

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acelisino comp. semi-Tabletten  
Acelisino comp. mite-Tabletten  
Acelisino comp. forte-Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Acelisino comp. semi-Tabletten

1 Tablette enthält 10 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 0,008 mg Natrium.

#### Acelisino comp. mite-Tabletten

1 Tablette enthält 20 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 0,015 mg Natrium.

#### Acelisino comp. forte-Tabletten

1 Tablette enthält 20 mg Lisinopril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 0,016 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

#### Acelisino comp. semi-Tabletten

Pfirsichfarbene, runde, beidseits nach außen gewölbte Tablette.

#### Acelisino comp. mite-Tabletten

Weißer, runde, beidseits nach außen gewölbte Tablette mit einer Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Acelisino comp. forte-Tabletten

Pfirsichfarbene, runde, beidseits nach außen gewölbte Tablette mit einer Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Lisinopril oder Hydrochlorothiazid alleine keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich ist die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung zu beginnen.

Die Gabe der fixen Kombination Lisinopril/HCT wird erst nach vorangegangener individueller Doseinstellung mit den Einzelsubstanzen empfohlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

#### *Erwachsene*

Für die Initialtherapie, respektive für Patienten, die eine geringere Lisinopril-Dosis benötigen, wird die Behandlung mit der niedrigsten Dosierung von 1 Tablette Acelisino comp. semi (10 mg Lisinopril + 12,5 mg Hydrochlorothiazid) einmal täglich morgens empfohlen.

Je nach Blutdruck und allgemeinem Gesundheitszustand des Patienten kann nach 2 Wochen auf die übliche Erhaltungstherapie mit Acelisino comp. mite (entspricht 20 mg Lisinopril + 12,5 mg Hydrochlorothiazid) einmal täglich morgens umgestellt werden.

Wenn sich der therapeutische Effekt nach 2 bis 4 Wochen nicht einstellt, kann die Dosierung auf 1 Tablette Acelisino comp. forte (entspricht 20 mg Lisinopril + 25 mg Hydrochlorothiazid) einmal täglich morgens erhöht werden.

Die empfohlene Tages-Maximaldosis beträgt 20 mg Lisinopril + 25 mg Hydrochlorothiazid (entspricht 2 Acelisino comp. semi -Tabletten oder 1 Acelisino comp. forte-Tablette).

#### Art der Anwendung

##### Zum Einnehmen

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten (vorzugsweise morgens) mit reichlich Flüssigkeit, ausgenommen Alkohol, eingenommen werden, da die Resorption unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgt. Die Einnahme hat immer zur selben Tageszeit zu erfolgen.

#### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

#### *Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion*

Die Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min darf die Kombination nur nach Dosisanpassung der einzelnen Komponenten angewendet werden.

Bei diesen Patienten beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Lisinopril als Monotherapie 5 bis 10 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosis von Lisinopril/HCT ist so niedrig wie möglich zu halten.

Die Kreatinin-Clearance kann aus dem Serumkreatinin mittels folgender Formel ermittelt werden:

Männer:

$$\text{Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Frauen:

Obiger Wert ist mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

#### *Diuretikavorbehandlung*

Zu Beginn der Behandlung kann eine symptomatische Hypotonie auftreten, insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z.B. durch Erbrechen/Durchfall, Diuretikavorbehandlung).

Eine Diuretikatherapie ist 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Acelisino comp.-Tabletten abzusetzen. Ist dies nicht möglich, ist die Behandlung mit Lisinopril als Monotherapie in einer Dosierung von 5 mg Lisinopril zu beginnen. Diese Patienten sind nach der ersten Dosis

hinsichtlich der Symptome eines Blutdruckabfalls sorgfältig zu überwachen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Acelisino comp.-Tabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Deshalb wird die Anwendung von Acelisino comp. in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

#### *Ältere Patienten (über 65 Jahre)*

Bei älteren Patienten muss die Behandlung unter sorgfältiger Überwachung der Nierenfunktion eingeleitet werden. Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).

Nach der ersten Dosis sind bei älteren Patienten Symptome eines Blutdruckabfalls sorgfältig zu überwachen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer) oder andere Thiaziddiuretika, gegen Sulfonamidderivate (mögliche Kreuzreaktionen mit Thiaziden beachten) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Angioödem in der Anamnese in Zusammenhang mit der Einnahme eines ACE-Hemmers
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Anurie bzw. schwere Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin > 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Acelisino comp. darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4. und 4.5)

Die gleichzeitige Anwendung von Acelisino comp. mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

Der Arzt hat unbedingt über die vorangegangene Therapie informiert zu sein. Die Behandlung mit Acelisino comp.-Tabletten bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

#### *Akute Atemwegstoxizität*

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Acelisino comp. abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

