

ANHANG I

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

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Österreich	Acemin	2.5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Österreich	Acemin	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Österreich	Acemin	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Österreich	Acemin	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Österreich	Acemin	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Belgien	NV Astra-Zeneca SA	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC	28/56

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
	Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien					Blisterpackungen	
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/56
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dänemark	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14
Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
	Albertslund Dänemark						
Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dänemark	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98
Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dänemark	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98
Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dänemark	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	
Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finnland	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14
Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finnland	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finnland	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98
Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finnland	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98
Frankreich	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Frankreich	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/100
Frankreich	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Frankreich	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/100
Deutschland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Deutschland	Acerbon Aceday Listen	2.5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Deutschland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Acerbon Aceday	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	30/40/50/100 samples : 20

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
	Deutschland	Listen					hospital : 400
Deutschland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Deutschland	Acerbon Aceday Listen	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Deutschland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Deutschland	Acerbon Aceday Listen	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Griechenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Griechenland	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14/28
Griechenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Griechenland	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14
Griechenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
	Athens Griechenland						
Griechenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Griechenland	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14
Griechenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Griechenland	Zestril	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	
Luxemburg	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/56
Luxemburg	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/56
Niederlande	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Niederlande	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen and Al./PVC/PVDC Blisterpackungen HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Niederlande	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Niederlande	Zestril	10	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen and Al./PVC/PVDC Blisterpackungen HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Niederlande	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Niederlande	Zestril	20	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen and Al./PVC/PVDC Blisterpackungen HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Niederlande	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Niederlande	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Niederlande	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Niederlande	Zestril	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen		
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14/100
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98/100

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98/100
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98/100
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14/28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/56

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	
Spanien	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanien	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	60/500
Spanien	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanien	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/500

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Spanien	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanien	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	
Sverige	Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Sverige	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	14
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Sverige	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98/100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Sverige	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Polypropylene tube	100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Sverige	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98/100

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Sverige	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Polypropylene tube	100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Sverige	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98/100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Sverige	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Polypropylene tube	100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Sverige	Zestril	30 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28/98/100
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28

<u>Mitglieds -staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie - bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs-größen</u>
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	Al./PVC Blisterpackungen	28
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	30	Tabletten	Zum Einnehmen		

ANHANG II

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

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ZESTRIL UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (siehe Anhang I)

Qualitätsaspekte

Es wurden keine signifikanten Qualitätsaspekte festgestellt.

Die pharmazeutischen Angaben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) wurden mit Ausnahme der Abschnitte harmonisiert, die von den Mitgliedstaaten bei der Implementierung der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Abschnitt 6) landesabhängig eingefügt werden müssen.

Wirksamkeitsaspekte

Folgende Unterschiede bestanden zuvor in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der EU-Mitgliedstaaten:

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, einen für alle EU-Mitgliedstaaten geltenden gemeinsamen Ansatz vorzuschlagen und wissenschaftlich zu begründen, da zwischen den Zulassungen auf einzelstaatlicher Ebene im Hinblick auf die Anwendung von Zestril Unterschiede bestanden im Hinblick auf:

- die Behandlung der Hypertonie (arterielle Hypertonie und renovaskuläre Hypertonie) sowie seine Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Thiaziddiuretika;
- die Behandlung der beginnenden diabetischen Nephropathie, die durch Mikroalbuminurie (30–300 mg/24 h) gekennzeichnet ist; diese Indikation war nicht in allen EU-Mitgliedstaaten zugelassen.

Hypertonie

Zahlreiche Veröffentlichungen, auf die in dem Antwortdokument verwiesen wird, und langjährige klinische Erfahrung belegen die uneingeschränkte Indikation.

Akuter Myokardinfarkt (AMI)

Vereinbarte Behandlungsrichtlinien kennzeichnen ACE-Hemmer als bewährte Behandlung bei akutem Myokardinfarkt. Die entscheidenden Lisinopril-spezifischen Daten stammen aus der GISSI-3-Studie, die anhaltenden Nutzen nach einer sechswöchigen Lisinopril-Therapie feststellte, wenn die Verabreichung 24 Stunden nach AMI bei hämodynamisch stabilen Patienten erfolgt. Die Therapieziele sind in dem Abschnitt Pharmakodynamische Eigenschaften der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegeben.

Herzinsuffizienz

Die Behandlung symptomatischer Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern als Klasse gilt als evidenzbasierte Therapie. Einschlägige substanzspezifische Ergebnisdaten für Lisinopril stammen hauptsächlich aus der ATLAS-Studie. Die Ziele der Behandlung symptomatischer Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern sind seither in der medizinischen Standardliteratur gut beschrieben, und die Information über das Ergebnis der ATLAS-Studie ist in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Zestril enthalten.

Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus

Die in Verbindung mit beginnender Nephropathie vorgeschlagenen Indikationen sind im Vergleich zu anderen ACE-Hemmern für Lisinopril spezifisch und werden genau im Einzelnen überprüft:

Die substanzspezifische Dokumentation über den Effekt von Lisinopril auf Nieren- und Retinakomplikationen bei Diabetes mellitus stammt aus zwei Studien: Studie 306 (EUCLID), die an normotensiven IDDM-Patienten (IDDM = insulinabhängiger Diabetes mellitus) durchgeführt wurde, und Studie 298 (BRILLIANT), deren Durchführung mit hypertensiven NIDDM-Patienten (NIDDM = nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus) erfolgte.

Beginnende Nephropathie bei normotensiven IDDM-Patienten (Studie 306)

EUCLID war eine europäische multizentrische randomisierte Studie mit Lisinopril (n = 265) und Placebo (n = 265) bei IDDM-Patienten mit „Normotonie“, die mit dem diastolischen Blutdruck (DBP) 75–90 mmHg und dem systolischen Blutdruck (SBP) ≤ 155 mmHg definiert war. Die Patienten waren im Alter von 20–59 Jahren, hatten bei Einsetzen des IDDM ein Alter < 36 Jahre und brauchten innerhalb von 12 Monaten nach Diagnose eine Insulin-Therapie.

Nach einer 1-monatigen Run-in-Periode mit Placebo wurde Lisinopril 2,5 mg oder Placebo randomisiert und danach Lisinopril 10 mg oder Placebo einmal täglich verabreicht. Wenn zu einem Zeitpunkt nach 3 Monaten der DBP > 75 mmHg war, wurde die Dosis verdoppelt. Die Dauer der Studie betrug 24 Monate. Es war erlaubt, Nifedipin 20 mg zweimal täglich (bd) in offener Verabreichungsweise zu geben, wenn zu einem Zeitpunkt während der Studie zweimal hintereinander innerhalb von 4 Wochen der SBP > 160 mmHg oder der DBP > 95 mmHg war.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Änderungsrate der Urinalbuminexkretionsrate (AER) nach 24 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren GFR (glomeruläre Filtrationsrate), Retinopathie, vaskuläre Risikofaktoren (Lipide und hämostatische Faktoren), glykolysiertes Hämoglobin (HbA_{1c}), BP (Blutdruck), Herzfrequenz und Lebensqualität.

