

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benazepril plus STADA 10/12,5 mg, 10 mg+12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 10 mg benazeprylu chlorowodorku i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Każda tabletka powlekana zawiera 139,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Benazepril plus STADA 10/12,5 mg: różowe, owalne tabletki powlekane, o wymiarach 11 x 5,5 mm, z rowkiem dzielącym po obu stronach i oznaczeniem „BH”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne, jeżeli wskazane jest leczenie preparatem złożonym.

Produkt złożony Benazepril plus STADA 10/12,5 mg nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia lub dostosowywania dawki, lecz zastępuje podawanie 10 mg benazeprylu chlorowodorku i 12,5 mg hydrochlorotiazydu w oddzielnych preparatach w leczeniu podtrzymującym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zgodnie z podstawową zasadą, leczenie nadciśnienia tętniczego należy rozpoczynać od małej, stopniowo zwiększanej dawki pojedynczej substancji czynnej.

Benazepril plus STADA 10/12,5 mg, zawierający 10 mg benazeprylu chlorowodorku i 12,5 mg hydrochlorotiazydu można stosować wyłącznie po wcześniejszym leczeniu benazeprylem i hydrochlorotiazydem w oddzielnych preparatach, jeżeli dawki podtrzymujące pojedynczych substancji czynnych, odpowiadające zawartym w produkcie złożonym, pozwoliły uzyskać oczekiwane wartości ciśnienia tętniczego.

Nie należy zwiększać dawki produktu złożonego, jeżeli brak jest reakcji na leczenie. W takim przypadku leczenie powinno być kontynuowane np. poprzez zastosowanie poszczególnych składników w odpowiednich dawkach.

Ponieważ podczas zwiększania dawki benazeprylu chlorowodorku może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego – szczególnie u pacjentów z niedoborem soli i (lub) płynów (np. na skutek wymiotów/biegunki, wcześniejszego leczenia moczopędnego) lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym – pacjentów należy obserwować przez co najmniej 6 godzin. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Benazepril plus STADA 10/12,5 mg należy wyrównać istniejące niedobory soli i (lub) płynów.

Dawka powinna być dostosowana indywidualnych do potrzeb pacjenta.

Zazwyczaj stosowana dawka u pacjentów, dla których wskazane jest leczenie preparatem złożonym, wynosi 1 tabletkę powlekąną produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg na dobę.

Jeżeli ciśnienie tętnicze nie zostało odpowiednio zmniejszone przez zastosowanie takiej dawki, można podać 2 tabletkę powlekąną produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg na dobę po stopniowym zwiększaniu dawki benazeprylu chlorowodoru i hydrochlorotiazydu w oddzielnych preparatach.

W odosobnionych przypadkach nadciśnienia tętniczego, które jest trudne do kontrolowania, można rozważyć stosowanie 2 tabletek powlekanych produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg dwa razy na dobę, rano i wieczorem.

Dawkę należy zwiększać w odstępach nie krótszych niż 3 – 4 tygodnie.

Dawkowanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 60 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 1,2 < 1,8 mg/dl) i u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność (oddzielne zwiększanie dawki poszczególnych składników).

Sposób i czas leczenia

Benazepril plus STADA 10/12,5 mg może być przyjmowany z posiłkami lub bez. Zalecaną dawkę dobową należy przyjmować rano z dużą ilością płynu.

Nie należy dzielić tabletek powlekanych.

Czas leczenia ustalany jest przez lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg nie wolno stosować w przypadku:

- nadwrażliwości na benazeprylu chlorowodorek, tiazydy lub sulfonamidy (uwaga - możliwe reakcje krzyżowe), lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- obrzęku naczynio-nerwowego lub innego typu obrzęku naczynioruchowego w wywiadzie (np. związanego z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE),
- ciężkich zaburzeń czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 1,8 mg/dl lub klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min),
- dializoterapii,
- zwężenia tętnic nerkowych (obustronnego lub jedynej czynnej nerki),
- stanu po przeszczepieniu nerki,
- hemodynamicznie istotnego zwężenia zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatii przerostowej,
- niewyrównanej niewydolności serca,
- pierwotnego hiperaldosteronizmu,
- pierwotnych zaburzeń wątroby lub niewydolności wątroby,
- klinicznie istotnych zaburzeń elektrolitowych (hiperkalcemia, hiponatremia, hipokaliemia),
- dzieci,
- w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6),

Podczas leczenia produktem Benazepril plus STADA 10/12,5 mg nie należy przeprowadzać dializ lub hemofiltracji z użyciem poliakrylonitrylowych lub polisodowo–2–metyloalilosulfonianowych błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69).