#### *Hypotonie und unausgeglichener Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt*

Wie bei jeder blutdrucksenkenden Therapie kann bei einigen Patienten eine symptomatische Hypotonie auftreten. Das wurde im Allgemeinen selten bei Patienten mit unproblematischer Hypertonie beobachtet, ist jedoch wahrscheinlicher bei Patienten, die unter schwerer Renin-

abhängiger Hypertonie leiden, oder wenn ein unausgeglichener Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt vorliegt (z.B. Flüssigkeitsverlust, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die durch eine vorherige diuretische Therapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen entstehen können) (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Warnzeichen für derartige Störungen sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, muskuläre Ermüdbarkeit, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen. Wie bei jedem Patienten unter Diuretikatherapie ist regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serumelektrolyte durchzuführen.

Thiazide können Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts verursachen (Hypokaliämie, Hyponatriämie oder hypochlorämische Alkalose).

Die durch Thiaziddiuretika verursachte Hypokaliämie kann durch die gleichzeitige Therapie mit Lisinopril abgeschwächt werden. Das Hypokaliämie-Risiko ist besonders hoch bei Leberzirrhose, forcierter Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und gleichzeitiger Therapie mit Corticosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer Verdünnungs-*Hyponatriämie* kommen. Der *Chloridmangel* ist dabei in der Regel wenig ausgeprägt und erfordert keine Therapie.

Thiazide können die renale Calcium-Ausscheidung vermindern und so, bei Fehlen sonstiger bekannter Erkrankungen mit beeinträchtigtem Calcium-Metabolismus, zu einer intermittierenden leichten Erhöhung des Calcium-Serumspiegels führen. Eine ausgeprägte *Hypercalcämie* kann von einem maskierten *Hyperparathyreoidismus* zeugen. Thiazide sind im Falle einer parathyroidalen Funktionsprüfung abzusetzen.

Es wurde gezeigt, dass Thiazide die renale Ausscheidung von Magnesium steigern und so eine *Hypomagnesiämie* hervorrufen können.

Auch bei Patienten mit *Herzinsuffizienz*, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt eher bei Personen mit höheren Schweregraden der Herzinsuffizienz auf, die hoch dosierte Schleifendiuretika einnehmen und eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkung aufweisen.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz und normalem oder niedrigem Blutdruck kann unter Lisinopril Behandlung 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, sind Therapiebeginn und Dosiserhöhung unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle vorzunehmen und es kann eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Therapie mit Acelisino comp. notwendig werden.

Besondere Vorsicht ist auch bei Verabreichung an Patienten mit *ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen* geboten, da bei diesen Patienten ein exzessiver Blutdruckabfall einen Herzinfarkt oder zerebrovaskuläre Zwischenfälle auslösen könnte.

Sollte es zu einer Hypotonie kommen, so ist der Patient in Rückenlage zu bringen und, falls notwendig, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung durchzuführen. Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt keine Kontraindikation für eine Fortführung der Therapie dar.

Nach Wiederherstellung des effektiven Blutdrucks und Blutvolumens kann die Therapie in einer reduzierten Dosierung oder mit Verabreichung eines der Einzelwirkstoffe fortgeführt werden.

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

Acelisino comp. ist, ebenso wie andere Vasodilatoren, bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. Aortenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie) nur mit Vorsicht anzuwenden. Falls die Obstruktion hämodynamisch relevant ist, ist Lisinopril kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, hat dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck zu erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

### *Nierenfunktionsstörungen*

Die Nierenfunktion ist vor Anwendung von ACE-Hemmern generell zu überprüfen, und während der Therapie mit Acelisino comp. sind die Nierenfunktionsparameter, besonders während der ersten Wochen aber auch danach, zu überwachen.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Acelisino comp. kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq$  80 ml/min) ist Acelisino comp. erst zu verschreiben, wenn in Folge einer Titration der Einzelwirkstoffe die Notwendigkeit der Dosis, wie sie im Kombinationsprodukt enthalten ist, nachgewiesen wurde. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte des Arzneimittels entstehen, und es kann eine HCT-assoziierte Azotämie auftreten. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts des Blutes ohne Eiweißstickstoff, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine Hypotonie, die zu Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie auftritt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. In diesem Zusammenhang wurde über akute, normalerweise reversible, Niereninsuffizienz berichtet.

Bei einigen Patienten mit *beidseitiger Nierenarterienstenose* oder mit einer *einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere*, die mit ACE-Hemmern behandelt worden sind, wurden Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins beobachtet, die normalerweise nach Beendigung der Therapie wieder reversibel sind. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Bei gleichzeitigem Bestehen einer *renovaskulären Hypertonie* ist das Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung zu beginnen.

Da eine *Behandlung mit Diuretika* zu den oben genannten Erscheinungsformen beitragen kann, ist die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Acelisino comp. sorgfältig zu überwachen.