Bei Therapiestart hatten die eingeschlossenen Patienten mit einem mittleren Alter von 34 Jahren und einer mittleren IDDM-Dauer von 14–15 Jahren eine mittlere AER von 8 µg/min. Bei nur 13 % der Patienten mit Placebo und 17 % der Patienten mit Lisinopril wurde Mikroalbuminurie (AER 20–200 µg/min) nachgewiesen, obwohl bei der Berechnung der statistischen Trennschärfe der Studie 40 % angenommen worden waren. Bei den Lisinopril- bzw. Placebogruppen betrug der mittlere SBP 122 ± 11 bzw. 123 ± 11 mmHg und der mittlere DBP 80 ± 5 bzw. 80 ± 4 mmHg.

Primäre Wirksamkeitsergebnisse

Nach 24 Monaten Therapie und nach Adjustierung für die AER bei Therapiestart und das Prüfzentrum entsprechend den im Prüfplan getroffenen Festlegungen (Tabelle 1) erzeugte Lisinopril eine mittlere AER, die im Vergleich zu der Placebo-Gruppe (p = 0,03) um 2,2 µg/min niedriger war. Bei Adjustierung für BP wurde der Unterschied auf 17,3 % (p = 0,05) reduziert.

Tabelle 1 AER im Urin bei Therapiestart und am Ende einer 24-monatigen Behandlung

Behandlung	Therapiestart			24 Monate		
	n	Geometrisches Mittel	25., 75. Perzentil	n	Geometrisches Mittel	25., 75. Perzentil
Lisinopril	262	8,0	4,4; 14,8	230	7,4	4,4; 10,7
Placebo	263	8,0	4,7; 14,0	226	9,5	4,5; 15,2

Des Weiteren wurden die Wirkungen von Lisinopril und Placebo bei Patienten verglichen, bei denen zu Therapiebeginn Normoalbuminurie (AER < 20 µg/min) oder Mikroalbuminurie (AER 20–200 µg/min) bestand (Tabelle 2). Im Hinblick auf den relativen prozentualen Unterschied der AER wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt, obwohl eine Tendenz zugunsten von Lisinopril bestand.

Tabelle 2 Gruppenunterschied im Hinblick auf die AER-Verringerung nach 24 Monaten (Lisinopril – Placebo) und im Hinblick auf den relativen prozentualen Unterschied der AER (dies ist der Prozentsatz, um den die AER unter Lisinopril im Vergleich zur Placebo-Gruppe niedriger ist) bei Patienten mit Normoalbuminurie oder Mikroalbuminurie bei Therapiestart

Bei Therapiestart	Gruppenunterschied im Hinblick auf AER-Verringerung			
	µg /min	%	95 % CI	p =
Normoalbuminuric	1,0	12,7	–2,9; 26	0,1
Mikroalbuminuric*	34,2	49,7	–14,5; 77,9	0,1

* n = 39 in der Lisinopril-Gruppe und n = 34 in der Placebo-Gruppe.

Die Analyse des Behandlungseffektes erfolgte ebenfalls nach der AER bei Therapiestart an Hand von vier Kategorien: <5, 5–< 10, 10–< 20 und 20–200 µg/min. Bei keiner dieser Kategorien wurde ein statistischer Unterschied erreicht.

Darüber hinaus wurde eine gesonderte (nicht prädefinierte) Analyse nach Adjustierung für die AER bei Therapiestart und das Prüfzentrum durchgeführt. In diese Analyse wurden nur Patienten einbezogen, die zu dem letzten Arztbesuch erschienen. Diese Analyse zeigte, dass der Behandlungsgruppenunterschied 0,23 µg/min bei Patienten mit Normoalbuminurie (p = 0,6) und 38,5 µg/min bei Patienten mit Mikroalbuminurie (p < 0,001) betrug.

Die Albuminuriestatusänderungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Änderungen der AER und anderer Faktoren: Nach 24 Monaten war der relative prozentuale Unterschied der AER nur bei den Untergruppen der Patienten mit mangelhafter Blutzuckerkontrolle ($HbA_{1c} > 7\%$), bei Frauen sowie bei Patienten mit einem DBP < 80 mmHg bei Therapiestart signifikant.

Sekundäre Endpunkte

GFR: Etwa 10 % der GFR-Messungen wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die Werte unter 30 ml/min/1,73 m² lagen, was als inkonsistent mit anderen Beurteilungen der Nierenfunktion betrachtet und auf Probleme bei der Blutprobenahme zurückgeführt wurde. Nach 24 Monaten stieg die GFR von dem Wert bei Therapiestart unter Lisinopril (4,7 ml/min/1,73 m²) und Placebo (4,6 ml/min/1,73 m²) in gleicher Weise an.

BP im Sitzen: Die Behandlungsunterschiede waren sowohl hinsichtlich der mittleren Reduzierung des SBP als auch des DBP signifikant (8,2 bzw. 6,7 in der Lisinopril-Gruppe gegenüber 4,5 [p < 0,0004] bzw. 4,7 [p < 0,006] mmHg in der Placebo-Gruppe). Dieser Unterschied könnte durch die bei DBP < 75 mmHg über Verdopplung der Lisinopril- oder Placebo-Dosis angestrebte BP-Reduzierung verursacht worden sein, während Nifedipin nur erlaubt war, wenn in beiden Gruppen der SBP > 160 oder der DBP > 95 mmHg war.

Retinopathie

Bei Therapiestart und 24 Monate danach machte ein geschulter Fotograf Retina-Aufnahmen von zwei 45° großen Feldern jedes Auges. Die Einstufung der Dias dieser Aufnahmen erfolgte durch einen Experten in dem Retinaeinstufungszentrum ohne Kenntnis der jeweilig zugeordneten Therapie.

Die Einstufung der Patienten erfolgte an Hand des am schwersten betroffenen Auges in 1 von 6 Retinopathie-Stufen:

- Stufe 0 – keine Retinopathie
- Stufe 1 – minimale nicht-proliferative Retinopathie
- Stufe 2 – mittelschwere nicht-proliferative Retinopathie
- Stufe 3 – schwere nicht-proliferative Retinopathie

- Stufe 4 – fotokoagulierte Retinopathie
- Stufe 5 – proliferative Retinopathie

Der Hauptparameter des Ergebnisses war die Progression der Retinopathie um mindestens 1 Stufe. Patienten, bei denen keine Progression erfolgen konnte (Stufen 4 und 5), wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Progression um mindestens 2 Stufen wurde ebenfalls untersucht, und Patienten mit den Stufen 3, 4 oder 5 bei Therapiestart wurden in diesem Fall ausgeschlossen.