W przypadku dializy lub hemofiltracji ze wskazań nagłych, należy zastosować inne leczenie nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca - nie stosować inhibitorów ACE lub zastosować błonę dializacyjną innego typu.

Podczas aferezy LDL (lipoprotein o małej gęstości) z siarczanem dekstranu może wystąpić zagrażająca życiu reakcja rzekomoanafilaktyczna związana z przyjmowaniem inhibitorów ACE.

Podczas leczenia odczuającego na jad owadów (np. użądlenia pszczoł i os) i jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE, mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne (np. obniżenie ciśnienia tętniczego, duszność, wymioty, skórne reakcje alergiczne), które w niektórych przypadkach mogą zagrażać życiu. W przypadku konieczności przeprowadzenia aferezy LDL lub odczulenia na jad owadów, inhibitor ACE należy czasowo zastąpić innym preparatem stosowanym w leczeniu nadciśnienia i niewydolności serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża:

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Produkt Benazepril plus STADA 10/12,5 mg można stosować tylko po bardzo krytycznej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, regularnie oceniając stan kliniczny i oznaczając parametry laboratoryjne, w przypadku:

- klinicznie znaczącego białkomoczu (więcej niż 1 g/dobę)
- zaburzonej odpowiedzi immunologicznej lub kolagenozy (np. toczeń rumieniowaty, twardzina skóry)
- jednoczesnego, ogólnoustrojowego podawania preparatów, które hamują reakcję immunologiczną (np. kortkosteroidy, cytostatyki, antymetabolity), allopurynolu, prokainamidu lub litu
- dny moczanowej
- zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej
- miażdżycy naczyń mózgowych
- miażdżycy naczyń wieńcowych
- cukrzycy lub cukrzycy utajonej
- zaburzeń czynności wątroby.

Przed zastosowaniem produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg należy skontrolować czynność nerek.

Szczególnie na początku leczenia, produkt Benazepril plus STADA 10/12,5 mg należy stosować ściśle kontrolując ciśnienie i (lub) parametry laboratoryjne u pacjentów:

- z niedoborem soli i (lub) płynów,
- z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy do 1,8 mg/dl lub klirens kreatyniny 30-60 ml/min),
- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- w wieku powyżej 65 lat.

Różnice etniczne:

- Tak jak inne inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II, benazeprylu chlorowodorek jest mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, przypuszczalnie z powodu większej częstości występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Następujące interakcje pomiędzy produktem Benazepril plus STADA 10/12,5 mg lub innym inhibitorem ACE, lub hydrochlorotiazydem zostały opisane podczas jednoczesnego stosowania:

Sól: osłabia działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg.

Leki przeciwnadciśnieniowe, azotany, leki rozszerzające naczynia krwionośne, barbiturany, fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: nasilają działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg.

Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne (np. kwas acetylosalicylowy, indometacyna): możliwe osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego i moczopędnego produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg. Szczególnie w przypadkach hipowolemii, może dojść do ostrej niewydolności nerek.

Salicylany w dużych dawkach: nasilenie toksycznego działania salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy przez hydrochlorotiazyd.

Potas, leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, amilorid, triamteren) jak również inne leki, które powodują zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi (np. heparyna): nasilenie działania inhibitora ACE powodującego zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi.

Preparaty, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi:

Zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy i badanie EKG jeżeli produkt Benazepril plus STADA 10/12,5 mg jest stosowany jednocześnie z lekami, na których farmakokinetykę i farmakodynamikę mają wpływ zaburzenia stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne) lub z innymi preparatami, wymienionymi poniżej, (w tym z niektórymi lekami przeciwaritmicznymi), powodującymi częstoskurcz typu *torsades de pointes*, dla którego hipokaliemia jest czynnikiem ryzyka:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, doperydol)
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Sympatykomimetyki (np. noradrenalina, adrenalina): działanie może być osłabione.