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne bekannte renovaskuläre Vorerkrankungen kam es unter Therapie mit Lisinopril und einem Diuretikum zu einem Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Dieser war in der Regel vorübergehend und nicht schwerwiegend, trat

insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Acelisino comp. mit einem Diuretikum auf und betraf gehäuft Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen.  
Eine Dosisreduktion und/oder Beendigung der diuretischen und/oder Acelisino comp.-Therapie kann in diesem Fall erforderlich werden.

#### *Diuretikavorbehandlung*

Eine Diuretikatherapie ist 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Acelisino comp. abzusetzen. Ist dies nicht möglich, ist die Behandlung mit Lisinopril als Monotherapie in einer Dosierung von 5 mg zu beginnen.

#### *Nierentransplantation*

Acelisino comp. ist aufgrund ungenügender Daten von Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation nicht einzunehmen.

#### *Proteinurie*

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

#### *Primärer Hyperaldosteronismus*

Die Verabreichung von Acelisino comp.-Tabletten wird nicht empfohlen, weil Patienten, die an primärem Hyperaldosteronismus leiden, nicht auf blutdrucksenkende Arzneimittel ansprechen, die mittels der Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken.

#### *Überempfindlichkeit/Angioödem*

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten unter Thiazidtherapie mit oder ohne anamnestisch bekannten Allergien oder Bronchialasthma auftreten.

Ein *Angioödem von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx* (mit oder ohne Atembeschwerden) wurde in seltenen Fällen bei Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern (einschließlich Lisinopril) behandelt wurden. Dies kann jederzeit während der Behandlung auftreten.

In solchen Fällen ist Lisinopril sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung und Überwachung einzuleiten, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor Entlassung der Patienten zu gewährleisten. Auch bei Patienten, bei denen ohne gleichzeitige Atemnot nur die Zunge angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Corticosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle bedingt durch Angioödeme in Zusammenhang mit Kehlkopf- oder Zungenödem 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 ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten. Diese kann die Verabreichung von Adrenalin und/oder das Freihalten der Atemwege umfassen. Die Patienten müssen unter engmaschiger ärztlicher Überwachung bleiben, bis die Symptome komplett und anhaltend beseitigt sind.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist die Inzidenz eines ACE-Hemmer induzierten Ödems höher als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe. Wie andere ACE-Hemmer senkt Lisinopril den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe unter Umständen weniger wirksam als bei Patienten mit anderer Hautfarbe. Dies ist möglicherweise auf eine höhere Prävalenz von niedrigen Reninwerten bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe zurückzuführen.

Patienten, die bereits einmal ein Angioödem entwickelt haben (unabhängig von einer ACE-Hemmer-Therapie) können ein erhöhtes Risiko haben, während einer ACE-Hemmer-Therapie ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Acelisino comp. begonnen werden. Eine Behandlung mit Acelisino comp. darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

#### *Intestinale Angioödeme*

Intestinale Angioödeme wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie selten beobachtet. Die Symptome verschwanden nach Absetzen des ACE-Hemmers. Das intestinale Angioödem ist bei Patienten mit ACE-Hemmern und abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit/Erbrechen) bei der Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen.

#### *Hämodialyse*

Während der Behandlung mit Acelisino comp. hat keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z.B. „AN 69“) oder LDL-Apherese mit Dextransulfat zu erfolgen, da die Gefahr besteht, dass Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können.

Im Falle einer Dialyse oder Hämofiltration muss deshalb vorher auf ein Antihypertensivum einer anderen Klasse umgestellt werden, oder eine andere Dialysemembran verwendet werden.

#### *Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese*

In seltenen Fällen traten bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen ließen sich durch das zweimalige Aussetzen der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese-Sitzung vermeiden.

#### *Desensibilisierung*

Bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer Desensibilisierungsbehandlung erhielten (z.B. Insektengiftallergie), 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 Anwendung des Arzneimittels wieder auf.

#### *Leberfunktionsstörungen*

In sehr seltenen Fällen entwickelte sich im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer Therapie ein Syndrom, das mit einem cholestatischen Ikterus oder Hepatitis begann und sich zu einer fulminanten Nekrose mit (gelegentlich) tödlichem Verlauf entwickelte. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht bekannt. Wenn sich bei Patienten unter Behandlung mit Acelisino comp. ein Ikterus oder eine starke Erhöhung der Leberenzyme entwickelt, ist Acelisino comp. abzusetzen und bei den Patienten entsprechende Kontrolluntersuchungen zu veranlassen.