Die Inzidenz neuer Retinopathie wurde bei den Patienten untersucht, die bei Therapiestart keine Retinopathie hatten. Die Progression zu proliferativer Retinopathie oder Fotokoagulation (Stufen 4 oder 5) wurde bei den Patienten untersucht, die bei Therapiestart keine oder nicht-proliferative Retinopathie aufwiesen.

Odds Ratios wurden berechnet, und Adjustierung für das Prüfzentrum wurde in den Prüfplan aufgenommen. Die Adjustierungen erfolgten mit Hilfe logistischer Regression.

Die Prävalenz der Retinopathie bei Therapiestart betrug 59 % (103/175) in der Lisinopril-Gruppe und 65 % (117/179) in der Placebo-Gruppe ($p = 0,2$).

Es bestanden signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Lisinopril im Hinblick auf Progression und Regression (Tabelle 3). Nach Adjustierung für Prüfzentrum und/oder Blutzuckerkontrolle war jedoch die einzige verbleibende statistische Signifikanz der Unterschied in der Progression zu den Stufen 4 oder 5.

Tabelle 3 Progression oder Regression von Retinopathie nach 24 Monaten

	Lisinopril (%)	Placebo (%)	Odds Ratio (95 % CI)	p-Wert
Progression um mindestens 1 Stufe	21/159 (13)	39/166 (23)	0,50 (0,28; 0,89)	0,02 ¹
Progression um mindestens 2 Stufen	3/157 (2)	11/166 (7)	0,27 (0,07; 1,00)	0,05 ²
Progression zu den Stufen 4 oder 5	2/159 (1)	11/166 (7)	0,18 (0,04; 0,82)	0,03
Inzidenz neuer Retinopathie	13/72 (18)	15/62 (24)	0,69 (0,30; 1,59)	0,4
Regression um mindestens 1 Stufe	33/103 (32)	28/117 (24)	1,48 (0,82; 2,68)	0,2

Nach Adjustierung für Prüfzentrum sowie für Prüfzentrum plus Blutzuckerkontrolle änderte sich die Odds Ratio auf 0,5 (0,28; 0,92; $p = 0,03$) bzw. 0,55 ($p = 0,06$).

1. Adjustierung für HbA_{1c} bei Therapiestart führte zu einer Abschwächung der Odds Ratio auf 0,30 ($p = 0,07$).

Während der Studie war der systolische BP in der Lisinopril-Gruppe 3 mmHg niedriger als in der Placebo-Gruppe. Nach Adjustierung für diesen Unterschied des SBP wurde die Odds Ratio für Progression zu den Stufen 4 oder 5 auf 0,57 abgeschwächt und damit insignifikant ($p = 0,09$).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Studie 306 (EUCLID) schlecht geeignet war, Dokumentation für den Nachweis des beantragten Anspruchs im Hinblick auf beginnende Nephropathie zu liefern. Nur eine Minderheit der eingeschlossenen Patienten gehörte zu der angegebenen Zielpopulation normotensiver IDDM-Patienten mit Mikroalbuminurie, und für diese Gruppe konnte in den prädefinierten Analysen keine statistisch signifikante Wirksamkeit von Lisinopril gegenüber Placebo nachgewiesen werden.

Neben dem Effekt für Blutdrucksenkung und Blutzuckerkontrolle wurden keine signifikanten Nutzwirkungen des Lisinoprils auf Retinopathie bei IDDM-Patienten nachgewiesen.

Beginnende Nephropathie bei hypertensiven NIDDM-Patienten (Studie 298)

Studie 298 (BRILLIANT) war eine randomisierte Parallelgruppenstudie von Lisinopril (n = 168) im Vergleich zu Nifedipin (n = 167) bei AER- und BP-Kontrolle in 59 europäischen Prüfzentren. Für den Studieneinschluss sollten die Patienten männlich und 18–75 Jahre alt oder weiblich, postmenopausal/nicht fruchtbar und 40–75 Jahre alt sein, Typ-2-Diabetes seit mindestens 3 Monaten nach Diagnosestellung haben, unter oral verabreichten Hypoglykämika und/oder Diätberatung klinisch stabil sein und an einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb eines 6-monatigen Screeningzeitraums vor Eintritt in die Run-in-Periode beginnende Nephropathie (AER 20–300 µg/min) haben, die vor der Randomisierung gesichert wurde. Darüber hinaus sollte der DBP im Sitzen während der Run-in-Periode 90–110 mmHg betragen und die antihypertensive Behandlung mindestens 2–4 Wochen vor Beginn der Run-in-Periode abgesetzt worden sein.

Es erfolgte die orale Gabe von Lisinopril 10 mg zweimal täglich oder Nifedipin SR 20 mg zweimal täglich. Die Dosis war zu verdoppeln, wenn der DBP bei einem Besuch nach der Randomisierung über 90 mmHg lag, und wieder zu reduzieren, wenn der Prüfarzt dies zu einem späteren Zeitpunkt für angebracht hielt. Eine zusätzliche Medikation, Frusemid, konnte verabreicht werden, wenn der DBP trotz einer höheren Therapiedosis über 90 mmHg lag. Patienten, deren DBP im Sitzen zu einem Zeitpunkt ≥ 120 mmHg betrug, wurden aus der Studie herausgenommen.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Änderung der Urinalbuminexkretion (AER) und des BP von dem Zeitpunkt des Therapiestarts bis zu 12 Monaten danach. Sekundäre Endpunkte waren HbA_{1c}, Kreatinin-Clearance, Lipide und hämostatische Faktoren.

Primäre Wirksamkeitsergebnisse

Es wurde nachgewiesen, dass die mit Lisinopril behandelten Patienten sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten eine um 20 µg/min stärkere Reduzierung des Medians der AER im Vergleich zu den mit Nifedipin SR behandelten Patienten aufwiesen (Tabelle 4). Bei der Kreatinin-Clearance wurde jedoch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 5).

Tabelle 4 AER (µg/min) der Behandlungsgruppen

	Lisinopril	Nifedipin SR	Behandlungsunterschied (Lisinopril–Nifedipin)*
Anfangswert bei Therapiestart	n = 156; Mittelwert = 91,4 Median = 65,5; Bereich = 20–297	n = 158; Mittelwert = 86,6; Median = 63,0; Bereich = 20–289	
Nach 12 Monaten	n = 123; Mittelwert = 73,6; Median = 39,0; Bereich = 2–510	n = 123; Mittelwert = 100,0; Median = 58,0; Bereich = 9–1192	
Änderung vom Therapiestart bis 6 Monate danach	n = 134; Median = –24,5	n = 130; Median = –8,0	–20 (Median); 95 % CI: –30; –10 p = 0,0002
Änderung vom Therapiestart bis 12 Monate danach	n = 123; Median = –17,0	n = 123; Median = –2,0	–20 (Median); 95 % CI: –32; –9 p = 0,0006

* Der Behandlungsunterschied betraf nicht Median/Lisinopril – Median/Nifedipin.