Tetracykliny: jednoczesne stosowanie tetracyklin i tiazydowych leków moczopędnych wzmacnia ryzyko zwiększenia stężenia mocznika wywołanego przez tetracykliny. Ta interakcja prawdopodobnie nie dotyczy doksycykliny.

Lit: zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi (regularna kontrola!).

Alkohol: nasilenie działania obniżającego ciśnienie tętnicze i działania alkoholu.

Glikozydy naparstnicy: działanie i działania niepożądane glikozydów naparstnicy mogą być nasilone w przypadku niedoboru potasu i (lub) magnezu.

Doustne leki przeciwcukrzycowe (np. sulfonilomocznik/biguanidy), insulina: osłabienie działania przez hydrochlorotiazyd i nasilenie działania hipoglikemizującego przez benazeprylu chlorowodorek.
Leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu (np. furosemid), glikokortykosteroidy, ACTH, karbenoksolon, amfoterycyna B, penicylina G, salicylany lub nadużywanie leków przeczyszczających: nasilenie utraty potasu i (lub) magnezu spowodowane przez hydrochlorotiazyd.

Allopuryinol, cytostatyki, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo, prokainamid: zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, leukopenia.

Cytostatyki (np. cyklofosfamid, fluorouracyl, metotreksat): nasilenie toksycznego działania na szpik kostny przez hydrochlorotiazyd (zwłaszcza granulocytopenia).

Leki nasenne, opioidy, leki znieczulające: nasilenie obniżenia ciśnienia tętniczego (należy poinformować anestezjologa o leczeniu produktem Benazepril plus STADA 10/12,5 mg).

Kolestyramina lub kolestypol: zmniejszenie wchłaniania hydrochlorotiazynu.

Leki zwiotczające mięśnie typu kurary: nasilenie i wydłużenie działania zwiotczającego mięśnie przez hydrochlorotiazyd (należy poinformować anestezjologa o leczeniu produktem Benazepril plus STADA 10/12,5 mg).

Metylodopa: pojedyncze przypadki hemolizy spowodowanej powstawaniem przeciwciał przeciw hydrochlorotiazydowi.

Allopuryinol lub amantadyna: zwiększenie częstości reakcji nadwrażliwości lub ryzyka działań niepożądanych.

Leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego: osłabienie działania przez hydrochlorotiazyd.

Diazoksyd: nasilenie działania hiperglikemizującego.

Witamina D, sole wapnia: zwiększenie stężenia wapnia w surowicy.

Cyklosporyna: możliwość zwiększenia ryzyka hiperurykემii.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden): zwiększenie biodostępności hydrochlorotiazynu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Inhibitory ACE:

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).
--

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży jest ograniczone, zwłaszcza podczas pierwszego trymestru ciąży. Dane uzyskane z badań na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu wiadomo, że jego stosowanie podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży może zaburzyć przepływ płodowo-łożyskowy i może powodować u płodu i noworodka działania takie jak, żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i zmniejszenia przepływu przez łożysko, bez korzystnego działania na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w przypadkach nadciśnienia samoistnego u kobiet w ciąży, poza rzadkimi przypadkami, kiedy nie można zastosować innego leczenia.

Laktacja

Benazepryl:

Ograniczone dane farmakokinetyczne wykazują bardzo małe stężenia w mleku kobiecym (patrz punkt 5.2). Chociaż te stężenia wydają się być nieznaczące klinicznie, nie zaleca się stosowania produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg podczas karmienia piersią niemowląt urodzonych przedwcześnie oraz przez kilka pierwszych tygodni po porodzie, ze względu na ryzyko działania na układ sercowo-naczyniowy i nerki, a także ze względu na niewystarczające doświadczenia kliniczne.

W przypadku starczych niemowląt, można rozważyć zastosowanie produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg u kobiet karmiących piersią, jeśli takie leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko pozostaje pod obserwacją w kierunku jakichkolwiek działań niepożądanych.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Tiazydowe leki moczopędne w dużych dawkach, powodujące znaczną diurezę, mogą hamować laktację.

Stosowanie produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg w okresie karmienia piersią nie jest zalecane.

Jeśli produkt Benazepril plus STADA 10/12,5 mg jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być tak mała, jak to możliwe.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie produktem Benazepril plus STADA 10/12,5 mg wymaga regularnej kontroli lekarskiej.

Z powodu możliwości wystąpienia indywidualnych różnic w reakcji, zdolność koncentracji może być osłabiona w stopniu zaburzającym zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub pracy bez odpowiedniego zabezpieczenia. Odnosi się szczególnie do początkowej fazy leczenia, okresu zwiększania dawki lub zmiany leku, jak również do jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Do oceny działań niepożądanych zastosowano następujący podział częstości ich występowania:

Bardzo często :	$\geq 10\%$
------------------------	-------------

Często:	$\geq 1\% - < 10\%$
Niezbyt często:	$\geq 0,1\% - < 1\%$
Rzadko:	$\geq 0,01\% - < 0,1\%$
Bardzo rzadko:	$\leq 0,01\%$ (w tym pojedyncze przypadki)

Podczas stosowania produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg lub innych inhibitorów ACE, lub hydrochlorotiazydu obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia serca i naczyniowe

Często, zwłaszcza na początku leczenia produktem Benazepril plus STADA 10/12,5 mg, jak również u pacjentów z niedoborem soli i (lub) płynów (np. na skutek wymiotów, biegunki, wcześniejszego stosowania leków moczopędnych), ciężkim nadciśnieniem tętniczym, a także podczas zwiększania dawki produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego (niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne), z objawami, takimi jak zawroty głowy, uczucie osłabienia, zaburzenia widzenia, a w niezbyt częstych przypadkach także z utratą przytomności (omdlenie). Zmiany w zapisie EKG oraz zaburzenia rytmu serca mogą występować często u pacjentów stosujących hydrochlorotiazyd na skutek hipokaliemii.

W związku z nadmiernym obniżeniem ciśnienia tętniczego wywołanym stosowaniem inhibitorów ACE obserwowano pojedyncze przypadki następujących działań niepożądanych: tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwienności (TIA), incydent naczyniowo-mózgowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często mogą wystąpić lub nasilić się zaburzenia czynności nerek, w pojedynczych przypadkach także ostra niewydolność nerek.

W niezbyt częstych przypadkach obserwowano białkomocz, czasami z towarzyszącym pogorszeniem czynności nerek.

Stwierdzono pojedyncze przypadki niebakteryjnego śródmiąższowego zapalenia nerek z następczą ostrą niewydolnością nerek podczas leczenia hydrochlorotiazydem.

Zaburzenia układu oddechowego

Często występuje suchy kaszel i zapalenie oskrzeli, niezbyt często duszność, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, a w pojedynczych przypadkach skurcz oskrzeli, zapalenie języka i suchość błony śluzowej jamy ustnej.

W pojedynczych przypadkach opisywano nagle występujący obrzęk płuc z objawami wstrząsu.

Przypuszcza się reakcję alergiczną na hydrochlorotiazyd.

W pojedynczych przypadkach wystąpił obrzęk naczynioruchowy spowodowany przez inhibitory ACE, obejmujący krtań, gardło i (lub) język (patrz punkt 4.9).

Zaburzenia żołądka i jelit / zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często mogą wystąpić nudności, dolegliwości ze strony nadbrzusza i zaburzenia trawienia, niezbyt często: wymioty, biegunka, zaparcie, utrata apetytu, zapalenie trzustki oraz, zwłaszcza w przypadku wcześniejszej kamicy żółciowej, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Podczas stosowania inhibitorów ACE niezbyt często obserwowano zespół rozpoczynający się od żółtaczki cholestatycznej i postępujący do martwicy wątroby (czasami zakończony zgonem). Związek ze stosowanym leczeniem nie jest jasny. Podczas leczenia inhibitorami ACE obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby, zapalenia wątroby oraz niedrożności (częściowej) jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często mogą wystąpić skórne reakcje alergiczne, takie jak wysypka, świąd, zaczerwienienie, niezbyt często: pokrzywka, pęcherzyca, zespół Stevensa-Johnsona, toczень rumieniowaty skórny, jak również toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (pojedyncze przypadki związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu) lub obrzęk naczynioruchowy obejmujący wargi, twarz i (lub) kończyny. Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego jest większa u pacjentów rasy czarnej pochodzących z Afryki niż u pacjentów innych ras. W pojedynczych przypadkach opisywano występowanie ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy.

Zmianom skórnyom może towarzyszyć gorączka, ból mięśni, ból/zapalenie stawów, zapalenie naczyń krwionośnych, eozynofilia, leukocytoza i (lub) zwiększone miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) oraz przyspieszone OB. Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, łuszczycopodobnych zmian skórnych, nadwrażliwości na światło, obfitego pocenia się, łysienia, oddzielania się paznokci od łożyska oraz nasilenia objawu Raynauda.

Niezbyt często, podczas stosowania dużych dawek hydrochlorotiazydu może wystąpić zakrzepica i zatorowość jako wynik zagęszczenia krwi, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub w przypadku zaburzeń żylnych.

Niezbyt często podczas stosowania hydrochlorotiazydu może dochodzić do zmniejszenia wytwarzania łoż.

Zaburzenia układu nerwowego

Często może wystąpić ból głowy, zmęczenie, senność, osłabienie, apatia, niezbyt często depresja, uczucie „pustki” w głowie, bezsenność, nerwowość, impotencja, parestezje, zaburzenia równowagi, splątanie, zaburzenia nastroju, stany lękowe, szum uszny, niewyraźne widzenie i zaburzenia smaku lub przemijająca utrata smaku.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często mogą wystąpić kurcze mięśni, osłabienie mięśni szkieletowych, ból mięśni oraz, na skutek hipokalemii, niedowład.

Badania diagnostyczne

Często występuje zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu, liczby leukocytów lub płytek krwi.

Niezbyt często może wystąpić niedokrwistość (w tym niedokrwistość aplastyczna), trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, eozynofilia, a w pojedynczych przypadkach agranulocytoza lub pancytopenia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, kolagenozami lub jednocześnie stosujących allopurynol, prokainamid lub określone leki, które hamują odpowiedź immunologiczną.

W pojedynczych przypadkach zgłaszano przypadki hemolizy/niedokrwistości hemolitycznej, także związanej z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, jednak nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem inhibitora ACE.

Hydrochlorotiazyd może czasami powodować hipokalemię, hipochloremię, hipomagnezemię, hiperkalcemię, glukozurię oraz zasadowicę metaboliczną. Obserwowano zwiększenie stężenia glukozy, cholesterolu, triglicerydów, kwasu moczowego i aktywności amylazy w surowicy krwi.

Często, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w surowicy krwi oraz zmniejszenie stężenia sodu w surowicy krwi.

U pacjentów z cukrzycą obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi.

Może wystąpić zwiększone wydalenie białka z moczem.

W pojedynczych przypadkach może wystąpić zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych.

Uwagi

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Benazepril plus STADA 10/12,5 mg i regularnie podczas jego trwania należy monitorować powyższe parametry laboratoryjne. Szczególnie na początku leczenia oraz u pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, kolagenozami, pacjenci

w podeszłym wieku), pacjentów leczonych preparatami immunosupresyjnymi, cytostatykami, allopurynolem, prokainamidem, glikozydami naparstnicy, glikokortykosteroidami oraz środkami przeczyszczającymi należy kontrolować przez krótki czas stężenie elektrolitów, kreatyniny i glukozy w surowicy krwi oraz morfologię.

W przypadku wystąpienia żółtaczki lub znacznego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i zastosować odpowiednie postępowanie.

W przypadku podejrzenia ciężkiej reakcji skórnej należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i w razie potrzeby przerwać stosowanie produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg.

W przypadku wystąpienia objawów, takich jak: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i (lub) ból gardła w trakcie stosowania leku Benazepril plus STADA 10/12,5 mg należy niezwłocznie skontrolować liczbę krwinek białych.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

W zależności od stopnia przedawkowania, mogą wystąpić następujące objawy: diureza ciągła, zaburzenia elektrolitowe, ciężkie niedociśnienie, zaburzenia świadomości (do śpiączki włącznie), drgawki, niedowład, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, wstrząs krążeniowy, niewydolność nerek, niedrożność porażenna jelit.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

- a) W przypadku zagrażającego życiu obrzęku naczynioruchowego języka, głośni i (lub) gardła zaleca się następujące postępowanie: natychmiastowe podanie podskórne 0,3 – 0,5 mg adrenaliny lub powolne dożylnie podanie 0,1 mg adrenaliny (należy przestrzegać zaleceń dotyczących rozcieńczania!) pod kontrolą EKG i ciśnienia tętniczego, a następnie ogólnoustrojowe podanie glikokortykosteroidów. Ponadto zaleca się dożylnie podanie leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H_2 .
Jako uzupełnienie podania adrenaliny można rozważyć podanie inaktywatora C1, jeśli zdiagnozowano niedobór inaktywatora C1.

- b) W przypadku przedawkowania lub zatrucia, postępowanie zależy od sposobu i czasu przyjęcia leku oraz od rodzaju i nasilenia objawów. Jako uzupełnienie ogólnych metod terapeutycznych mających na celu usunięcie benazeprylu chlorowodoru i hydrochlorotiazydu (np. płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu w ciągu 30 minut po przyjęciu produktu Benazepril plus STADA 10/12,5 mg) należy monitorować parametry życiowe i korygować je w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej.
Hydrochlorotiazyd i benazeprylu chlorowodorek nie są usuwane podczas dializy w stopniu istotnym klinicznie.

W przypadku niedociśnienia tętniczego, najpierw należy wyrównać niedobory elektrolitów i płynów, a jeśli nie będzie to skuteczne, należy dodatkowo podać dożylnie katecholaminy. Można rozważyć zastosowanie angiotensyny II. W przypadku bradykardii opornej na leczenie należy zastosować rozrusznik serca. Należy stale kontrolować równowagę wodno-elektrolitową oraz kwasowo-zasadową, jak również stężenie glukozy we krwi oraz substancji wydalanych przez nerki. W przypadku hipokalemii należy uzupełnić potas.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny i leki moczopędne
Kod ATC: C09BA07

Mechanizm działania

Benazeprylu chlorowodorek

Benazeprylu chlorowodorek jest hydrolizowany w wątrobie do benazeprylatu, który jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę. Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest dwupeptydazą peptydylową, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II o działaniu zwężającym naczynia krwionośne.

Zahamowanie ACE prowadzi do zmniejszenia wytwarzania substancji o działaniu zwężającym naczynia krwionośne – angiotensyny II – w tkankach i osoczu krwi, co powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu i, w następstwie, zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II, a wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększonej aktywności reninowej osocza krwi.

Ponieważ ACE metabolizuje także bradykininę, peptyd o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, zahamowanie ACE prowadzi do zwiększonej aktywności krążących i miejscowych układów kalikreina-kinina (i następnie do aktywacji układu prostaglandyn). Możliwe jest, że mechanizm ten jest składową działania przeciwnadciśnieniowego inhibitorów ACE i jest odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest benzotiadiazyną. Tiazydy działają bezpośrednio na nerki poprzez zwiększenie wydalania chlorku sodu, a przez to związanej z nim wody.

Ich głównym miejscem działania o znaczeniu klinicznym jest początkowy odcinek kanalka dystalnego.

Hamują tam niezależne od potencjału elektrycznego wchłanianie zwrotne NaCl przez błonę luminalną komórek. Wydalanie potasu i magnezu ulega zwiększeniu, zaś wapnia zmniejszeniu. Hydrochlorotiazyd powoduje niewielkie wydalanie dwuwęglanów, a wydalanie chlorków jest większe niż sodu.

Podczas leczenia hydrochlorotiazydem może wystąpić kwasica metaboliczna. Hydrochlorotiazyd jest czynnie wydalany w kanaliku proksymalnym. Działanie moczopędne pozostaje niezmienione w przypadku kwasicy lub zasadowicy metabolicznej.

Za możliwe mechanizmy przeciwnadciśnieniowego działania hydrochlorotiazydu uważa się zmiany w równowadze sodowej, zmniejszenie objętości wody pozakomórkowej i objętości osocza, zmiany w oporze naczyń nerkowych i zmniejszenie odpowiedzi na noradrenalinę i angiotensynę II.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt Benazepril plus STADA 10/12,5 mg wykazuje zarówno działanie przeciwnadciśnieniowe, jak i moczopędne.

Benazeprylu chlorowodorek i hydrochlorotiazyd są stosowane w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe obu substancji jest w przybliżeniu addytywne, benazeprylu chlorowodorek może zmniejszać utratę potasu związaną z działaniem hydrochlorotiazydu.

Benazeprylu chlorowodorek

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosowanie benazeprylu chlorowodoru prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca. W badaniach hemodynamicznych, benazeprylu chlorowodorek powodował znaczące zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Z zasady nie występowały klinicznie istotne zmiany ani w nerkowym przepływie osocza, ani w przesączaniu kłębuszkowym.

U większości pacjentów, działanie przeciwnadciśnieniowe pojawiało się po upływie około godziny od doustnego podania benazeprylu chlorowodoru, zaś było najsilniejsze po 2-4 godzinach.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podawanej dawki benazeprylu chlorowodorku zwykle osiągnięte było po 3-4 tygodniach.

Podczas stosowania zalecanej dawki dobowej, działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się również w trakcie stosowania długotrwałego. Nagłe przerwanie leczenia benazeprylu chlorowodorkiem nie powoduje gwałtownego i znacznego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi (nadciśnienia z „odbicia”).

Hydrochlorotiazyd

Wydalenie elektrolitów i wody powodowane przez hydrochlorotiazyd rozpoczyna się po upływie 2 godzin, jest największe po 3-6 godzinach i utrzymuje się przez 6-12 godzin.

Działanie przeciwnadciśnieniowe pojawia się po upływie 3-4 dni i utrzymuje się do tygodnia po zakończeniu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Benazeprylu chlorowodorek

Benazeprylu chlorowodorek jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu postaci niezmienionej benazeprylu chlorowodorku jest osiągnięte po upływie 0,5 godziny. Wchłonięta część leku – mierzona poprzez oznaczanie benazeprylu chlorowodorku i jego metabolitów w moczu – wynosi co najmniej 37% przyjętej dawki. Jednoczesne spożycie pokarmu spowalnia wchłanianie benazeprylu chlorowodorku, jednak nie ma wpływu na ilość wchłoniętego leku. Dlatego benazeprylu chlorowodorek może być przyjmowany zarówno w trakcie posiłków, jak i niezależnie od nich. Dochodzi do szybkiej aktywacji biologicznej, z wytworzeniem farmakologicznie czynnego metabolitu, benazeprylatu, który osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie 1,5 godziny. Pole powierzchni pod krzywą (AUC) jest 10 razy większe dla benazeprylatu niż dla benazeprylu chlorowodorku. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej benazeprylu chlorowodorku, kinetyka leku w osoczu charakteryzuje się szybką eliminacją niezmienionej substancji (zakończoną po 4 godzinach) oraz dwufazową eliminacją metabolitu benazeprylatu. Końcowa faza eliminacji benazeprylatu po 24 godzinach prawdopodobnie odzwierciedla silne wiązanie substancji z enzymem konwertującym angiotensynę. Kinetyka nie ulega zmianie po wielokrotnym podawaniu dawek (5-20 mg na dobę). Podczas leczenia długoterminowego z dawkowaniem raz na dobę nie dochodzi do znaczącej kumulacji. Efektywny okres półtrwania benazeprylatu, który jest kluczowy do osiągnięcia stężenia substancji czynnej w osoczu w stanie stacjonarnym, wynosi 10-11 godzin.

Stan stacjonarny jest osiągnięty po około 2-3 dniach. Po doustnym podaniu benazeprylu chlorowodorku tylko śladowe ilości benazeprylu chlorowodorku w postaci niezmienionej są wykrywane w moczu, wobec około 20% dawki wydalanej w postaci benazeprylatu. Dwoma kolejnymi metabolitami są acylowane pochodne glukuronidowe benazeprylu chlorowodorku i benazeprylatu. W zakresie dawek 5-20 mg, pole powierzchni pod krzywą (AUC) i maksymalne stężenie w osoczu benazeprylu chlorowodorku i benazeprylatu są prawie proporcjonalne do przyjętej dawki. Badania wykazały, że w zakresie dawek 2-80 mg występują niewielkie, jednak istotne statystycznie odchylenia od proporcjonalności w stosunku do dawki. Może być to związane z wysyceniem miejsc wiązania benazeprylatu do enzymu konwertującego angiotensynę. Stopień wiązania benazeprylu chlorowodorku i benazeprylatu z białkami osocza wynosi około 95%. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym najmniejsze stężenie benazeprylatu w osoczu w stanie stacjonarnym jest uzależnione od wielkości dawki dobowej. U pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min), kinetyka benazeprylu chlorowodorku i benazeprylatu jest zaburzona tylko w niewielkim stopniu. Dostosowanie dawki nie jest konieczne u tych pacjentów. W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) kinetyka benazeprylatu jest istotnie zaburzona; powoduje to wolniejszą eliminację i względnie wyraźną kumulację, co wymaga zmniejszenia dawki. Nawet u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, benazeprylu chlorowodorek i benazeprylat są usuwane z osocza z kinetyką podobną do obserwowanej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Benazeprylat nie podlega dializie w stopniu istotnym klinicznie. Biodostępność benazeprylu chlorowodorku nie jest zaburzona w przypadku jednoczesnego podawania następujących leków:

hydrochlorotiazydu, furosemidu, chlorotalidonu, digoksyny, propranololu, atenololu, nifedypiny, naproksenu lub cymetydyny. Podobnie, jednoczesne podawanie benazeprylu chlorowodorku nie zaburza w istotnym stopniu biodostępności tych leków (nie badano kinetyki cymetydyny).

Laktacja

U dziewięciu kobiet, którym podawano doustnie benazepryl w dawce 20 mg na dobę przez 3 dni (nie określono czasu po porodzie), wykrywano największe stężenia benazeprylu w mleku wynoszące 0,9 µg/l w godzinę po podaniu dawki oraz czynnego metabolitu, benazeprylatu 2 µg/l w 1,5 godziny po podaniu dawki.

Ocenia się, że dziecko karmione piersią otrzyma dawkę benazeprylu mniejszą niż 0,14% dawki, wyliczonej na masę ciała matki.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest wchłaniany w 60-75% po podaniu doustnym.

Maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu wynoszące 70 ng/ml było osiągane po 1,5 – 4 godzinach po doustnym podaniu 12,5 mg hydrochlorotiazydu, 142 ng/ml - po 2 – 5 godzinach po doustnym podaniu 25 mg hydrochlorotiazydu i 260 ng/ml - po 2 – 4 godzinach po doustnym podaniu 50 mg hydrochlorotiazydu. Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 65%; względna objętość dystrybucji wynosi 0,5 – 1,1 l/kg.

Hydrochlorotiazyd jest wydalany przez nerki prawie wyłącznie w postaci niezmienionej (więcej niż 95%); po podaniu pojedynczej dawki doustnej, 50-70% dawki jest wydalone w ciągu 24 godzin, a wykrywalne ilości pojawiają się w moczu już po 60 minutach.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 6-8 godzin.

W przypadku niewydolności nerek wydalenie jest zmniejszone, a okres półtrwania wydłużony. Dlatego nerkowy klirens hydrochlorotiazydu wykazuje ściśle zależność od klirensu kreatyniny.

W przypadku marskości wątroby nie stwierdzono istotnych zmian w farmakokinetyce hydrochlorotiazydu.

Biodostępność

Całkowita biodostępność benazeprylatu po doustnym podaniu benazeprylu chlorowodorku wynosi około 28%.

Biodostępność hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi około 60%. Biodostępność benazeprylatu i hydrochlorotiazydu nie jest zaburzona podczas jednoczesnego podawania benazeprylu chlorowodorku i hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologii ogólnej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazują specjalnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu dawki skojarzonej benazeprylu i hydrochlorotiazydu na rozmnażanie. Badania na zwierzętach, przeprowadzone z każdą z dwóch substancji czynnych, wykazały działanie embriotoksyczne (benazepryl), ale nie teratogenne u trzech gatunków (benazepryl, hydrochlorotiazyd). Wykazano, że inne inhibitory konwertazy angiotensyny wywołują działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodu, skutkujące śmiercią płodu i występowaniem wad wrodzonych, w szczególności dotyczących czaszki. Zgłaszano również toksyczne działanie na płód, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu i przetrwały przewód tętniczy. Przypuszcza się, że występowanie tych zaburzeń rozwojowych częściowo związane jest z bezpośrednim działaniem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo wynika z niedokrwienia wywołanego niedociśnieniem tętniczym u matki i zmniejszenia płodowo-łożyskowego przepływu krwi oraz zaopatrzenia płodu w tlen /składniki odżywcze.

W badaniach na zwierzętach hydrochlorotiazyd przenika barierę łożyskową.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana

Kroskarmeloza sodowa

Olej rycynowy, uwodorniony

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 8000

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium

Pojemnik PP z wieczkiem z LDPE i środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 42, 50, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14637

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

21.05.2008/28.07.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24.08.2012