

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LOTENSIN HCT, 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg chlorowodorku benazeprylu (*Benazeprili hydrochloridum*) i 12,50 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancje pomocnicze: 200,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

LOTENSIN HCT (10 mg + 12,5 mg): tabletki owalnego kształtu i różowego koloru, podzielne (z kreską dzielącą po jednej stronie).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego, jeżeli monoterapia jest nieskuteczna.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia przeciwnadciśnieniowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Lotensin HCT dostępny jest w trzech mocach: 5 mg + 6,25 mg, 10 mg + 12,5 mg i 20 mg + 25 mg.

Zgodnie z podstawową zasadą, leczenie nadciśnienia tętniczego powinno być rozpoczynane od małych i stopniowo zwiększanych dawek pojedynczej substancji czynnej.

U pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio na monoterapię inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE), można uzyskać znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego stosując produkt Lotensin HCT. Pacjenci stosujący 10 mg (lub 20 mg) produktu Lotensin (benazeprylu chlorowodorku) jeden raz na dobę, mogą rozpocząć stosowanie produktu Lotensin HCT 10 mg + 12,5 mg (lub 20 mg + 25 mg) jeden raz na dobę.

U pacjentów, przyjmujących hydrochlorotiazyd lub inny tiazydowy lek moczopędny ale bez osiągnięcia oczekiwanego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, można uzyskać znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego stosując produkt Lotensin HCT. U tych pacjentów, należy przerwać stosowanie leku moczopędnego na co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Lotensin HCT. Pacjenci wcześniej leczeni hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg lub 50 mg jeden raz na dobę, powinni rozpoczynać stosowanie produktu Lotensin HCT od dawki 10 mg + 12,5 mg. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie do potrzeb pacjenta. Nie należy zwiększać dawki produktu złożonego, jeżeli brak jest odpowiedzi klinicznej na leczenie.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego związanego ze zwiększeniem dawki chlorowodoru benazeprylu - szczególnie u pacjentów z niedoborem elektrolitów i (lub) odwodnionych np. wymioty i (lub) biegunka, wcześniejszego stosowania leków moczopędnych - pacjentów należy kontrolować przez co najmniej 6 godzin.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lotensin HCT należy wyrównać istniejące niedobory soli i (lub) elektrolitów.

Pacjenci, u których uzyskano oczekiwane obniżenie ciśnienia krwi podczas stosowaniu dawki 25 mg hydrochlorotiazydu na dobę ale ze znaczną utratą potasu w wyniku tej terapii, mogą uzyskać podobne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi bez zaburzeń elektrolitowych, po rozpoczęciu stosowania produktu Lotensin HCT w dawce 5 mg + 6,25 mg. Należy jednak kontrolować stężenie potasu (patrz punkt 4.4).

Terapia zamienna: benazeprylu chlorowodorek i hydrochlorotiazyd stosowane w postaci odrębnych tabletek w leczeniu skojarzonym, mogą zostać zastąpione przez produkt Lotensin HCT. Produkt Lotensin HCT powinien być stosowany, jeżeli wcześniejsze leczenie dawkami podtrzymującymi pojedynczych substancji czynnych odpowiadające tym zawartym w produkcie złożonym pozwoliły uzyskać oczekiwane wartości ciśnienia tętniczego.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min) należy zachować szczególną ostrożność podczas ustalania dawkowania oraz jego zwiększania (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $\leq$ 30 ml/min), którzy wymagają leczenia lekami moczopędnymi, bardziej wskazane jest podawanie chlorowodoru benazeprylu w skojarzeniu z diuretykiem pętlowym niż z tiazydowym lekiem moczopędnym. Stosowanie produktu Lotensin HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u dzieci

Nie ma doświadczeń ze stosowaniem leku u dzieci, dlatego nie należy go podawać w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na chlorowodorek benazeprylu lub hydrochlorotiazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na inne inhibitory ACE lub inne pochodne sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie w związku z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE, a także dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Bezmocz, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny $<$ 30 ml/min).
- Niewydolność wątroby.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia oraz objawowa hiperurykemia.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Reakcje rzekomoanafilaktyczne oraz pokrewne

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE (w tym Lotensinem) może wystąpić szereg działań niepożądanych. Niektóre z nich są ciężkie, przypuszczalnie z powodu wpływu inhibitorów

konwertazy angiotensyny na metabolizm eikozanoidów i polipeptydów, w tym endogennej bradykininy.

Reakcje nadwrażliwości mogą występować u pacjentów, u których występowała w przeszłości alergia lub astma oskrzelowa, a także bez alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym także chlorowodorkiem benazeprylu, opisywano obrzęk naczynioruchowy twarzy, warg, języka, głośni oraz krtani. Może on wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić produkt Lotensin HCT i zastosować odpowiednie leczenie z obserwacją stanu pacjenta, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg najczęściej ustępuje bez leczenia, choć zastosowanie leków przeciwhistaminowych jest korzystne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy z obrzękiem krtani jest niebezpieczny dla życia. Jeżeli obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani i może prowadzić do niedrożności dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, m.in. podskórne podanie roztworu adrenaliny 1:1000 (0,3 ml - 0,5 ml) i (lub) zapewnić drożność dróg oddechowych.