Tabelle 5 Kreatinin-Clearance (Mittelwert und SD)

	Lisinopril	Nifedipin
Anfangswert bei Therapiestart	102; 46	99; 40
Nach 6 Monaten	105; 50	108; 46
Nach 12 Monaten	105; 54	105; 60

Die Analyse des BP im Sitzen zeigte zwischen den Behandlungsgruppen nach 12 Monaten numerische, wenngleich statistisch nicht signifikante Unterschiede bei der Reduzierung des SBP und DBP (13 bzw. 9,5 mmHg in der Lisinopril-Gruppe und 11 (p = 0,27) bzw. 10 mmHg (p = 0,49) in der Nifedipin SR-Gruppe).

Die höchste erlaubte Dosis wurde bei 48 % der mit Lisinopril behandelten Patienten (20 mg einmal täglich) und bei 46 % der mit Nifedipin SR behandelten Patienten (40 mg zweimal täglich) (p = 0,6) angewendet. Gegenüber den mit Nifedipin SR behandelten Patienten (17 %; p = 0,055) erhielt jedoch ein größerer Teil der mit Lisinopril behandelten Patienten zusätzlich Frusemid (27 %).

HbA_{1c} stieg in beiden Behandlungsgruppen von dem Therapiestart bis zu 12 Monaten danach leicht an (7,5 bis 7,8 in der Lisinopril-Gruppe und 7,6 bis 7,8 in der Nifedipin-SR-Gruppe, p = 0,27).

Weitere Daten, die zum Nachweis der Indikation benutzt wurden, können wie folgt zusammengefasst werden:

Normotensive Patienten mit IDDM

Bei dieser Population wurde eine Reihe von Studien mit verschiedenen ACE-Hemmern durchgeführt. Sie zeigen eine reduzierte AER und eine reduzierte Progression zur Makroalbuminurie. Soweit bekannt ist, gibt es keine weiteren Studien mit ACE-Hemmern, die speziell Retinopathie untersuchen.

Hypertensive Patienten mit NIDDM

Der Expertenbericht verweist auf die Studien Mikro-HOPE (Ramipril) und RENAAL (Losartan), die klinische Ergebnisdaten lieferten. Die Studien IDNT und IRMA-2 (Irbesartan) konnten ebenfalls berücksichtigt werden.

Es wird anerkannt, dass ACE-Hemmer eine gesicherte First-line-Therapie bei Patienten mit IDDM und einem Hypertoniegrad sind. Die Definition „Normotonie“ ist bei dieser Population möglicherweise schwer bestimmbar. Generisch reduzieren ACE-Hemmer Mikroalbuminurie bei IDDM bis zu einem Punkt, der sich nicht vollständig durch die Blutdruckreduzierung erklären lässt. Die Dokumentation aus EUCLID wird jedoch für zu unzureichend erachtet, um eine für Zestril spezifische Indikation zu rechtfertigen: Insgesamt war die Reduzierung der AER gegenüber Placebo bei dieser Studie marginal signifikant, wenn eine Adjustierung für BP (Blutdruck) erfolgte. Des Weiteren konnte keine Wirksamkeit in der bei Therapiestart durch Mikroalbuminurie gekennzeichneten Zielpopulation nachgewiesen werden, die in der Studie nur unzureichend repräsentiert war. Die Wirkungen auf die Retinopathie waren bei der Studienpopulation nach Adjustierung für BP und Blutzuckerkontrolle nicht überzeugend und werden auch durch Fremddaten nicht weiter belegt.

Bei hypertensiven Patienten mit NIDDM und (beginnender) Nephropathie liegen fundierte Fremdnachweise für den Nutzen der RAAS-Modulation vor. Die Studie BRILLIANT war aufgrund ihrer kurzen Dauer unzulänglich und insofern auch nicht in der Lage, Effekte auf die GFR nachzuweisen.

Nach Einschätzung der von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und den derzeit in den EU-Mitgliedstaaten allgemein üblichen klinischen Praktiken bei der Anwendung von Zestril wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für den Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete betrachtet:

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung der Hypertonie.

Herzinsuffizienz

Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz.

Akuter Myokardinfarkt

Kurzfristige (6-wöchige) Behandlung hämodynamisch stabiler Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Myokardinfarkt.

Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus

Behandlung der Nierenkrankheit bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1).

Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, die innerhalb der Mitgliedstaaten bestehenden unterschiedlichen Angaben wissenschaftlich zu belegen und dabei gleichzeitig insbesondere im Hinblick auf den therapeutischen täglichen Dosisbereich die Begründung für einen beantragten gemeinsamen Text vorzulegen.

Nach einer Bewertung der von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation sowie einer Einschätzung der derzeit in den EU-Mitgliedstaaten allgemein üblichen klinischen Praktiken bei der Anwendung von Zestril wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für den Abschnitt 4.2 Dosierung betrachtet:

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zestril sollte in einer einmaligen täglichen Dosis oral verabreicht werden. Wie bei allen anderen Medikationen, die einmal täglich verabreicht werden, sollte Zestril immer etwa zu derselben Tageszeit eingenommen werden. Die Absorption von Zestril-Tabletten wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Die Dosis sollte nach dem Patientenprofil und der Blutdruckreaktion individuell festgelegt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hypertonie

Zestril kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Klassen antihypertensiver Arzneimittel angewendet werden.

Anfangsdosis

Bei Patienten mit Hypertonie beträgt die übliche empfohlene Anfangsdosis 10 mg. Bei Patienten mit einem stark aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (insbesondere renovaskuläre Hypertonie, Salz- und/oder Volumenverlust, kardiale Dekompensation oder schwere Hypertonie) kann es nach der Anfangsdosis zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von 2,5–5 mg empfohlen, und die Einleitung der Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Bei Vorhandensein von Niereninsuffizienz ist eine niedrigere Anfangsdosis erforderlich (siehe Tabelle 1 unten).

Erhaltungsdosis

Die übliche wirksame Erhaltungsdosis beträgt 20 mg, die als tägliche Einmaldosis verabreicht wird. Im Allgemeinen kann die Dosis weiter gesteigert werden, wenn der gewünschte therapeutische Effekt

in einem Zeitraum von 2 bis 4 Wochen auf einer bestimmten Dosisstufe nicht erreicht werden kann. Die in langfristigen kontrollierten klinischen Studien verwendete Maximaldosis betrug 80 mg/Tag.

Diuretika-behandelte Patienten

Nach Einleitung der Therapie mit Zestril kann es zu symptomatischer Hypotonie kommen. Dies ist bei Patienten wahrscheinlicher, die gerade mit Diuretika behandelt werden. Deshalb wird empfohlen, hier Vorsicht walten zu lassen, da diese Patienten an Volumen- und/oder Salzverlust leiden können. Das Diuretikum sollte möglichst 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Zestril abgesetzt werden. Bei hypertensiven Patienten, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Zestril mit einer Dosis von 5 mg eingeleitet werden. Nierenfunktion und Kaliumgehalt im Serum sollten überwacht werden. Die nachfolgende Dosis Zestril sollte nach der Reaktion des Blutdruckes angepasst werden. Die Diuretikatherapie kann bei Bedarf wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Die Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte nach der Kreatinin-Clearance geregelt werden, wie dies in der nachstehenden Tabelle 1 angegeben ist.

Tabelle 1 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Anfangsdosis (mg/Tag)
Weniger als 10 ml/min (einschließlich Patienten mit Dialyse)	2,5 mg*
10–30 ml/min	2,5–5 mg
31–80 ml/min	5–10 mg

* Die Dosierung und/oder Häufigkeit der Verabreichung sollten nach der Reaktion des Blutdruckes angepasst werden.

Die Dosierung kann aufwärts titriert werden, bis der Blutdruck unter Kontrolle ist oder bis zu maximal 40 mg täglich.

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sollte Zestril als adjunktive Therapie zu Diuretika und gegebenenfalls zu Digitalis oder Betablockern verabreicht werden. Die Einleitung von Zestril kann mit einer Anfangsdosis von 2,5 mg einmal täglich erfolgen. Diese Dosis sollte unter ärztlicher Überwachung verabreicht werden, um den Initialeffekt auf den Blutdruck zu bestimmen. Die Zestril-Dosis sollte gesteigert werden:

- in Schritten von nicht mehr als 10 mg
- in Zeitabständen von nicht weniger als 2 Wochen
- auf die höchste von dem Patienten vertragene Dosis bis zu einer Maximaldosis von 35 mg einmal täglich.

Die Dosisanpassung sollte auf der klinischen Reaktion der einzelnen Patienten basieren.

Bei Patienten mit hohem Risiko für symptomatische Hypotonie, z. B. Patienten mit Salzverlust mit oder ohne Hyponatriämie, Patienten mit Hypovolämie oder Patienten, die eine starke diuretische Therapie erhalten haben, sollten diese Zustände möglichst vor der Therapie mit Zestril korrigiert werden. Nierenfunktion und Kaliumgehalt des Serums sollten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Akuter Myokardinfarkt

Die Patienten sollten gegebenenfalls die empfohlenen Standardtherapien erhalten, wie Thrombolytika, Aspirin und Betablocker. Intravenöses oder transdermales Glyzeryltrinitrat kann zusammen mit Zestril verabreicht werden.

Anfangsdosis (die ersten 3 Tage nach Infarkt)

Die Therapie mit Zestril kann innerhalb von 24 Stunden nach dem Einsetzen von Symptomen eingeleitet werden. Die Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn der systolische Blutdruck niedriger als 100 mmHg ist. Die erste Dosis Zestril beträgt 5 mg und wird oral verabreicht. Danach werden 5 mg nach 24 Stunden, 10 mg nach 48 Stunden und dann 10 mg einmal täglich verabreicht. Patienten mit einem niedrigen systolischen Blutdruck (120 mmHg oder niedriger) bei Einleitung der Behandlung oder während der ersten 3 Tage nach Infarkt sollten eine niedrigere Dosis erhalten – 2,5 mg oral (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte die Anfangsdosis von Zestril nach der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Wenn Hypotonie auftritt (systolischer Blutdruck von 100 mmHg oder darunter), kann eine tägliche Erhaltungsdosis von 5 mg mit zeitweiligen Reduzierungen auf 2,5 mg (bei Bedarf) verabreicht werden. Wenn es zu längerer Hypotonie kommt (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg für mehr als 1 Stunde), sollte Zestril abgesetzt werden.

Die Behandlung sollte 6 Wochen fortgesetzt werden, und dann sollte eine erneute Beurteilung des Patienten erfolgen. Patienten, bei denen sich Symptome der Herzinsuffizienz entwickeln, sollten mit Zestril fortfahren (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus

Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie beträgt die Dosis 10 mg Zestril einmal täglich, die bei Bedarf auf 20 mg einmal täglich gesteigert werden kann, um einen diastolischen Blutdruck im Sitzen unter 90 mmHg zu erreichen.

Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte die Anfangsdosis von Zestril nach der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Anwendung bei Kindern

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern wurde nicht vollständig ermittelt. Deshalb wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Anwendung bei älteren Personen

In klinischen Studien wurde keine altersbedingte Änderung des Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofils des Arzneimittels festgestellt. Wenn jedoch das fortgeschrittene Alter mit einer Verminderung der Nierenfunktion einhergeht, sollten die in Tabelle 1 angegebenen Richtlinien für die Festlegung der Anfangsdosis von Zestril befolgt werden. Danach sollte die Dosierung auf der Grundlage der Reaktion des Blutdrucks angepasst werden.

Anwendung bei Patienten mit Nierentransplantat

Es liegen keine Erfahrungen über die Verabreichung von Zestril bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation vor. Deshalb wird die Behandlung mit Zestril nicht empfohlen.

Sicherheitsaspekte**Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, einen für alle EU-Mitgliedstaaten geltenden gemeinsamen Ansatz vorzuschlagen und wissenschaftlich zu begründen, da die Meinung bestand, dass der Text für die Gegenanzeigen zwischen den einzelnen Mitgliedstaaten insbesondere im Hinblick auf die nachstehenden Punkte erheblich voneinander abweicht:

- Bilaterale Nierenarterienstenose oder unilaterale Nierenarterienstenose bei Patienten mit nur einer Niere.
- Nach Nierentransplantation.
- Systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg vor Einleitung der Behandlung mit Lisinopril.
- Häodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie.
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Gleichzeitige Anwendung von Lisinopril und Poly(acrylnitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-High-Flux-Membranen (z. B. AN 69) für Notfalldialyse.
- Kardiogener Schock.
- Schwere Niereninsuffizienz.
- Dialyse.
- Häodynamisch instabile Patienten nach akutem Myokardinfarkt.

Nach Beurteilung der von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und der derzeit in den EU-Mitgliedstaaten allgemein üblichen klinischen Praktiken bei der Anwendung von Zestril wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für den Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen betrachtet. Der in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genehmigte Text weicht von den derzeit genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels nicht so stark ab, dass dies zu signifikanten Änderungen der klinischen Praktiken führen würde:

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Zestril oder einem der Bestandteile oder einem der anderen Angiotensin-konvertierenden Enzym (ACE)-Hemmer.
- Angioödem in der Vorgeschichte, die durch frühere ACE-Hemmer-Therapie verursacht wurden.
- Hereditäre oder idiopathische Angioödem.
- Zweites oder drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Beurteilung der von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und der derzeit in den EU-Mitgliedstaaten allgemein üblichen klinischen Praktiken bei der Anwendung von Zestril wurde der geeignetste harmonisierte Text für den Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung genehmigt (siehe Anhang III). Der Text in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels weicht von den derzeit genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels nicht so stark ab, dass dies zu signifikanten Änderungen der klinischen Praktiken führen würde.

Alle anderen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden infolge des Verfahrens harmonisiert (Ausnahmen siehe unter „Administrative Aspekte“).

Administrative Aspekte

Andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die nicht harmonisiert wurden und bei der Implementierung der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von den Mitgliedstaaten landesabhängig eingefügt werden müssen, sind: Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Nummer der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Datum der Erstzulassung/Zulassungsverlängerung, Datum der Textüberarbeitung.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Ausgehend von der von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Dokumentation und der innerhalb des Ausschusses geführten wissenschaftlichen Diskussion vertrat der CPMP die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zestril für die Anwendung bei Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie und bei psychotischen Störungen im Verlauf der Parkinson-Krankheit nach Versagen der Standardbehandlung günstig ist.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels.
- Die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen beantragte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses beurteilt.

hat der CPMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Anhang III des Gutachtens enthalten ist, empfohlen. Die zu Beginn des Verfahrens festgestellten Divergenzen wurden beseitigt.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 30 für Arzneimittel die Lisinopril-haltigen arneimitteln enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

<Acerbon>, <Aceday>, <Listen>, <Acemin> 2.5 mg, tabletten.
<Acerbon>, <Aceday>, <Listen>, <Acemin> 5 mg, tabletten.
<Acerbon>, <Aceday>, <Listen>, <Acemin> 10 mg tabletten.
<Acerbon>, <Aceday>, <Listen>, <Acemin> 20 mg tabletten.
<Acerbon>, <Aceday>, <Listen>, <Acemin> 30 mg tabletten.
<Acerbon>, <Aceday>, <Listen>, <Acemin> 40 mg tabletten.

[lokale Angaben]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 2,5 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat).
1 Tablette enthält 5 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat).
1 Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat).
1 Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat).
1 Tablette enthält 30 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat).
1 Tablette enthält 40 mg Lisinopril (als Lisinopril-Dihydrat).

Hilfsstoffe siehe unter 6.1

[lokale Angaben]

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

2.5 mg Tabletten, weiss, rund und bikonvex. Der Durchmesser ist 6 mm.
5 mg Tabletten, pinkfarbig, rund und bikonvex. Der Durchmesser ist 6 mm.
10 mg Tabletten, pinkfarbig, rund und bikonvex. Der Durchmesser ist 8 mm.
20 mg Tabletten, pinkfarbig, rund und bikonvex. Der Durchmesser ist 8 mm.
30 mg Tabletten, pinkfarbig, rund und bikonvex. Der Durchmesser ist 9 mm.
40 mg Tabletten, gelb, rund und bikonvex. Der Durchmesser ist 9 mm.

Alle Tabletten sind auf einer Seite mit der Tablettenstärke gekennzeichnet.

[lokale Angaben]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung einer Hypertonie

Herzinsuffizienz

Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz

Akuter Herzinfarkt

Kurzzeitige Behandlung (6 Wochen) von hämodynamisch stabilen Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt

Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus

Behandlung von Nierenerkrankungen bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Acerbon sollte einmal täglich oral eingenommen werden. Wie alle Arzneimittel, die einmal täglich eingenommen werden, sollte Acerbon jeden Tag etwa um die gleiche Zeit eingenommen werden. Die Resorption von Acerbon 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).

Bluthochdruck

Acerbon kann als Monotherapie oder in Kombination mit Antihypertensiva aus anderen Klassen eingenommen werden.

Initialdosis

Bei Patienten mit Hypertonie beträgt die empfohlene Initialdosis 10 mg. Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron System (insbesondere bei Patienten mit renovaskulärem Bluthochdruck, Salz- und/oder Volumenmangel, Herzdekompensation oder hochgradigem Bluthochdruck) kann es nach Einnahme der Initialdosis zu einem starken Blutdruckabfall kommen. Bei diesen Patienten wird eine Initialdosis von 2,5 – 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 Zeitraum 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 Acerbon kann es zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Dies ist am wahrscheinlichsten 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 2-3 Tage vor Beginn der Therapie mit Acerbon beendet werden. Bei Patienten mit Bluthochdruck, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Acerbon mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden. Die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel sollten überwacht werden. Die nachfolgende Dosierung von Acerbon sollte je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Falls nötig, kann die Diuretikatherapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 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*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

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

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

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sollte Acerbon als Begleittherapie zu Diuretika und gegebenenfalls zu Digitalis oder Betablockern eingesetzt werden. Die Therapie mit Acerbon kann mit einer Initialdosis von 2,5 mg einmal täglich begonnen werden, die unter ärztlicher Überwachung eingenommen werden sollte, um die Anfangswirkung auf den Blutdruck zu beobachten. Eine Erhöhung der Dosis von Acerbon sollte folgendermaßen vorgenommen werden:

in kleinen Schritten von maximal 10 mg,
das zeitliche Intervall zwischen den Dosiserhöhungen sollte mindestens 2 Wochen betragen.
bis zum Erreichen der maximalen vom jeweiligen Patienten tolerierten Dosis, jedoch höchstens bis zu einer Maximaldosis von 35 mg einmal täglich.

Die Dosis sollte je nach Ansprechen des einzelnen Patienten auf die Behandlung angepasst werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Hypotonie, z. B. Patienten mit Salz- und Wasser- oder Volumenmangel (mit oder ohne Hyponatriämie), Patienten mit Hypovolämie oder Patienten, die mit starken Diuretika behandelt worden sind, sollten diese Störungen möglichst vor einer Therapie mit Acerbon behoben werden. Die Nierenfunktion und die Serumkaliumkonzentration sollten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Akuter Herzinfarkt

Die Patienten sollten je nach Bedarf die empfohlene Standardtherapie erhalten, wie z. B. Thrombolytika, Aspirin und Betablocker. Glyceroltrinitrat kann intravenös oder transdermal zusammen mit Acerbon verabreicht werden.

Initialdosis (während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt)

Die Behandlung mit Acerbon kann innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome begonnen werden. Eine Behandlung sollte nicht eingeleitet werden, wenn der systolische Blutdruck niedriger als 100 mmHg ist. Die erste Dosis Acerbon beträgt 5 mg oral, gefolgt von 5 mg nach 24 Stunden, 10 mg nach 48 Stunden und dann 10 mg einmal täglich. Patienten mit niedrigem systolischem Blutdruck bei Beginn der Behandlung (120 mmHg oder weniger) oder während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt sollten eine niedrigere Dosis erhalten (2,5 mg oral) (siehe Abschnitt 4.4).

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte die Initialdosis Acerbon an die Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Bei Vorliegen einer Hypotonie (systolischer Blutdruck = 100 mmHg) kann die tägliche Erhaltungsdosis auf 5 mg reduziert werden. Falls notwendig, kann die Dosis weiter auf 2,5 mg reduziert werden. Bei anhaltender Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg über mehr als 1 Stunde) sollte Acerbon abgesetzt werden.

Die Behandlung sollte 6 Wochen lang fortgesetzt werden. Anschließend sollte der Patient erneut untersucht werden. Bei Patienten, die Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln, sollte die Behandlung mit Acerbon fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenkomplikationen beim Diabetes mellitus

Bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie beträgt die Dosierung 10 mg Acerbon einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 20 mg einmal täglich erhöht werden, um einen diastolischen Blutdruck im Sitzen von unter 90 mmHg zu erreichen.

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

Anwendung bei Kindern

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern ist nicht vollständig erwiesen. Daher wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

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 Acerbon 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 Acerbon bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor. Daher wird bei diesen Patienten eine Behandlung mit Acerbon nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen der Hilfsstoffe oder einen anderen Angiotensin-converting-Enzym(ACE)-Hemmer,
- angioneurotisches Ödem im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern,
- angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem,
- zweites oder drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 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 Acerbon erhalten, ist größer, wenn das Blutvolumen verringert worden ist (z. B. durch Diuretikatherapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen), oder die Patienten unter schwerer reninabhängiger Hypertonie leiden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz - mit oder ohne begleitender Niereninsuffizienz - wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt eher bei Patienten mit höheren Schweregraden der Herzinsuffizienz auf, was durch Verwendung von hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder beeinträchtigter Nierenfunktion reflektiert sein kann. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie sollte der

Therapiebeginn und die 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 Acerbon 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 Acerbon notwendig werden.

Hypotonie beim akuten Herzinfarkt

Eine Behandlung mit Acerbon 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 mmHg oder weniger, oder um Patienten mit kardiogenem Schock. Während der ersten 3 Tage nach dem Infarkt sollte die Dosis reduziert werden, wenn der systolische Blutdruck = 120 mmHg beträgt. Die Erhaltungsdosen sollten auf 5 mg oder vorübergehend auf 2,5 mg reduziert werden, wenn der systolische Blutdruck = 100 mmHg beträgt. Bei anhaltender Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg länger als 1 Stunde) sollte Acerbon abgesetzt werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

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

Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne eine offensichtlich vorbestehende Nierenerkrankung ist es, insbesondere wenn Acerbon gemeinsam mit einem Diuretikum verabreicht wurde, zu erhöhten Harnstoff- 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 Acerbon erforderlich.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen/angioneurotische Ödeme

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

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

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

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

Anaphylaktische Reaktionen bei Dialysepatienten

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer LDL-Lipoprotein-Apherese

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

Desensibilisierung

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

Leberinsuffizienz

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

bekannt. Patienten, die Acerbon erhalten und bei denen es zu Gelbsucht oder einer erheblichen Erhöhung der Leberenzymwerte kommt, sollten Acerbon 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. Acerbon sollte mit ausgesprochener Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen einer oder mehrere der nachfolgenden Faktoren zutreffen: Zu diesen Faktoren zählen Patienten mit Gefäßkollagenosen, Patienten unter Immunsuppressionstherapie oder Patienten die mit Allopurinol oder Procainamid behandelt werden. Dies gilt insbesondere, wenn eine Nierenfunktionsstörung vorbesteht. Bei einigen dieser Patienten kam es zu schweren Infektionen, die in einigen wenigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Acerbon bei solchen Patienten angewendet wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes. Die Patienten sollten angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

Ethnische Zugehörigkeit

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

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

Husten

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

Operationen / Anästhesie

Acerbon 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 Acerbon, behandelt wurden. Bei folgenden Patienten besteht ein Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie: Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, von Kaliumzusatzstoffen oder von kaliumhaltigen Salzen, oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels verbunden sind (z. B. Heparin). 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

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Lisinopril sollte während des erstens Schwangerschaftstrimesters nicht verabreicht werden. Zestril ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Lisinopril sobald wie möglich abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Während der Stillzeit wird die Anwendung von Lisinopril nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika

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

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

Kaliumzusatzstoffe, kaliumsparende Diuretika oder kaliumhaltige Salze

Obwohl die Serumkaliumspiegel in den klinischen Studien üblicherweise innerhalb normaler Grenzwerte lagen, trat bei einigen Patienten eine Hyperkaliämie auf. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und die gleichzeitige Anwendung kaliumsparender Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), von Kaliumzusatzstoffen oder von kaliumhaltigen Salzen. Die Anwendung kaliumsparender Diuretika, von Kaliumzusatzstoffen, oder von kaliumhaltigen Salzen kann zu einem erheblichen Anstieg der Serumkaliumwerte führen, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion.

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

Lithium

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium 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 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 = 3g/Tag

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

Andere blutdrucksenkende Mittel

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

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

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betablocker, Nitrate

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Acerbon sollte im ersten Trimenon einer Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft geplant oder bestätigt ist, sollte sobald wie möglich auf eine andere Therapie umgestellt werden. Es wurden keine kontrollierten Studien mit ACE-Hemmern beim Menschen während der Schwangerschaft durchgeführt. In einer begrenzten Anzahl von Fällen, bei denen es während der ersten drei Monate zu einer Exposition gekommen ist, sind keine Missbildungen aufgrund von Fetotoxizität, wie weiter unten beschrieben, aufgetreten.

Im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon ist Acerbon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass eine längere Einnahme eines ACE-Hemmers im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen zu Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Ossifikation des Schädels) und zu neonataler Toxizität (Niereninsuffizienz, Hypotonie, Hyperkaliämie) führt (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es während oder nach dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit Acerbon gekommen sein, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Kinder, deren Mütter Acerbon eingenommen haben, sollten sorgfältig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden. Lisinopril, welches plazentagängig ist, konnte mit einigem klinischen Nutzen durch Peritonealdialyse aus dem neonatalen Kreislauf entfernt werden. Theoretisch kann Lisinopril auch durch Austauschtransfusion entfernt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lisinopril beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Allerdings geht Lisinopril bei Ratten in die Milch über. Die Anwendung von Acerbon bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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

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

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, Autoimmunerkrankung

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

sehr selten: Hypoglykämie

Nervensystem und psychische Störungen:

häufig: Benommenheit, Kopfschmerz
gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen
selten: geistige Verwirrung

Störungen des Herz-/Kreislaufsystems:

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 hepatozellulär oder cholestatisch, Gelbsucht, Leberinsuffizienz

Störungen der Haut und des Unterhautgewebes:

gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz
selten: Allergisches/angioneurotisches Ödem: angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis
sehr selten: Diaphorese, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-

Syndrom, Erythema multiforme

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 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Photosensitivität und andere dermatologische Erscheinungsformen können ebenfalls auftreten.

Störungen des Harn- und Genitalsystems:

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

Störungen des Fortpflanzungssystems und der Brust:

gelegentlich: Impotenz
Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Störungen und Erscheinungen am Applikationsort:

gelegentlich: Müdigkeit, Schwäche

Untersuchungen:

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

selten: Anstieg des Serumbilirubins, Hyponatriämie

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-Klassifizierung: C09A A03

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

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 vasodilatorisches Peptid) eine Rolle bei den therapeutischen Wirkungen von Lisinopril spielen, muss noch geklärt werden.

Die Wirkung von Acerbon 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 Acerbon 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 „kardiovaskulärer Mortalität“ (10%; $p=0,073$). In einer post hoc Analyse war die Hospitalisierung auf Grund einer Herzinsuffizienz von Patienten, die mit hoch dosiertem Acerbon behandelt wurden im Vergleich zu niedrig dosiertem Acerbon 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 Acerbon-Dosen behandelten Patienten und bei den mit niedrigen Acerbon-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 Acerbon-Dosen behandelt wurden, seltener auf als bei Patienten, die mit niedrigen Dosen behandelt wurden.

In der GISSI-3 Studie mit einem 2x2 faktoriellen Design zum Vergleich der Wirkungen von Acerbon 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 Acerbon 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 Acerbon 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 Acerbon oder für die mit Acerbon plus Glyceroltrinitrat über 6 Wochen behandelten Patienten, was auf eine prophylaktische Wirkung von Acerbon hindeutet. Wie bei jeder Behandlung mit einem Vasodilatator zu erwarten, war die Acerbon-Therapie mit einer erhöhten Inzidenz von Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen verbunden, jedoch nicht mit einer proportionalen Erhöhung der Mortalität.

In einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie, wurde Acerbon bei 335 Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes und beginnender Nierenschädigung, die durch Mikroalbuminurie gekennzeichnet war, mit einem Kalziumkanalblocker verglichen. Acerbon 10 mg bis 20 mg einmal täglich über 12 Monate verringerte den systolischen/diastolischen Blutdruck um 13/10 mmHg 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 Acerbon behandelten Patienten eine höhere Verringerung der Ausscheidungsrate von Albumin im Urin. Das deutet darauf hin, dass die ACE-hemmende Wirkung von Acerbon 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 es auf der Ebene der Glykohämoglobine (HbA1c) keine signifikanten Wirkungen entfaltet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Absorption

Nach oraler Verabreichung von Lisinopril werden maximale Plasmapiegel 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 Absorption von Lisinopril ungefähr 25 % mit einer Schwankungsbreite von 6-60 % zwischen den Patienten für den untersuchten Dosisbereich (5-80 mg). Die absolute Bioverfügbarkeit ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz um ca. 16 % reduziert. Die Absorption von Lisinopril wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

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-Hirn-Schranke nur schwer überwindet.

Ausscheidung

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 Absorption 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 mittlerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) war die durchschnittliche AUC lediglich um 13 % erhöht, während bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 5-30 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.

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 und anderen Fehlbildungen führen, die insbesondere den Schädel betreffen. Es wurde auch über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumshemmung und einen offenen Ductus 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 Hilfsstoffe

Acerbon Cor/Acerbon 2,5 mg

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

Acerbon 5 mg/10 mg/20 mg

Mannitol (Ph.Eur.), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von Acerbon Cor und Acerbon 2,5 mg beträgt 3 Jahre.

Die Haltbarkeit von Acerbon 5 mg, Acerbon 10 mg und Acerbon 20 mg beträgt 4 Jahre.

Die Haltbarkeit von Acerbon Cor/2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg in der Öko-Box beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Acerbon Cor und Acerbon 2,5 mg: Nicht über 25 °C lagern.

Acerbon Cor/2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg in der Öko-Box: Nicht über 25 °C lagern.

Acerbon 5 mg, Acerbon 10 mg und Acerbon 20 mg: Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Acerbon Cor (mit Bruchrille):

Tabletten in Durchdrückpackungen:

30 [N 1], 50 [N 2] und 100 [N 3] Tabletten

100 Tabletten [N 3] auch in der Öko-Box

Klinikpackung mit 400 (10 x 40) Tabletten

Acerbon 2,5 mg (mit Bruchrille):

Tabletten in Durchdrückpackungen:

30 [N 1], 50 [N 2] und 100 [N 3] Tabletten

100 Tabletten [N 3] auch in der Öko-Box

Klinikpackung mit 400 (10 x 40) Tabletten

Acerbon 5 mg (mit Bruchrille):

Tabletten in Durchdrückpackungen:

30 [N 1], 50 [N 2] und 100 [N 3] Tabletten

100 Tabletten [N 3] auch in der Öko-Box

Klinikpackung mit 400 (10 x 40) Tabletten

Acerbon 10 mg (mit Bruchrille):

Tabletten in Durchdrückpackungen:

30 [N 1], 50 [N 2] und 100 [N 3] Tabletten

100 Tabletten [N 3] auch in der Öko-Box

Klinikpackung mit 400 (10 x 40) Tabletten

Acerbon 20 mg (mit Bruchrille):

Tabletten in Durchdrückpackungen:

30 [N 1], 50 [N 2] und 100 [N 3] Tabletten

100 Tabletten [N 3] auch in der Öko-Box

Klinikpackung mit 400 (10 x 40) Tabletten

6.6 Hinweise für die Handhabung [und Entsorgung (wenn erforderlich)]

Keine besonderen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03 / 70 80
Telefax: 0 41 03 / 708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Mitvertrieb:
Promed Arzneimittel GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03 / 70 83 400

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Acerbon Cor:	34300.00.00
Acerbon 2,5 mg:	34301.00.00
Acerbon 5 mg:	34301.01.00
Acerbon 10 mg:	34301.02.00
Acerbon 20 mg:	34301.03.00

9. DATUM DER ZULASSUNG

Acerbon Cor:	30.12.1997
Acerbon 2,5 mg:	30.12.1997
Acerbon 5 mg:	30.12.1997
Acerbon 10 mg:	30.12.1997
Acerbon 20 mg:	30.12.1997

10. STAND DER INFORMATION

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig