die maximalen Serumkonzentrationen tendenziell etwas später erreicht. Aufgrund der im Urin wiedergefundenen Substanzmengen beträgt die relative Absorption von Lisinopril rund 25%, mit einer interindividuellen Variabilität von 6–60% bei allen untersuchten Dosen (5–80 mg). Die absolute Bioverfügbarkeit ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Herzgesunden um ungefähr 13% reduziert (ca. 16% im Vergleich zu ca. 29%). Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption im Gastrointestinaltrakt.

Distribution

Eine Bindung von Lisinopril an andere Plasmaproteine als das ACE wurde nicht festgestellt. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Lisinopril die Blut-Hirn-Schranke in geringem Masse passiert. Humandaten liegen nicht vor.

Metabolismus

Lisinopril wird nicht metabolisiert.

Elimination

Lisinopril wird vollständig und unverändert im Urin ausgeschieden. Nach mehrfachen Dosen berechnet sich die effektive Kumulations-Halbwertszeit auf 12,6 Stunden. Bei Gesunden beträgt die Lisinopril-Clearance rund 50 ml/min. Der Abfall der Serumkonzentrationen weist eine verlängerte Terminalphase auf, welche jedoch nicht zu einer Kumulierung führt. Diese Terminalphase spiegelt die wahrscheinlich gesättigte Bindung an das ACE wider und ist nicht dosisabhängig.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei einer verminderten Nierenfunktion nimmt die Elimination von Lisinopril ab, da es renal ausgeschieden wird. Dies wird jedoch erst dann klinisch relevant, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min abfällt.

Bei einer Kreatininclearance von 30–80 ml/min war die mittlere AUC um nur 13% erhöht, während bei einer Kreatininclearance von 5–30 ml/min die mittlere AUC 4–5mal erhöht war.

Lisinopril kann mittels Dialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Während einer 4-stündigen Hämodialyse sind die Lisinoprilkonzentrationen im Durchschnitt um 50% gesunken, mit einer Dialysen-Clearance zwischen 40 und 55 ml/min.

Leberinsuffizienz

Eine verminderte Leberfunktion bei zirrhotischen Patienten resultierte in einer verminderten Absorption von Lisinopril (ungefähr 30%, bestimmt durch Wiederfindung im Urin). Wegen der erniedrigten Clearance ist jedoch die Exposition um ungefähr 50% erhöht, verglichen mit gesunden Personen.

Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz haben eine grössere Lisinopril-Exposition als Gesunde (im Durchschnitt ist die AUC um 125% erhöht), aber basierend auf der Urin-Wiederfindungsrate von Lisinopril ist die Absorption im Vergleich zu Herzgesunden um ungefähr 13% reduziert (ca. 16% im Vergleich zu ca. 29%).

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde bei 29 Kindern und Jugendlichen 6–16 Jahre mit einer GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² untersucht. Die t_{max} im Steadystate beträgt 6 Stunden, die Bioverfügbarkeit ca. 28%. Diese Werte sind ähnlich denen von Erwachsenen.

Die orale Clearance bei Kindern mit 30 kg KG beträgt 10 l/h und steigt proportional zur Nierenfunktion an.

Ältere Patienten

Ältere Patienten (65 Jahre und älter) haben höhere Blutspiegel und höhere AUC-Werte als jüngere Patienten.

Präklinische Daten

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien (allgemeine Pharmakologie, Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Kanzerogenität) zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen.

Es wurde gezeigt, dass die Klasse der ACE-Hemmer unerwünschte Wirkungen auf die späte fetale Entwicklung hervorrufen kann. Dies kann zu fetalem Tod und congenitalen Fehlbildungen, die vor allem den Schädel betreffen, führen. Es wurde auch über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsverzögerung und offenen Ductus arteriosus berichtet. Diese Entwicklungsanomalien scheinen zum einen Teil auf eine direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und zum anderen Teil auf eine Ischämie (resultierend aus einer mütterlichen Hypotonie, einem erniedrigten Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta sowie einer erniedrigten Zufuhr von Sauerstoff resp. Nährstoffen zum Fetus) zurückzuführen sein.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

«High-Flux»-Dialyse-Filter: siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP.» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Lisinopril Actavis bei Raumtemperatur (15–25 °C) und für Kinder unreachbar aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Teilbarkeit der Tabletten

Die Tabletten mit Bruchrille sind geeignet zur Dosierung der halben Einheit durch Teilen der Tabletten.

Zulassungsnummer

58220 (Swissmedic).

Zulassungsinhaber

Actavis Switzerland AG, 8105 Regensdorf.

Stand der Information

Oktober 2009.