Thiazide sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung nur mit Vorsicht anzuwenden, da geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

### *Neutropenie/Agranulozytose*

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie bis hin zur Knochenmarksdepression wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie beobachtet. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ohne sonstige Risikofaktoren tritt nur selten eine Neutropenie auf. Lisinopril ist jedoch nur mit extremer Vorsicht bei Patienten mit Gefäß-Kollagenosen, Patienten unter immunsuppressiver Therapie, Allopurinol- oder Procainamid-Behandlung oder einer Kombination dieser Risikofaktoren anzuwenden, insbesondere wenn bei diesen Patienten eine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die manchmal nicht auf eine intensive antibiotische Therapie ansprachen. Wenn Lisinopril bei diesen Patienten angewendet wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes. Die Patienten sind anzuweisen, jedes Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

### *Husten*

Das Auftreten von Husten wurde in Zusammenhang mit ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist der Husten unproduktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differentialdiagnose von Husten ist die Möglichkeit eines durch ACE-Hemmer induzierten Hustens in Betracht zu ziehen.

### *Lithium*

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

### *Chirurgie/Anästhesie*

Während größerer chirurgischer Eingriffe und bei der Anwendung von Anästhetika, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Acelisino comp. die Bildung von Angiotensin II infolge kompensatorischer Reninfreisetzung blockieren. Ein Blutdruckabfall, der auf diesen Wirkmechanismus zurückzuführen ist, kann durch Gabe von Volumenexpandern behoben werden.

### *Serumkalium*

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, mit Diabetes mellitus und/oder bei Patienten, die mit Kalium-Ergänzungsmitteln (einschließlich Salzersatzmitteln), kaliumsparende Diuretika, anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen können (z.B. Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol - auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker behandelt werden, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sind bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht anzuwenden.

Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

### *Schwangerschaft*

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer ist nicht während einer Schwangerschaft zu beginnen. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, ist vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

### *Metabolische und endokrine Wirkungen*

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, ist die Blutzuckereinstellung während der ersten Monate einer Behandlung mit ACE-Hemmern engmaschig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Thiazidbehandlung kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Dosisanpassungen der Antidiabetika, einschließlich Insulin, können erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel wurde mit der Thiaziddiuretika-Therapie in Zusammenhang gebracht.

Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazidtherapie eine Hyperurikämie auftreten und/oder ein Gichtanfall ausgelöst werden. Lisinopril kann jedoch die Harnsäureausscheidung im Urin erhöhen und dadurch den hyperurikämischen Effekt von Hydrochlorothiazid abschwächen.

#### *Nicht-melanozytärer Hautkrebs*

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sind über das NMSC-Risiko zu informieren, und es soll ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sind mögliche vorbeugende Maßnahmen zu empfehlen, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sind unverzüglich zu untersuchen, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, ist die Verwendung von HCTZ zu überdenken (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### *Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom*

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen können.

Zu den Symptomen gehören das akute Einsetzen verminderter Sehschärfe oder Augenschmerzen, welche typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung ist bei unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht zu ziehen. Eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie kann ein Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms sein.

#### *Doping-Test*

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid könnte ein positives Analyseergebnis in einem Doping-Test hervorrufen.

#### *Photosensibilität*

Unter Thiaziddiuretika wurde über Fälle von Lichtempfindlichkeit berichtet. Wenn während der Behandlung eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

#### *Sonstiges*

Es liegen Berichte über eine mögliche Exazerbation oder Aktivierung eines Systemischen Lupus Erythematodes (SLE) vor.

### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

### **Kontraindizierte Kombinationen**

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1). Bei Patienten unter Therapie mit Lisinopril hat eine engmaschige Kontrolle von Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolyten oder anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, zu erfolgen. Die gleichzeitige Verabreichung von Aliskiren und Lisinopril bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.)

#### *Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen*

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und *Sacubitril/Valsartan* ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

### **Nicht empfohlene Kombinationen**

#### *Lithium*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serumlithium-Konzentration und der Lithium-Toxizität 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. Diuretika und ACE-Hemmer vermindern die renale Clearance von Lithium und stellen ein hohes Risiko für Lithiumtoxizität dar. Die gleichzeitige Anwendung von Acelisino comp. und Lithium wird demnach nicht empfohlen. Sollte eine derartige Kombination dennoch erforderlich sein, ist der Serumlithium-Spiegel genauestens zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

### **Andere Kombinationen**

#### *Diuretika*

Wenn die Therapie eines Patienten, der Acelisino comp. erhält, um ein Diuretikum erweitert wird, ist die antihypertensive Wirkung in der Regel additiv.

Bei Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden, kann es gelegentlich, insbesondere wenn die diuretische Therapie erst kurz zuvor eingeleitet wurde, zu einer überschießenden Senkung des Blutdrucks kommen, wenn die Therapie um Acelisino comp. erweitert wird. Das Risiko einer solchen symptomatischen Hypotonie durch Acelisino comp. kann dadurch begrenzt werden, dass das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Acelisino comp. abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

#### *Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel oder sonstige Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum anheben*

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Acelisino comp. behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg

des Serumkaliums führen. Die kaliumausscheidende Wirkung der Thiaziddiuretika wird gewöhnlich durch die kaliumsparende Wirkung von Lisinopril abgeschwächt.

Vorsicht ist auch geboten, wenn Acelisino comp. zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum (wie Amilorid) wirkt. Deshalb wird die Kombination von Acelisino comp. mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

#### *Ciclosporin*

Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin besteht ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen und Hyperkaliämie und es wird daher empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

#### *Heparin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

*Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z.B. kaliuretische Diuretika, Corticosteroide, stimulierende Laxanzien, Corticotropin (ACTH), Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylate):* Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids (Elektrolytimbalance, insbesondere Hypokaliämie) verstärken. Eine sorgfältige Kontrolle des Serumkaliumspiegels wird empfohlen.

*Nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (NSAIDs), einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/d) und nicht selektiver NSAIDs*

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs (einschließlich selektiver COX-2-Hemmer) die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Acelisino comp. und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Diese Effekte sind in der Regel reversibel. In seltenen Fällen kann akutes Nierenversagen auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie ältere oder dehydrierte Menschen.

Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen. Die Patienten müssen ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

#### *Gold*

Auftreten von nitritoiden Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Hautrötung, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwer sein können). Nitritoide Reaktionen nach einer Injektion von Gold (z.B. Natriumaurothiomalat) wurden häufiger bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie beobachtet.

#### *Andere Antihypertensiva*

Durch gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva wie Betablockern, Methyl dopa, Calciumantagonisten oder Diuretika wird die hypotensive Wirkung von Acelisino comp. verstärkt und somit ein zusätzlicher Abfall des Blutdrucks verursacht.

Die gleichzeitige Anwendung von Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter absenken.

#### *Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika*

Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika oder bestimmten Anästhetika mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4)

### *Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin, Adrenalin)*

Eine mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika kann auftreten, die jedoch nicht so ausgeprägt ist, um die gemeinsame Anwendung auszuschließen. Umgekehrt können auch Sympathomimetika den antihypertensiven Effekt von ACE-Hemmern abschwächen.

### *Antidiabetika*

Aus epidemiologischen Studien haben sich Hinweise ergeben, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika) zu einer erhöhten blutzuckersenkenden Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Dieses Phänomen trat gehäuft in den ersten Wochen der Kombinationstherapie und bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf. Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

### *Arzneimittel, die Torsade de pointes-Tachykardien auslösen können*

- Klasse I a-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Sotalol)
- Einige Antipsychotika (z.B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Pimozid, Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid, Droperidol, Haloperidol)
- Andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin - i.v., Halofantrin, Ketanserin, Mizolastin, Mixofloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin - i.v.)

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht geboten, wenn Acelisino comp. mit Substanzen angewendet wird, die Torsade de pointes auslösen können.

### *Lovastatin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Lovastatin besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie.

### *Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid*

Die gleichzeitige Anwendung mit ACE-Hemmern kann zu einem verstärkten Leukopenie-Risiko führen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Digitalis-Glykoside*

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Digitalistoxizität assoziiert mit einer thiazidinduzierten Hypokaliämie.

### *Calciumsalze und Vitamin D*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Calciumsalzen kann es aufgrund verringerter Ausscheidung zu einem verstärkten Anstieg des Serumcalciumspiegels kommen. Eine sorgfältige Kontrolle der Serumcalciumspiegel wird empfohlen und eine Dosisanpassung kann erforderlich sein, falls Calciumsalze oder Vitamin D verschrieben werden müssen.

### *Beta-Blocker und Diazoxid*

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.

### *Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon, Allopurinol)*

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Harnsäurespiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen

auf Allopurinol erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Allopurinol ist das Risiko für eine Nierenschädigung und eine Leukopenie erhöht.

#### *Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden)*

Anticholinergika können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen.

#### *Amantadin*

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

#### *Colestyramin und Colestipolharze*

Die Resorption von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen verzögert oder reduziert. Deshalb sind Sulfonamiddiuretika mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach Einnahme dieser Arzneimittel einzunehmen.

#### *Zytotoxische Substanzen (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)*

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

#### *Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin)*

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

#### *Sotalol*

Eine thiazidinduzierte Hypokaliämie kann das Risiko für sotalolinduzierte Arrhythmie erhöhen.

#### *Anästhetika und Sedativa*

Es kann eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie auftreten.

#### *Methyldopa*

Bei gleichzeitiger Gabe von Methyldopa und Hydrochlorothiazid wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.

#### *Carbamazepin*

Patienten, die Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Carbamazepin erhalten, können eine Hyponatriämie entwickeln. Diese Patienten sind auf die Möglichkeit einer Hyponatriämie hinzuweisen und entsprechend zu überwachen.

#### *Jodhaltige Kontrastmittel*

Im Falle eines durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.

#### *Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen*

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und *Racecadotril*, *mTOR-Inhibitoren* (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und *Vildagliptin* kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4). Zu Therapiebeginn ist Vorsicht angebracht.

Bei gleichzeitiger Gabe von *gewebespezifischen Plasminogenaktivatoren* kann sich das Risiko für das Auftreten eines Angioödems erhöhen.

#### *Alkohol*

Eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Acelisino comp. durch Alkohol sowie eine Wirkungssteigerung von Alkohol im Zusammenhang mit der Einnahme von ACE-Hemmern wurde beobachtet.

#### *Indometacin*

Indometacin kann die antihypertensive Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Hydrochlorothiazid und Lisinopril vermindern.

#### *Interaktion mit Labortests*

Da Thiazide den Calcium-Metabolismus beeinträchtigen können, ist die Behandlung mit Acelisino comp. einige Tage vor Durchführung eines Nebenschilddrüsentests zu unterbrechen.

Die Thiazide können den Serumspiegel von PBI (proteingebundenem Jod) ohne Zeichen einer Schilddrüsenstörung senken.

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

### Schwangerschaft

#### *ACE-Hemmer*

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird während des ersten Trimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Trimenons kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, so ist vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abzusetzen und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung zu beginnen.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Hydrochlorothiazid*

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Die Aussagekraft von Tierstudien ist nicht ausreichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie verursachen. Hydrochlorothiazid ist nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie anzuwenden, da ein Risiko für verringertes Plasmavolumen und plazentare Minderperfusion ohne einen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung besteht. Hydrochlorothiazid ist bei schwangeren Frauen mit

essentieller Hypertonie nicht anzuwenden, außer in den seltenen Situationen, in denen keine andere Behandlung in Frage kommt.

#### Stillzeit

Die Anwendung von Acelisino comp. in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Muttermilchproduktion hemmen. Hypokaliämie, Kernikterus und Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonamiden können auftreten.

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

Wie bei anderen Antihypertensiva kann durch Hypotonie, Schwindel oder Müdigkeit, Benommenheit und Ohnmachtsanfälle die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen leicht bis mäßig beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Änderung der Dosis sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Am häufigsten (1% bis 10% der Patienten) wurde über Husten, Schwindel, Hypotonie einschließlich orthostatischer Hypotonie und Kopfschmerzen berichtet. Weniger häufig waren Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Hautausschlag, Gicht, Herzklopfen, Beklemmungsgefühl, Muskelkrämpfe und -schwäche, Parästhesien, Asthenie und Impotenz.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	(≥ 1/10)
<b>Häufig</b>	(≥ 1/100, < 1/10)
<b>Gelegentlich</b>	(≥ 1/1.000, < 1/100)
<b>Selten</b>	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<b>Sehr selten</b>	(< 1/10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sialadenitis

#### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Anämie, Leukopenie, Knochenmarkdepression

Sehr selten: Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen

#### Endokrine Erkrankungen

Selten: Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion (SIADH)

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte  
Gelegentlich: Hyperkaliämie, Anorexie, vermindertes Serumkalium, Durst  
Selten: Hyponatriämie  
Sehr selten: Hypoglykämie  
Nicht bekannt: Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hypercalcämie, Dehydratation

#### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen, Depressionen, Schlafstörungen  
Selten: Geistige Verwirrtheit (Halluzination)

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Parästhesien, Benommenheit, Kopfschmerzen, Synkopen  
Gelegentlich: Störungen des Geschmacksempfindens, Depressive Symptome, Appetitlosigkeit  
Selten: Ruhelosigkeit, Geruchsstörungen

#### Augenerkrankungen

Selten: Xanthopsie, zeitweiliges Verschwommensehen  
Nicht bekannt: Akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

#### Herzkrankungen

Gelegentlich: Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse, möglicherweise durch übermäßige Blutdrucksenkung bei Hochrisikopatienten bedingt (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmien, Brustschmerzen

#### Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Störungen (einschl. orthostatischer Hypotonie),  
Gelegentlich: Raynaud-Phänomen  
Selten: Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitiden)  
Nicht bekannt: Flush

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten (trocken, anhaltend, siehe Abschnitt 4.4)  
Gelegentlich: Rhinitis  
Selten: Atemnot (z.B. durch Pneumonitis oder Lungenödem)  
Sehr selten: Bronchospasmus, Sinusitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie, Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen, Übelkeit  
Gelegentlich: Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Mundtrockenheit, Reizmagen, Obstipation  
Selten: Pankreatitis  
Sehr selten: Intestinales Angioödem

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzymwerte und erhöhtes Bilirubin, Anstieg der Transaminasen  
Sehr selten: Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Ikterus und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)\*

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:	Hautausschlag, Pruritus
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen/Angioödem (plötzliche Schwellungen von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx, siehe Abschnitt 4.4), Photosensibilität, Urtikaria, Alopezie, Psoriasis, toxische epidermale Nekrolyse
Sehr selten:	Verstärktes Schwitzen, Pemphigus, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutane Pseudolymphome**, Systemischer Lupus erythematodes ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes
Nicht bekannt:	Kutaner Lupus erythematodes ähnliche Hautreaktionen, Purpura

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Muskelkrämpfe
Gelegentlich:	Muskelschwäche
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, kutaner Lupus erythematodes

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig:	Nierenfunktionsstörungen
Gelegentlich:	Anstieg von Harnstoff und Kreatinin
Selten:	Urämie, akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Sehr selten:	Oligurie/Anurie

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig:	Impotenz
Selten:	Gynäkomastie

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	Müdigkeit, Asthenie, Schwäche
Gelegentlich:	Beklemmungsgefühl
Selten:	Fieber

### Untersuchungen

Häufig:	Abfall von Hämoglobin
Gelegentlich:	Abfall von Hämatokrit
Nicht bekannt:	Anstieg von Harnstoff und Kreatinin in Blut und Serum

Nebenschilddrüsentest: Die Behandlung mit Acelisino comp. ist einige Tage vor der Überprüfung der Nebenschilddrüsen zu unterbrechen.

PBI (proteingebundenes Jod) Bestimmung: Der Serumspiegel von PBI wird fälschlich gesenkt.

\* In sehr seltenen Fällen wurde von Patienten berichtet, bei denen sich eine Hepatitis zu einem Leberversagen weiterentwickelt hat. Bei Patienten, die Acelisino comp. erhalten und bei denen es zu Gelbsucht oder einer erheblichen Erhöhung der Leberenzyme kommt, ist Acelisino comp. abzusetzen und sie sind entsprechend medizinisch zu behandeln.

\*\* Es wurde ein Symptomenkomplex beobachtet, der eines oder mehrere der folgenden Symptome umfasste: Fieber, Vaskulitis, Myalgien, Arthralgien/Arthritis, Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA), beschleunigte Blutsenkung (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

## **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Zur Überdosierung von Acelisino comp. stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung.

### Symptome einer Überdosierung

Dehydratation aufgrund gesteigerter Diurese, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie), schwere Hypotonie, Bewusstseinsstörungen (bis zum Koma), Konvulsionen, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Kreislaufchock, Nierenversagen, paralytischer Ileus, Hyperventilation, Tachykardie, Angstzustände, Husten, Schwindel, Palpitationen.

### Therapie einer Überdosierung

Die Behandlung mit Acelisino comp. ist abubrechen. Die therapeutischen Maßnahmen hängen von Art und Stärke der Symptome ab. Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Acelisino comp. dienen (z.B. Emesis, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Acelisino comp.), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht bzw. korrigiert werden.

Lisinopril kann mittels Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Die Verwendung von High-flux-Polyacrylonitrilmembranen muss jedoch vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bradykardie oder extensive vagale Reaktionen werden durch Atropingabe behandelt. Wenn auch Digitalis gegeben wurde, kann Hypokaliämie die kardialen Arrhythmien verstärken.

Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient flach zu lagern und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung durchzuführen. Bei Nichtansprechen werden zusätzlich Katecholamine intravenös verabreicht. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie ist eine Schrittmachertherapie durchzuführen. Kontrollen der Vitalparameter, des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen wie Kreatinin müssen ständig durchgeführt werden. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie stellt für weitere Dosisgaben keine Kontraindikation dar. Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie unter Dosisreduzierung fortgesetzt oder eine der Einzelkomponenten entsprechend weiterverwendet werden. Gegebenenfalls kann eine Korrektur der Elektrolyte notwendig sein.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, ACE-Hemmer und Diuretika  
ATC-Code: C09BA03

Acelisino comp.-Tabletten ist eine fixe Kombination eines ACE-Hemmers (Lisinopril) mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid). Lisinopril und Hydrochlorothiazid wirken durch verschiedene komplementäre Mechanismen blutdrucksenkend.

### Lisinopril

Lisinopril ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms und enthält keine Sulfhydrylgruppe. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Angiotensin II stimuliert unter anderem die Aldosteronsekretion durch die Nebennierenrinde. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung von Angiotensin II und somit zur Vasodilatation. Gleichzeitig kommt es zu einer erhöhten Plasmareninaktivität (Wegfall der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und zur Abnahme der Aldosteronsekretion.

Lisinopril verringert in der Regel den durch Hydrochlorothiazid verursachten Kaliumverlust. ACE ist identisch mit der Kininase II, einem Bradykinin abbauendem Enzym. Man geht davon aus, dass die durch ACE-Hemmer erhöhten Bradykininspiegel an der blutdrucksenkenden Wirkung beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich sind.

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

Die ONTARGET-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die VA NEPHRON-D-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sind ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

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

### Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiaziddiuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiaziddiuretika, die den Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Transport im frühdistalen

Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Transports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl<sup>-</sup>-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serumkalium-Konzentration. Die Renin-Aldosteron-Verknüpfung ist durch Angiotensin II vermittelt, sodass bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid und Lisinopril der Kaliumverlust weniger ausgeprägt ist als bei einer Monotherapie mit Hydrochlorothiazid.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50.000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Lisinopril

#### Resorption

Lisinopril wird nach oraler Verabreichung langsam und unvollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 25 bis 30%. Die Absorption von Lisinopril wird durch Nahrung nicht beeinflusst. Nach oraler Verabreichung werden maximale Plasmaspiegel innerhalb von 6 bis 8 Stunden erreicht, Steady-State-Konzentrationen nach 4 bis 6 Tagen. Die maximale Reduktion des Blutdrucks ist etwa 6 bis 8 Stunden nach oraler Einnahme von Lisinopril nachweisbar.

Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion beträgt die kumulative Halbwertszeit – nach mehrmaliger oraler Verabreichung von Lisinopril – etwa 12 Stunden.

#### Verteilung

Lisinopril wird anscheinend außer an das im Blut zirkulierende Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) nicht an andere Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation

Lisinopril wird nicht metabolisiert.

#### Elimination

Lisinopril wird vollständig und unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung von Lisinopril reduziert. Lisinopril ist dialysierbar. 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.

## Besondere Patientengruppen

### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Im Vergleich zu gesunden Probanden führte die Beeinträchtigung der Leberfunktion bei Patienten mit Zirrhose zu einer verminderten Absorption von Lisinopril. Die Exposition war dennoch aufgrund einer verringerten Clearance erhöht (ungefähr 50%).

### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

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 einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 80 ml/min war die durchschnittliche AUC lediglich um 13% erhöht, während bei einer Kreatinin-Clearance von 5 bis 30 ml/min eine 4- bis 5-fache Erhöhung der durchschnittlichen AUC beobachtet wurde.

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

### *Patienten mit 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 (ab 65 Jahren)*

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

## Hydrochlorothiazid

### Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert ( $t_{max}$  ca. 2 Stunden), wobei die Resorptionscharakteristika unabhängig von der Darreichungsform (Suspension oder Tabletten) sind. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60 bis 80% nach oraler Gabe. Es gibt Berichte, dass im Vergleich zum nüchternen Zustand die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid sowohl erhöhen als auch verringern kann. Diese Einflüsse sind gering und haben wenig klinische Bedeutung. Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht, und bei einmal täglicher Gabe ist die Akkumulation minimal.

### Verteilung

Die Verteilungs- und Eliminationskinetik wurde im Allgemeinen als bi-exponentielle Funktion beschrieben. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg.

Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist an Serumproteine gebunden (40 bis 70%), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 1,8-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

### Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.

### Elimination

Über 95% der resorbierten Hydrochlorothiazid-Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Die terminale Halbwertszeit beträgt 6 bis 15 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Wie für eine Substanz, die nahezu ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien wurde die späte Fetalentwicklung durch ACE-Hemmer gestört und es kam zu Fetaltod und kongenitalen Fehlbildungen, insbesondere des Schädels. Auch Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsverzögerung und Persistenz des Ductus Arteriosus wurde beobachtet. Diese Entwicklungsstörungen werden teils auf eine direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und teils auf eine Ischämie zurückgeführt, die durch maternale Hypotonie mit nachfolgender Verminderung der fetoplazentaren Durchblutung und des Sauerstoff- und Nährstoffangebotes für den Fetus entstehen kann.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Acelisino comp. semi-Tabletten*

Mannitol (E 421)  
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Vorverkleisterte Stärke  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat  
Rotes Eisenoxid (E 172)  
Gelbes Eisenoxid (E 172)

#### *Acelisino comp. mite-Tabletten*

Mannitol (E 421)  
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Vorverkleisterte Stärke  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### *Acelisino comp. forte-Tabletten*

Mannitol (E 421)  
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Vorverkleisterte Stärke

Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat  
Rotes Eisenoxid (E 172)  
Gelbes Eisenoxid (E 172)

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

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

Blisterpackung (PVC/PVDC/Aluminium) mit 30 Tabletten.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Acelisino comp. semi-Tabletten: 1-25258

Acelisino comp. mite-Tabletten: 1-25259

Acelisino comp. forte-Tabletten: 1-25260

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Jänner 2013

### **10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2021

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.