Odnotowano częstsze występowanie obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorami ACE u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy nie związany z leczeniem inhibitorami ACE, ryzyko tego powikłania w trakcie stosowania inhibitora ACE jest większe (patrz także punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania przeciwko jadom owadów błonkoskrzydłych

Grożne dla życia reakcje rzekomoanafilaktyczne opisano u dwóch pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego z zastosowaniem jadu owadów błonkoskrzydłych. Przed odczulaniem należy zmienić lek przeciwnadciśnieniowy na lek nie będący inhibitorem ACE w celu uniknięcia takich reakcji.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas dializy i plazmaferezy

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas plazmaferezy LDL (lipoprotein o niskiej gęstości), przy użyciu siarczanu dekstranu do absorpcji, opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne. Przed wykonaniem aferezy należy zmienić lek przeciwnadciśnieniowy na lek nie będący inhibitorem ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne były opisywane u pacjentów dializowanych przy użyciu błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (high-flux) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE. U tych pacjentów należy rozważyć użycie innego rodzaju błon dializacyjnych albo zastosowanie leku przeciwnadciśnieniowego z innej klasy.

Objawowe niedociśnienie tętnicze

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym objawowe niedociśnienie tętnicze obserwuje się rzadko. W przypadku chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych inhibitorami ACE, objawowe niedociśnienie tętnicze jest bardziej prawdopodobne u pacjentów ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej lub nadmierną utratą soli spowodowanymi długotrwałym stosowaniem leków moczopędnych, ograniczonym spożyciem soli, dializą, biegunką lub wymiotami. Należy wyrównać niedobory płynów i (lub) nadmierną utratę soli przed rozpoczęciem stosowania produktu Lotensin HCT.

Lotensin HCT należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych dodatkowo innymi lekami hipotensyjnymi. Hydrochlorotiazyd, składnik produktu Lotensin HCT, nasila działanie innych leków hipotensyjnych.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i w razie konieczności zastosować dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Przemijająca reakcja hipotensyjna nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania leku. Na ogół po uzyskaniu

normalizacji ciśnienia tętniczego krwi w wyniku zwiększenia objętości płynów możliwe jest podawanie produktu Lotensin HCT w zmniejszonych dawkach lub odpowiednie zastosowanie jednej z substancji czynnych w monoterapii.

U pacjentów z niewydolnością serca (i z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek) obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca, stosowanie leku z grupy inhibitorów ACE może spowodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego, któremu może towarzyszyć skąpomocz lub postępująca azotemia oraz rzadziej ostra niewydolność nerek. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest największe u pacjentów z niewydolnością serca o większym stopniu zaawansowania, o czym może świadczyć stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza, najlepiej w szpitalu, oraz kontrolować ich stan ogólny przez pierwsze dwa tygodnie leczenia, a ponadto zapewnić ścisłą kontrolę przy każdej zmianie dawkowania benazeprylu i (lub) leku moczopędnego. Podobne uwagi mogą dotyczyć pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Zaburzenie czynności nerek

Lotensin HCT należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą nerek. U pacjentów z chorobą nerek tiazydowe leki moczopędne mogą wywołać azotemię oraz przyspieszyć jej rozwój podczas wielokrotnego ich podawania. U pacjentów z niewydolnością nerek może dochodzić do nasilenia działania hydrochlorotiazydu. W przypadku postępujących zaburzeń czynności nerek, charakteryzujących się zwiększeniem stężenia azotu pozabiałkowego, należy ponownie dokonać starannej oceny leczenia, z uwzględnieniem możliwości odstawienia leku moczopędnego. W razie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna przez chlorowodorek benazeprylu, u wrażliwych pacjentów może wystąpić zaburzenie czynności nerek. U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna, leczenie inhibitorami ACE (w tym chlorowodorkiem benazeprylu) może być związane ze skąpomoczem lub postępującą azotemią oraz (rzadko) ostrą niewydolnością nerek. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zwężeniem tętnicy nerkowej w jednej lub obydwu nerkach, leczenie chlorowodorkiem benazeprylu powodowało zwiększenie stężenia mocznika we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy. Zwiększenie tych wartości było przemijające, po odstawieniu chlorowodorku benazeprylu lub leku moczopędnego albo też obydwu leków. U pacjentów z tej grupy leczenie produktem Lotensin HCT należy rozpoczynać od małych dawek, pod ścisłym nadzorem lekarza, ostrożnie zwiększając dawki i kontrolując czynności nerek w ciągu pierwszych paru tygodni leczenia.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej wcześniejszej choroby naczyń nerkowych podczas stosowania benazeprylu zwiększało się stężenie mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy (zwykle nieznacznie i przemijająco), szczególnie wtedy gdy chlorowodorek benazeprylu podawano w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. Jeśli takie zmiany wystąpią w trakcie stosowania leku Lotensin HCT, leczenie złożonym produktem należy przerwać. Można podjąć próbę ponownego leczenia mniejszą dawką produktu lub podawać jedną lub obydwie substancje czynne w monoterapii.

Ocena stanu zdrowia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna zawsze zawierać wynik badania czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.2).

Agranulocytoza/neutropenia

U pacjentów leczonych kaptoprylem - inny lek z grupy inhibitorów ACE, opisywano agranulocytozę i zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego. Powyższe działania niepożądane występują częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, szczególnie w przypadku pacjentów na układową zapalną chorobę tkanki łącznej, taką jak toczeń rumieniowaty układowy czy twardzina skóry, pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, bądź w przypadku współistnienia tych czynników. U niektórych pacjentów z tej grupy rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w niewielkiej liczbie przypadków nie reagowały na intensywną antybiotykoterapię.

W tej grupie pacjentów zaleca się okresowe kontrolowanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia. Brak wystarczających danych pochodzących z badań klinicznych z zastosowaniem chlorowodoru benazeprylu, które potwierdzałyby, że powoduje on występowanie agranulocytozy w podobnych przypadkach. U pacjentów z układową zapalną chorobą tkanki łącznej, szczególnie wtedy gdy wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek, należy rozważyć potrzebę kontrolowania liczby białych krwinek.

Zapalenie wątroby i niewydolność wątroby

Istnieją nieliczne doniesienia o występowaniu zespołu chorobowego rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego w kierunku piorunującej martwicy wątroby, z których część była zakończona zgonem u chorych leczonych inhibitorami ACE. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Pacjenci otrzymujący inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, powinni przerwać stosowanie leku i pozostawać pod odpowiednią kontrolą lekarza.

Zaburzenie czynności wątroby

Lotensin HCT należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany gospodarki wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową (patrz "Niewydolność wątroby").

Toczeń rumieniowaty układowy

Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub uaktywnieniu toczenia rumieniowatego układowego w związku ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych.

Przeszczepienie nerki

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania benazeprylu u pacjentów z niedawno przeżytym przeszczepieniem nerki, leczenie benazeprylu nie jest zalecane.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Stosowanie produktu Lotensin HCT nie jest zalecane, gdyż pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, które działają poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna.

Ciąża

Leczenia inhibitorami ACE nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE uważa się za niezbędne.

W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE oraz zastosować leczenie alternatywne, jeśli jest to konieczne (patrz punkt 4.3 oraz 4.6).

Środki ostrożności

Zmiany w stężeniach elektrolitów w surowicy krwi

W niektórych przypadkach, w czasie leczenia inhibitorami ACE, w tym benazeprylem, obserwowano zwiększone stężenie potasu w surowicy. Tiazydowe leki moczopędne mogą powodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia oraz zasadowica hipochloremiczna). Objawami ostrzegawczymi zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej są: suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, uczucie osłabienia, ospałość, senność, niepokój ruchowy, bóle lub kurcze mięśni, męczliwość mięśni, niedociśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia, nudności i (lub) wymioty. Hipokaliemia może również spowodować nadwrażliwość lub nadmierną reakcję serca na toksyczne działanie produktów naparstnicy. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, w przypadku nasilonej diurezy lub niedostatecznej doustnej podaży elektrolitów oraz u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH. W celu wykrycia zaburzeń gospodarki elektrolitowej, na początku leczenia oraz w odpowiednich odstępach czasu, należy wykonywać oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE i tiazydowy lek moczopędny, w tym produkt Lotensin HCT, należy unikać stosowania preparatów potasu lub zamienników soli zawierające potas lub leków moczopędnych oszczędzających potas, chyba że uznane jest to za konieczne (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Zwiększone ryzyko hiperkaliemii występuje u pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą a także u pacjentów stosujących inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę).

Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia z moczem i powodować okresowe, niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy przy braku stwierdzonych zaburzeń metabolizmu wapnia. U kilku pacjentów leczonych długotrwale tiazydowymi lekami moczopędnymi zaobserwowano patologiczne zmiany przytarczyc połączone z hiperkalcemią i hipofosfatemią. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed badaniem czynności przytarczyc. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii, wymagane jest dalsze uściślenie rozpoznania. Nie obserwowano częstych powikłań nadczynności przytarczyc takich jak kamica nerkowa, resorpcja kości czy choroba wrzodowa.

U pacjentów z obrzękami podczas upałów może wystąpić hiponatremia. Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i zwykle nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może spowodować hipomagnezmię.

Inne zaburzenia metaboliczne:

U chorych na cukrzycę leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy ściśle monitorować glikemię w pierwszym miesiącu stosowania inhibitora ACE. U chorych na cukrzycę może być konieczna zmiana dawkowania insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. W trakcie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może ujawnić się cukrzyca utajona. W większych dawkach tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, trójglicerydów oraz kwasu moczowego w surowicy krwi.

Kaszel

Opisywano występowanie uporczywego suchego kaszlu w czasie stosowania inhibitorów ACE, powstałego zapewne z powodu hamowania degradacji endogennej bradykininy. Kaszel ten zawsze ustępuje po zaprzestaniu leczenia. W różnicowaniu przyczyny kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa, że pacjent otrzymuje inhibitor ACE. U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu przy pomocy leków o działaniu hipotensyjnym, inhibitory ACE hamują wytwarzanie angiotensyny II w odpowiedzi na kompensacyjne uwalnianie reniny. Niedociśnienie tętnicze spowodowane przez ten mechanizm należy wyrównać przez zwiększenie objętości krwi krążącej.

Zwężenie aorty lub zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub innym zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory. Należy unikać stosowania leków z tej grupy w przypadku wstrząsu kardiogenego i istotnego hemodynamicznego zwężenia odpływu.

Test antydopingowy

Hydrochlorotiazyd zawarty w produkcie może dawać dodatni wynik w teście antydopingowym.

Lit

Skojarzone leczenie z litem nie jest na ogół zalecane (patrz punkt 4.5).

Dzieci

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci z nadciśnieniem tętniczym są ograniczone.

Różnice etniczne

Podobnie jak inne inhibitory ACE, chlorowodorek benazeprylu jest mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u osób należących do innych ras, co może być spowodowane częstszym występowaniem małej aktywności reniny w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należących do rasy czarnej.

Laktoza

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego leczenia lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (np. spironolakton, triamteren, amilorid), leczenia uzupełniającego potasem lub podawania zamienników soli zawierających potas, ponieważ może to zwiększyć ryzyko hiperkaliemii. Jeżeli wymagane jest leczenie skojarzone, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w czasie terapii litem, opisywano zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz objawy zatrucia litem. Ponieważ tiazydowe leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, ryzyko toksyczności litu zapewne zwiększa się jeszcze bardziej gdy tiazydowy lek moczopędny podawany jest z inhibitorem ACE, jak to się dzieje w przypadku leczenia produktem Lotensin HCT. Zaleca się ostrożność oraz częste kontrolowanie stężenia litu w surowicy w przypadku jednoczesnego podawania produktu Lotensin HCT i litu.

Tiazydowe leki moczopędne nasilają działanie pochodnych kuraryny i leków hipotensyjnych (np. guanetydyny, metyldopy, beta - adrenolityków, leków rozszerzających naczynia krwionośne, antagonistów wapnia, inhibitorów ACE).

Działanie hipokaliemiczne leków moczopędnych mogą nasilać kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna i karbenoksolon (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne mogą się pojawiać jako działania niepożądane, co sprzyja zaburzeniom rytmu serca wywołanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Tiazydowe leki moczopędne (w tym hydrochlorotiazyd) mogą wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczna zmiana dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Działania diuretyczne, natriuretyczne i hipotensyjne tiazydowych leków moczopędnych mogą być zmniejszone przez skojarzone podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. U niektórych pacjentów, hipotensyjne działanie inhibitorów ACE może ulec zmniejszeniu, kiedy podawane są razem z indometacyną. W kontrolowanym badaniu klinicznym indometacyna nie wpływała na działanie hipotensyjne produktu Lotensin HCT.

Wchłanianie hydrochlorotiazydu ulega osłabieniu w obecności anionowych żywic jonowymiennych. Leki moczopędne pochodne sulfonamidów należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed lub 4 do 6 godzin po zażyciu tych żywic. Pojedyncze dawki cholestyraminy lub kolestypolu wiążą hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie z przewodu pokarmowego, odpowiednio do 85% i 43% .

Leczenie skojarzone tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol, zwiększać ryzyko działań niepożądanych amantadyny, nasilać

działanie hiperglikemizujące diazoksydu oraz zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) oraz nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może ulec zwiększeniu przez leki cholinolityczne (np. atropina, biperyden), co jest najwidoczniej spowodowane przez zmniejszenie aktywności perystaltycznej przewodu pokarmowego oraz szybkości opróżniania żołądka z treści pokarmowej.

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi.

Skojarzone leczenie z cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii oraz powikłań takich jak dna moczanowa.

W literaturze istnieją doniesienia o niedokrwistości hemolitycznej występującej podczas skojarzonego podawania hydrochlorotiazydu i metyldopy.

U pacjentów stosujących jednocześnie hydrochlorotiazyd i karbamazepinę może wystąpić hiponatremia. Pacjenci powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia hiponatremii oraz obserwowani pod względem możliwości wystąpienia objawów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Inhibitory ACE:

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne nie dostarczyły wystarczających dowodów na ryzyko teratogenicznego wpływu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu tego ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne.

W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE, a w razie potrzeby zastosować leczenie alternatywne.

Ekspozycja na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży zwiększa ryzyko fetotoksyczności (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksycznego wpływu na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czynności nerek oraz czaszki. Noworodki, których matki stosowały inhibitory ACE należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.3 oraz 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, a szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, są ograniczone. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogorszyć perfuzję łożysko-płód oraz może powodować u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenię.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego w związku z ryzykiem zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być wykorzystywany w celu leczenia nadciśnienia samoistnego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy żadne inne leczenie nie może być zastosowane.

Laktacja

Benazepryl:

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo małe stężenia w mleku (patrz punkt 5.2). Chociaż te stężenia wydają się nie mieć znaczenia klinicznego, nie zaleca się stosowania Lotensin HCT podczas karmienia piersią wcześniaków oraz przez kilka pierwszych tygodni po porodzie ze względu na potencjalne oddziaływanie na układ krążenia i na nerki, oraz ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego.

W przypadku starszych dzieci, można rozważyć stosowanie Lotensin HCT u kobiet karmiących piersią, jeśli takie leczenie jest konieczne u matki, ale należy obserwować, czy u dziecka nie występują działania niepożądane.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd w małych ilościach jest wydzielany do mleka matki. Stosowanie tiazydów w dużych dawkach nasila diurezę i może hamować wytwarzanie mleka. Stosowanie Lotensin HCT w okresie karmienia piersią nie jest zalecane, a przyjmowane dawki powinny być najmniejszymi dawkami skutecznymi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Tak jak w przypadku innych leków hipotensyjnych, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$, nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane produktu Lotensin HCT były takie same jak w przypadku benazeprylu lub hydrochlorotiazydru oraz były zazwyczaj łagodne i przejściowe. Poniżej wymieniono działania niepożądane opisywane podczas stosowania produktu Lotensin HCT.

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca, objawy ortostatyczne.

Rzadko: objawowe niedociśnienie tętnicze, ból w klatce piersiowej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: niespecyficzne zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Rzadko: biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, bóle brzucha.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, zaczerwienienie z uczuciem gorąca, świąd, nadwrażliwość na światło.

Układ nerek i dróg moczowych

Często: częste oddawanie moczu.

Rzadko: hipokaliemia, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy, ustępujące po odstawieniu leku. Zmiany te są bardziej prawdopodobne u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: hiponatremia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, objawy ze strony dróg oddechowych.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy, uczucie zmęczenia.

Rzadko: senność, bezsenność, rozdrażnienie, zawroty głowy z uczuciem wirowania, niepokój, parestezje.

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: szum w uszach.

Układ mięśniowo-szkieletowy i tkanki łącznej

Rzadko: bóle stawowe, zapalenie stawów, bóle mięśniowe, bóle kostno-mięśniowe.

Badania diagnostyczne

U pacjentów otrzymujących Lotensin HCT 20/25 mg lub większe dawki, obserwowano nieznaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) oraz kreatyniny w surowicy, które ustępowały po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4). W niektórych badaniach klinicznych zaobserwowano niewielkie zmniejszenie średniego stężenia potasu w surowicy krwi, a hipokaliemia (ponad 0,5 mmol/L poniżej normy) wystąpiła zaledwie u 0,2 % pacjentów leczonych produktem Lotensin HCT.

U pacjentów otrzymujących produkt Lotensin HCT opisywano również hiponatremię, zwiększenie stężenia kwasu moczowego oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

Obecnie, dostępnych jest więcej postmarketingowych danych dotyczących stosowania benazeprylu w monoterapii i (lub) innych inhibitorów ACE i opisywano następujące dodatkowe reakcje niepożądane.

Rzadko: dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, zapalenie wątroby (głównie cholestatyczne), żółtaczką cholestatyczną (patrz punkt 4.4). Rzadko donoszono o pęcherzycy u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE.

Bardzo rzadko: zawał serca, zapalenie trzustki, zaburzenie czynności nerek, małopłytkowość (patrz punkt 4.4), zespół Stevens-Johnsona, niedokrwistość hemolityczna.

Hydrochlorotiazyd jest lekiem przepisywanym od wielu lat, czasami w dawkach większych niż zawarte w preparacie Lotensin HCT. Wymienione reakcje niepożądane opisano u pacjentów stosujących wyłącznie tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazydem.

Inne

Często: pokrzywka i inne postaci wysypki, brak łaknienia, niezbyt dokuczliwe nudności i wymioty, niedociśnienie ortostatyczne, które może być nasilone przez alkohol, leki znieczulające lub uspokajające, oraz impotencja.

Rzadko: nadwrażliwość na światło, bóle brzucha, zaparcia, biegunka oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe, cholestaza wewnątrzwątrobową lub żółtaczką, zaburzenia rytmu serca, bóle głowy, zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, zaburzenia snu, depresja, parestezje, zaburzenia widzenia, szczególnie w pierwszych tygodniach leczenia, oraz małopłytkowość, czasami z plamicą.

Bardzo rzadko: martwicze zapalenie naczyń oraz toksyczna nekroliza naskórka, skórne odczyny toczniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, zapalenie trzustki, leukopenia,

agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, reakcje nadwrażliwości, niewydolność oddechowa, łącznie z zapaleniem pęcherzyków płucnych i obrzękiem płuc.

4.9 Przedawkowanie

Brak szczegółowych danych dotyczących przedawkowania produktu Lotensin HCT.

Objawy przedawkowania

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

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania hydrochlorotiazydu są następujące: zawroty głowy, nudności, senność, zmniejszenie objętości krwi krążącej, niedociśnienie tętnicze krwi oraz zaburzenia równowagi elektrolitowej, którym towarzyszą zaburzenia rytmu serca i kurcze mięśniowe. Nie ma doświadczenia dotyczącego przedawkowania chlorowodoru benazeprylu. Głównym objawem przedawkowania byłoby ciężkie niedociśnienie tętnicze krwi.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie ma specyficznego antidotum dla hydrochlorotiazydu lub chlorowodoru benazeprylu. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Leczenie produktem Lotensin HCT należy przerwać i starannie kontrolować stan pacjenta. Zalecane sposoby postępowania obejmują sprowokowanie wymiotów, podanie węgla aktywowanego w celu zmniejszenia wchłaniania, środka przeczyszczającego i (lub) płukanie żołądka, jeżeli od przyjęcia tabletek upłynęło niewiele czasu. Pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz jego nogi muszą być ułożone wyżej niż reszta ciała. Należy wyrównać niedobory płynów i elektrolitów oraz kontrolować czynność nerek aż do normalizacji stanu pacjenta.

Hydrochlorotiazyd i chlorowodorek benazeprylu nie podlegają usuwaniu podczas dializy w jakimkolwiek stopniu istotnym klinicznie. Ale u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, którzy przyjęli nadmiernie dużą dawkę leku można przeprowadzić dializę w celu zwiększenia eliminacji, choć aktywny metabolit - benazeprylat jest tylko w nieznacznym stopniu usuwalny drogą dializy (patrz punkt 4.4). W przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i leki moczopędne
kod ATC: C 09 BA07

Lotensin HCT stanowi połączenie chlorowodoru benazeprylu - inhibitora enzymu przekształcającego angiotensynę oraz hydrochlorotiazydu – leku moczopędnego, których działanie hipotensyjne jest synergistyczne.

Chlorowodorek benazeprylu jest prekursorem właściwego leku, który po hydrolizie do substancji czynnej - benazeprylatu, hamuje aktywność enzymu przekształcającego angiotensynę (ACE) i w ten sposób blokuje przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II. Zmniejsza tym samym wszystkie działania, w których pośredniczy angiotensyna II, tzn. zwężenie naczyń krwionośnych oraz wytwarzanie aldosteronu, który ułatwia wchłanianie zwrotne sodu i wody w kanalikach nerkowych oraz zwiększa pojemność minutową serca. Lotensin zmniejsza odruchowe pobudzenie części

współczulnej autonomicznego układu nerwowego, powodujące przyspieszenie czynności serca, które następuje w odpowiedzi na rozszerzenie naczyń krwionośnych. Tak jak inne inhibitory ACE, chlorowodorek benazeprylu również hamuje degradację (przez kininazę) rozszerzającej naczynia bradykininy; działanie to może mieć znaczenie w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi.

Chlorowodorek benazeprylu obniża ciśnienie tętnicze mierzone u pacjenta w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej we wszystkich fazach nadciśnienia tętniczego. U większości pacjentów, działanie hipotensyjne występuje po około 1 godz. po podaniu drogą doustną pojedynczej dawki, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje w ciągu 2 do 4 godzin. Działanie hipotensyjne utrzymuje się przez co najmniej 24 godz. po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, dla każdej dawki, występuje na ogół po upływie 1 tygodnia i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia.

Działanie hipotensyjne leku jest niezależne od przynależności rasowej, wieku czy wyjściowych wartości aktywności reninowej osocza krwi. Nie ma istotnych różnic w działaniu hipotensyjnym chlorowodoru benazeprylu, pomiędzy pacjentami stosującymi dietę wysokosodową lub niskosodową

Nagłe przerwanie stosowania chlorowodoru benazeprylu nie prowadziło do gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, pojedyncze dawki chlorowodoru benazeprylu wywoływały zwiększenie przepływu krwi przez nerki i nie miały wpływu na szybkość przesączania kłębuszkowego.

Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych kanalikach nerkowych (bliższy kanalik kręty), hamując wchłanianie zwrotne NaCl (przez działanie antagonistyczne w stosunku do kotransportera $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$) i ułatwiając wchłanianie zwrotne Ca^{++} (mechanizm nie jest znany). Zwiększony napływ Na^+ i wody do korowego odcinka kanalik zbiorczego i (lub) zwiększona szybkość przepływu, prowadzą do zwiększenia wydzielania i wydalania K^+ i H^+ .

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, diurezę wywołuje podanie zaledwie 12,5 mg hydrochlorotiazydu. Wynikające stąd zwiększenie wydalania sodu i chlorków z moczem oraz mniej nasilone zwiększenie wydalania potasu z moczem są zależne od dawki. Działania diuretyczne i natriuretyczne występują w 1 do 2 godzin po podaniu hydrochlorotiazydu drogą doustną oraz osiągają wartość maksymalną po 4 do 6 godzin i mogą utrzymywać się przez 10 do 12 godzin.

Diureza wywołana przez leki tiazydowe, prowadzi początkowo do zmniejszenia objętości osocza, pojemności minutowej serca oraz ciśnienia tętniczego krwi. Może nastąpić pobudzenie układu renina-angiotensyna - aldosteron. Działanie hipotensyjne utrzymuje się podczas dłuższego podawania, zapewne jako rezultat zmniejszenia całkowitego naczyniowego oporu obwodowego; pojemność minutowa powraca do wartości z okresu przed rozpoczęciem leczenia, objętość osocza krwi pozostaje nieznacznie zmniejszona, a aktywność reninowa osocza może być zwiększona.

Chlorowodorek benazeprylu/hydrochlorotiazyd

Hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna przez chlorowodorek benazeprylu daje synergistyczny efekt hipotensyjny w połączeniu z hydrochlorotiazydem, przez blokowanie pobudzenia indukowanego przez lek moczopędny. Pobudzenie układu renina-angiotensyna przez hydrochlorotiazyd powoduje, że ciśnienie tętnicze krwi staje się w większym stopniu zależne od stężeń angiotensyny II, co zwiększa skuteczność chlorowodoru benazeprylu.

Podczas kontrolowanych prób klinicznych wykazano, że połączenie chlorowodoru benazeprylu i hydrochlorotiazydu wywiera addycyjne działanie pobudzające na aktywność reninową osocza oraz addycyjne działanie hamujące na aldosteron. Badania kliniczne dostarczają dowodów, że najmniejsza dawka produktu Lotensin HCT 5 mg + 6,25 mg, podawana jeden raz na dobę, zapewnia utrzymanie ciśnienia tętniczego krwi na właściwym poziomie u dużej liczbie pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym oraz że u takich pacjentów stosowanie produktu Lotensin HCT 10 mg + 12,5 mg podawany jeden raz na dobę, powoduje istotne klinicznie obniżenie ciśnienia

tętniczego krwi. Lotensin HCT 20 mg + 25 mg podawany jeden raz na dobę, powodował większe obniżenie ciśnienia krwi niż każdy z jego składników stosowanych osobno, jak również Lotensin HCT 5 mg + 6,25 mg lub Lotensin HCT 10 mg + 12,5 mg, podawane jeden raz na dobę, a także (w sensie ilościowego obniżenia) podczas stosowania produktu Lotensin HCT 10 mg + 12,5 mg podawanego dwa razy na dobę. Lotensin HCT 20/25 mg podawany dwa razy na dobę obniżył ciśnienie rozkurczowe o około 18 mm Hg 12 godz. po podaniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i stężenia w osoczu

Między składnikami produktu Lotensin HCT, tzn. benazeprylu chlorowodorkiem i hydrochlorotiazydem nie ma interakcji farmakokinetycznej, a dostępność biologiczna każdego ze składników, podczas podawania jednoczesnego, pozostaje nie zmieniona. Lotensin HCT jest biorównoważny ze składnikami tego leku podawanymi jednocześnie.

Co najmniej 37 % doustnej dawki benazeprylu chlorowodorku ulega wchłonięciu. Następnie, prekursor ten, jest szybko przekształcany do farmakologicznie czynnego metabolitu - benazeprylatu. Po podaniu na czczo, maksymalne stężenia w osoczu benazeprylu i benazeprylatu osiągane są odpowiednio w ciągu 0,5 godziny i 1 do 1,5 godziny. Około 60 - 80 % doustnej dawki hydrochlorotiazydu ulega wchłonięciu. Maksymalne stężenia hydrochlorotiazydu w osoczu są osiągane w ciągu 1,5 do 3 godz. Różnice we wchłanianiu benazeprylu chlorowodorku i hydrochlorotiazydu, spowodowane przyjmowaniem na czczo, mają niewielkie znaczenie kliniczne.

W zakresie dawek leczniczych dostępność biologiczna benazeprylu, benazeprylatu i hydrochlorotiazydu jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki. Wielokrotne podawanie nie zmienia farmakokinetyki benazeprylu chlorowodorku i hydrochlorotiazydu.

Dystrybucja

Około 95% benazeprylu i benazeprylatu wiąże się z białkami osocza ludzkiego (głównie albuminami). Objętość dystrybucji benazeprylatu w stanie stacjonarnym wynosi około 9 l.

Hydrochlorotiazyd kumuluje się w krwinkach czerwonych. W fazie eliminacji, stężenia w erytrocytach są 3 do 9 razy większe niż w osoczu. Około 40 - 70 % hydrochlorotiazydu wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji w końcowej fazie eliminacji ocenia się na 3 - 6 l/kg (odpowiada to 210 - 420 l przy masie ciała 70 kg).

Biotransformacja

Chlorowodorek benazeprylu jest w znacznym stopniu metabolizowany; głównym metabolitem jest benazeprylat. Dwoma innymi metabolitami są acyloglukuronowe pochodne chlorowodorku benazeprylu i benazeprylatu.

Bardzo mała ilość hydrochlorotiazydu ulega zmetabolizowaniu. Jedynym metabolitem (znajdowanym w ilościach śladowych) jest 2 - amino - 4 - chloro -*m*- benzenodisulfonamid.

Wydalanie

Chlorowodorek benazeprylu jest całkowicie usuwany z osocza po 4 godz., głównie w wyniku biotransformacji. Eliminacja benazeprylatu jest dwufazowa. Biologiczny okres półtrwania dla fazy początkowej wynosi ok. 3 godz., a dla fazy końcowej ok. 22 godz. Końcowa faza eliminacji, (po 24 godz.) sugeruje silne wiązanie się benazeprylatu z ACE. Benazeprylat jest wydalany przez nerki i z żółcią. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek wydalenie nerkowe jest główną drogą eliminacji.. W moczu chlorowodorek benazeprylu stanowi mniej niż 1 %, a benazeprylat około 20 % dawki benazeprylu chlorowodorku podanego drogą doustną.

Eliminacja hydrochlorotiazydu jest dwufazowa. Biologiczny okres półtrwania dla fazy początkowej wynosi około 2 godz., dla fazy końcowej (po 10 do 12 godz) około 10 godz. Eliminacja jest dokonywana prawie wyłącznie przez nerki u chorych z prawidłową czynnością nerek. Przeciętnie

50% do 75 % dawki doustnej znajduje się w moczu w postaci nie zmienionej.

Wybrane grupy chorych

Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca

Wchłanianie chlorowodorku benazeprylu i jego przekształcenie do benazeprylatu pozostają nie zmienione. Minimalne stężenia benazeprylatu w stanie równowagi dynamicznej w tej grupie, są na ogół większe niż u osób zdrowych lub chorych z nadciśnieniem tętniczym, ponieważ eliminacja jest nieznacznie wolniejsza.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością nerek

Podeszły wiek, łagodna lub umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30 - 80 ml/min) nie wpływają istotnie na farmakokinetykę chlorowodorku benazeprylu i benazeprylatu. Farmakokinetyka hydrochlorotiazydu jest w znacznym stopniu zmieniona u wyżej wspomnianych chorych. Klirens leku moczopędnego jest istotnie zmniejszony, co prowadzi do wyraźnego zwiększenia stężenia w osoczu krwi. Sądzi się, że zmniejszony klirens u osób w podeszłym wieku jest spowodowany przez zaburzenie czynności nerek. Skuteczne dawki produktu Lotensin HCT u chorych w podeszłym wieku oraz z zaburzeniem czynności nerek, mogą być mniejsze niż u pacjentów w młodym wieku z prawidłową czynnością nerek. Lotensin HCT jest przeciwwskazany u chorych z klirens kreatyniny < 30 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Marskość wątroby nie zmienia farmakokinetyki chlorowodorek benazeprylatu i hydrochlorotiazydu.

Laktacja

U dziewięciu kobiet, którym podawano doustnie benazepryl w dawce 20 mg na dobę przez 3 dni (czas po porodzie nie został określony), wykryto maksymalne stężenie benazeprylu w mleku, które wynosiło 0,9 µg/l po 1 godzinie od podania dawki, a stężenie czynnego metabolitu, benazeprylatu, wynosiło 2 µg/l po 1,5 godzinie od podania dawki. Ocenia się, że dziecko karmione piersią otrzymałoby z pokarmem dawkę dobową mniejszą niż 0,14% dawki matczynej dobranej na podstawie masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U królika nie obserwowano działań teratogennych w dawkach do 10 mg/kg. U szczura nie stwierdzono działań jatrogennych u samic i ich potomstwa, w okresie około- i pourodzeniowym. Poszczególne składniki - benazeprylu chlorowodorek i hydrochlorotiazyd - badano oddzielnie. W przypadku chlorowodorku benazeprylu nie obserwowano działania teratogennego u myszy, którym podawano do 150 mg/kg dziennie, u szczurów, którym podawano do 500 mg/kg dziennie i u królików, którym podawano do 5 mg/kg dziennie. Hydrochlorotiazyd nie był teratogeny u szczurów (w dawce do 1000 mg/kg) i myszy (w dawce do 3000 mg/kg).

Mutagenność

W serii badań *in vitro* i *in vivo* nie wykazano działania mutagennego.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzano badań działania rakotwórczego w odniesieniu do produktu Lotensin HCT. Poszczególne składniki - benazeprylu chlorowodorek i hydrochlorotiazyd badano oddzielnie. Nie zaobserwowano działania rakotwórczego po podawaniu chlorowodorku benazeprylu szczurom lub myszom w dawkach do 150 mg/kg dziennie (250 razy więcej niż zalecana maksymalna dawka dzienna u człowieka). Zgodnie z danymi eksperymentalnymi, hydrochlorotiazyd nie wykazywał działania rakotwórczego. (U myszy, nowotwory wywodzące się z hepatocytów obserwowano wyłącznie u samców, którym podawano duże dawki - jednakże, częstość ich występowania nie była większa niż stwierdzona retrospektywnie w grupie kontrolnej).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

laktoza jednowodna, krospowidon, olej rycynowy uwodorniony, hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek, makrogol 8000, żelaza tlenek czerwony.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, chronić od wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające 28 tabletek powlekanych. w blistrach PA/Al/PVC-Al lub PVC/PE/PVDC-Al po 14 tabletek każdy.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Meda Aktiebolag, Pipers väg 2, Box 906, SE-170 09 Solna, Szwecja

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

Pozwolenie nr 4599

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

27.03.2006 r., 12.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO