

CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisonid 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera jako substancję czynną 5 mg benazeprylu chlorowodoru (*Benazeprili hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.
Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Owalne (4 x 8 mm), jasnożółte tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach.
Tabletki można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne, zastoinowa niewydolność serca – w leczeniu skojarzonym z lekami moczopędnymi, a w szczególności z glikozydami naporstnicy w przypadkach ciężkiej zastoinowej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Od 10 mg do 20 mg na dobę podawane w jednej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych.
Maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg.

Zastoinowa niewydolność serca

Początkowo 2,5 mg na dobę. Po 2-4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 5 mg na dobę.
Maksymalna dawka wynosi 20 mg na dobę.

Dawkowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek

W leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego dawkę należy zmniejszyć, jeżeli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min. W przypadku niewydolności nerek, podobnie jak u pacjentów z niewydolnością serca, nie należy przekraczać dawki 10 mg.

Dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 7 do 16 lat, masa ciała ≥ 25 kg)

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa benazeprylu wynosi 0,2 mg/kg mc. (maksymalnie do 10 mg) raz na dobę.

Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u dzieci dawek powyżej 0,6 mg/kg mc. (lub ponad 40 mg na dobę). Benazepryl w postaci tabletek nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 7 lat lub u dzieci starszych mających problemy z połknięciem tabletki, a także w przypadku, gdy nie są dostępne tabletki o obliczonej dawce leku (mg/kg mc.).

Ze względu na brak danych, benazepryl nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi < 30 ml. Nie prowadzono długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania benazeprylu pod kątem ich wpływu na wzrost oraz rozwój dzieci.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania benazeprylu u dzieci z niewydolnością serca nie zostały ustalone.

Sposób podawania

Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody).

Dawka dobową preparatu Lisinid powinna być przyjmowana rano w pojedynczej dawce; jakkolwiek może być ona podzielona na dwie dawki, przyjmowane rano i wieczorem.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na benazeprylu chlorowodorek, inne inhibitory ACE lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitorów ACE
- dziedziczny i (lub) idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- obustronne zwężenie tętnic nerkowych
- stan po przeszczepieniu nerki
- hemodynamicznie istotne zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa
- pierwotny hiperaldosteronizm
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje rzekomoanafilaktyczne i pokrewne

Z powodu wpływu inhibitorów konwertazy angiotensyny na metabolizm eikozanoidów i polipeptydów, w tym endogennej bradykininy, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (w tym benazeprylem) może wystąpić szereg reakcji anafilaktycznych i pokrewnych, niektóre z nich są ciężkie.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U dwóch pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w trakcie odczulania jadłem owadów błonkoskrzydłych wystąpiły zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne. U tych samych pacjentów czasowe przerwanie podawania inhibitorów ACE powodowały zanikanie reakcji anafilaktycznych. Pojawiały się ponownie po wznowieniu leczenia.

Nadmiernie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi

Benazepryl może powodować gwałtowne, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących benazepryl, wystąpienie niedociśnienia tętniczego jest bardziej prawdopodobne w przypadku chorych odwodnionych na skutek wcześniejszego leczenia moczopędnego, stosowania diety ubogosodowej, dializy, biegunki, wymiotów lub jeśli występuje ciężkie nadciśnienie reninozależne.

Leczenie benazeprylem pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską i powinni oni pozostawać pod dokładną obserwacją przez pierwsze 2 tygodnie leczenia i po każdym zwiększeniu dawki benazeprylu. Przed rozpoczęciem leczenia benazeprylem należy wyrównać istniejące niedobory sodu i hipowolemię. Podobne zalecenia powinny być zastosowane u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i z zaburzeniami naczyniowo – mózgowymi, u których znaczne obniżenie ciśnienia krwi może doprowadzić do zawału mięśnia sercowego lub epizodu naczyniowo – mózgowego.

Ciężenie tętnicze krwi i parametry laboratoryjne należy uważnie kontrolować u pacjentów:

- z niedoborem sodu lub hipowolemią;
- z ciężką dekompensacją serca;
- z zaburzeniami czynności nerek;

- w wieku powyżej 65 lat;
- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym.

Chorego z objawami niedociśnienia tętniczego należy położyć na plecach. Jeśli konieczne podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Leczenie benazeprylem można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego i objętości płynów. Wystąpienie niedociśnienia tętniczego po pierwszej dawce nie jest przeciwwskazaniem do kontynuowania terapii benazeprylem i do stopniowego zwiększania dawki benazeprylu po skutecznym wyrównaniu ciśnienia.

U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca, stosowanie inhibitorów ACE może powodować nadmierny spadek ciśnienia tętniczego. Może to być związane z wystąpieniem skąpomoczu, i/ lub postępującej azotemii oraz (rzadko) z wystąpieniem ostrej niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, oraz kontrolować ich stan ogólny przez pierwsze dwa tygodnie leczenia, a ponadto zapewnić ścisłą kontrolę przy każdej zmianie dawkowania benazeprylu i/lub leku moczopędnego.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym

Stosowanie benazeprylu u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo – nerkowym i z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jednej nerki, związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może być dodatkowym czynnikiem wywołującym te zaburzenia. Zmniejszeniu wydolności nerek mogą towarzyszyć tylko nieznaczne zmiany stężenia kreatyniny we krwi, nawet u pacjentów ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki.

W badaniach z udziałem ograniczonej liczby pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze zwężeniem tętnicy jednej nerki lub z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych stwierdzono, że leczenie benazeprylem powodowało zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi oraz zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Stężenia powracały do prawidłowych wartości po zaprzestaniu leczenia benazeprylem i/lub lekiem moczopędnym.

U tych pacjentów leczenie powinno być rozpoczynane w szpitalu pod ścisłym nadzorem medycznym, od małych dawek, następnie ostrożnie zwiększanych. Należy odstawić leki moczopędne i kontrolować czynność nerek przez kilka pierwszych tygodni terapii.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Benazepryl powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek, u których może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami. W czasie leczenia należy ściśle kontrolować czynność nerek. U pacjentów wrażliwych mogą wystąpić zmiany w czynności nerek. Niewydolność nerek obserwowano w trakcie stosowania inhibitorów ACE, zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) wiązało się z wystąpieniem oligurii i (lub) postępującej azotemii oraz sporadycznie z wystąpieniem ostrej niewydolności nerek.

U niektórych pacjentów bez współistniejącej choroby nerek, podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych może wystąpić zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy krwi (zwykle niewielkie i przejściowe). Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki benazeprylu i (lub) odstawienie leku moczopędnego w przypadku terapii skojarzonej. Ocena stanu pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2). Zaleca się kontrolowanie czynności nerek przez kilka pierwszych tygodni terapii.

Leki moczopędne

U pacjentów stosujących leki moczopędne, a w szczególności u osób odwodnionych i (lub) z niedoborem sodu, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia krwi po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Ryzyko wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego można zmniejszyć poprzez odstawienie leków moczopędnych, zwiększenie spożycia soli przed rozpoczęciem leczenia

i poprzez zastosowanie mniejszych dawek inhibitorów ACE. Należy zachować ostrożność podczas późniejszego zwiększania dawki.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas dializy z użyciem błon filtracyjnych

U pacjentów dializowanych z użyciem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności i jednocześnie stosujących benazepryl, istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych objawiających się obrzękiem twarzy, uderzeniem gorąca, niedociśnieniem tętniczym i dusznością, występujących w przeciągu kilku minut od rozpoczęcia dializy. Reakcje rzekomoanafilaktyczne występowały także u chorych podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu.

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki zahamowania czynności szpiku kostnego, neutropenii lub agranulocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników, neutropenia występuje rzadko. Benazepryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń taką jak toczeń rumieniowaty układowy czy sklerodermia, stosujących leki immunosupresyjne, przyjmujących allopuryinol lub prokainamid oraz u pacjentów, u których współistnieją te czynniki, zwłaszcza w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek. U niektórych pacjentów rozwinęły się ciężkie infekcje, nie odpowiadające na intensywną antybiotykoterapię. Ilość danych z badań klinicznych dotyczących benazeprylu jest niewystarczająca, aby wykazać, czy lek ten powoduje występowanie agranulocytozy z podobną częstotliwością. Jeśli benazepryl jest stosowany u takich pacjentów zaleca się regularne kontrolowanie liczby leukocytów we krwi. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji.

Obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Jakkolwiek w rzadkich przypadkach obserwowano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w trakcie długotrwałego stosowania, w niektórych przypadkach objawy były obserwowane nawet po 2 latach od rozpoczęcia leczenia. Jeśli wystąpią objawy obrzęku należy natychmiast przerwać leczenie benazeprylem, a leczenie nadciśnienia tętniczego, jeżeli konieczne, kontynuować lekiem z innej grupy niż inhibitory ACE.

W przypadku wystąpienia tych objawów leczenie należy natychmiast przerwać i ściśle monitorować pacjenta.

Obrzęk ograniczony do twarzy, warg i jamy ustnej zazwyczaj ustępuje bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe mogą być pomocne w łagodzeniu objawów. Pacjentów należy monitorować aż do ustąpienia obrzęku.

Obrzęk twarzy z jednoczesnym obrzękiem języka, głośni lub krtani może powodować niedrożność dróg oddechowych. W takim przypadku należy natychmiast zastosować odpowiednią terapię, taką jak podskórne podanie roztworu adrenaliny (0,5 ml, 1:1000).

Obrzęk twarzy z jednoczesnym obrzękiem krtani może zagrażać życiu.

Pacjenci, u których wcześniej wystąpił obrzęk naczynioruchowy, który nie był związany z zastosowaniem inhibitora ACE, są narażeni na większe ryzyko ponownego wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, jeżeli są leczeni inhibitorem konwertazy angiotensyny (patrz punkt 4.3). Znane są także inne reakcje nadwrażliwości.

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, benazepryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, przypuszczalnie z powodu większej częstości występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie stosowania inhibitorów ACE donoszono o przypadkach wystąpienia uporczywego suchego kaszlu, który ustępował po przerwaniu leczenia. Jest to prawdopodobnie związane z zahamowaniem degradacji endogennej bradykininy. Kaszel związany z przyjmowaniem inhibitorów ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Hiperkaliemia

W trakcie leczenia inhibitorami ACE w rzadkich przypadkach zaobserwowano podwyższony poziom stężenia potasu.

W badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego nie obserwowano przypadków hiperkaliemii prowadzących do przerwania terapii benazeprylem. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii obejmują niewydolność nerek, cukrzycę oraz jednoczesne stosowanie diuretyków oszczędzających potas (patrz punkt 4.5). W badaniach z udziałem pacjentów z przewlekłą, progresywną niewydolnością nerek, u niektórych pacjentów konieczne było przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie hiperkaliemii. U pacjentów z przewlekłą, progresywną niewydolnością nerek należy monitorować poziom stężenia potasu w surowicy.

Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Benazepryl może powodować niedociśnienie tętnicze, a nawet wstrząs, u pacjentów poddanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia środkami o właściwościach hipotensyjnych.

Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa, że pacjent otrzymuje inhibitor ACE. U pacjentów poddawanych znieczuleniu przy pomocy leków o działaniu hipotensyjnym, inhibitory ACE hamują wytwarzanie angiotensyny II w odpowiedzi na kompensacyjne uwalnianie reniny.

Jeżeli nie jest możliwe odstawienie benazeprylu, należy ostrożnie zwiększyć objętość wewnątrznaczyniową.

Białkomocz

Białkomocz może wystąpić zwłaszcza u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek lub leczonych dużymi dawkami benazeprylu.

Pierwotne choroby wątroby/niewydolność wątroby

Podczas stosowania inhibitorów ACE odnotowano bardzo rzadko przypadki zespołu rozpoczynającego się żółtaczką zastoinową, postępującego aż do piorunującej martwicy wątroby, prowadząc czasem do śmierci. Mechanizm tego zespołu nie został poznany. U pacjentów, u których rozwinęła się żółtaczka lub odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać stosowanie benazeprylu i zastosować odpowiednie postępowanie.

Pacjenci chorzy na cukrzycę

U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną, należy odpowiednio często kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE.

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).

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 4.2 dotyczący dawkowania.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej.

Laktoza

Preparat Lisonid zawiera laktozę. 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne lub u pacjentów odwodnionych, po włączeniu do leczenia inhibitorów ACE może sporadycznie dochodzić do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego. Możliwość wystąpienia działania hipotensyjnego u tych pacjentów może być zminimalizowana przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, co najmniej 3 dni przed leczeniem benazeprylem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, środki znieczulające

Leki mogą addycyjnie zwiększać działanie hipotensyjne benazeprylu i podawane równocześnie wywoływać nasilone objawowe niedociśnienie tętnicze. Także jednoczesne podawanie benazeprylu z preparatami nitrogliceryny, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Preparaty potasu, leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren, amilorid, eplerenon) lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Leki te mogą znacząco zwiększać stężenie potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie benazeprylu z tymi lekami. Jeżeli jest to konieczne zaleca się częsta kontrolę stężenie potasu w surowicy krwi.

Sympatykomimetyki

Leki te zmniejszają przeciwnadciśnieniowe działanie benazeprylu.

Allopuryinol, prokainamid, cytostatyki, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie i inne leki powodujące zmiany w obrazie krwi

Zwiększenie ryzyka wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, zwłaszcza leukocytozy lub leukopenii.

Związki litu

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE w trakcie terapii litem zaobserwowano zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi z objawami toksycznego działania litu. Należy ostrożnie stosować jednocześnie związki litu oraz zaleca się częstą kontrolę stężenia litu w surowicy.

Leki przeciwcukrzycowe (np. insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE oraz leków przeciwcukrzycowych może być przyczyną nasilenia działania zmniejszającego stężenie glukozy z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego z pogorszeniem czynności nerek.

Indometacyna

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE oraz indometacyny może zmniejszać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE, jednakże nie zaobserwowano wpływu indometacyny na przeciwnadciśnieniowe działanie benazeprylu.

Heparyna

Zwiększenie ryzyka hiperkaliemii.

Alkohol

Nasila działanie przeciwnadciśnieniowe benazeprylu.

Chlorek sodu

Chlorek sodu osłabia działanie hipotensyjne benazeprylu.

Złoto

Reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) były rzadko obserwowane u pacjentów stosujących preparaty złota w iniekcjach (sodium aurothiomaleate) i jednocześnie inhibitor ACE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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 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).

Obserwowano, że inhibitory ACE podawane kobietom w ciąży mogą powodować obumarcie płodu i zgon noworodka.

Karmienie piersią

Ograniczone dane farmakokinetyczne wykazują bardzo małe stężenie w mleku kobiecym (patrz punkt 5.2). Chociaż stężenie to wydaje się być klinicznie nieistotne, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lisonid podczas karmienia piersią wcześniaków i noworodków w czasie pierwszych kilku tygodni od urodzenia, ze względu na ryzyko wpływu na układ sercowo – naczyniowy i nerki, jak również ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne.

W przypadku starszych niemowląt można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Lisonid podczas karmienia piersią, jeśli leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko jest obserwowane ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Preparat Lisonid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie stosowania preparatu Lisonid oraz innych inhibitorów ACE obserwowano i zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, które zostały pogrupowane zgodnie z częstością występowania na:

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	$< 1/10\ 000$

Benazepryl okazał się być dobrze tolerowany. Poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem benazeprylu oraz innych inhibitorów ACE. Profil działań niepożądanych u dzieci był na ogół podobny do profilu obserwowanego u dorosłych. Brak danych dotyczących długotrwałego stosowania benazeprylu u dzieci oraz jego wpływu na wzrost, dojrzewanie i ogólny rozwój. Dane farmakokinetyczne pochodzą z badań z udziałem ograniczonej liczby pacjentów.

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca.

Rzadko: ból w klatce piersiowej, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca.

Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego lub epizod naczyniowo - mózgowy, prawdopodobnie wtórnie do nasilonego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy ryzyka, tachykardia.

Zaburzenia naczyń

Często: ciężkie niedociśnienie tętnicze z hipotonią ortostatyczną, zwłaszcza w grupie wysokiego ryzyka; omdlenia, zaburzenia widzenia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.4), częstomocz.

Niezbyt często: białkomocz, postępujące pogorszenie czynności nerek.

Rzadko: mocznica, ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi oraz stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, zapalenie oskrzeli, objawy zakażenia górnych dróg oddechowych.

Niezbyt często: duszność, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa.

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie języka, suchość w jamie ustnej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, ból brzucha, niestrawność, niespecyficzne zaburzenia żołądkowo - jelitowe.

Niezbyt często: wymioty, biegunka, zaparcie, jadłowstręt, obrzęk jelit i kamica żółciowa, zwłaszcza u pacjentów z zapaleniem pęcherzyka żółciowego.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, niedrożność jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby (głównie cholestatyczne), żółtaczką cholestatyczną (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, senność, apatia.

Niezbyt często: zmienność nastroju, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia snu, splątanie, nerwowość, impotencja, niewyraźne widzenie.

Rzadko: bezsenność.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: szumy uszne.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi.

Niezbyt często: niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza.

Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna.

Choroby skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, uderzenia gorąca, świąd, nadwrażliwość na światło.

Rzadko: pokrzywka, pęcherzyca, zespół Stevensa – Johnsona, nadwrażliwość/obrzęk

naczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, języka, głośni i (lub) krtani.

Bardzo rzadko: łysienie, łuszczyca, zespół Raynauda.

Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni.

Badania diagnostyczne

Podobnie jak w przypadku stosowania innych inhibitorów ACE, u <0,1% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) oraz kreatyniny w surowicy. Wzrost stężenia był odwracalny po zaprzestaniu leczenia. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne lub też u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4).

Podczas obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane o nieznanym częstości: niewielki obrzęk naczynioruchowy jelit, reakcje rzekomoanafilaktyczne, hiperkaliemia.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Możliwe objawy przedawkowania to niedociśnienie tętnicze, wstrząs, osłupienie, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie i niewydolność nerek. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi.

Leczenie

Po przedawkowaniu, pacjenta należy dokładnie obserwować, najlepiej na oddziale intensywnej terapii. Jeżeli tabletki zostały spożyte niedawno, zaleca się wywołanie wymiotów, podanie węgla aktywowanego, środków przeczyszczających i (lub) płukanie żołądka. Zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie i niedociśnienie tętnicze powinno być leczone zgodnie z właściwymi zasadami, np. poprzez uzupełnienie objętości osocza lub – jeżeli działanie nie jest wystarczające – poprzez podanie katecholamin.

Pomimo, że aktywny metabolit benazeprylu tylko w niewielkim stopniu ulega dializowaniu, dializy mogą zostać uwzględnione w leczeniu przedawkowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w celu wspierania normalnej eliminacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste.
kod ATC: C09 AA 07

Benazepryl jest silnym inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę. Podanie benazeprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w tym samym stopniu, niezależnie od pozycji ciała, w której dokonano pomiaru, bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca. Zniesieniu ulega naczyniowy opór obwodowy bez zmiany lub ze zwiększeniem pojemności minutowej serca.

Zwiększa się nerkowy przepływ krwi bez zmiany filtracji kłębuszkowej. U niektórych pacjentów osiągnięcie optymalnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi może wymagać kilkutygodniowego podawania preparatu. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas terapii długoterminowej. Nagłe przerwanie leczenia nie jest związane z gwałtowną zwyżką ciśnienia tętniczego krwi. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) są skuteczne także u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza. Chociaż w badaniach działanie przeciwnadciśnieniowe występowało u osobników różnych ras, to u osobników rasy czarnej (zazwyczaj mała aktywność reninowa osocza) obserwowano słabsze działanie inhibitorów enzymu konwertującego niż u osobników innych ras. Różnica ta zanika, gdy jednocześnie podawany jest lek moczopędny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe rozpoczyna się po 1 godzinie od podania doustnego i utrzymuje się przez 24 godziny.

Terapia benazeprylem zmniejsza objawy u pacjentów z niewydolnością serca. W przeciwieństwie do innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, możliwy wpływ benazeprylu na umieralność nie był przedmiotem kontrolowanych badań z użyciem placebo.

Dzieci i młodzież

Badanie kliniczne przeprowadzone na grupie 107 dzieci w wieku od 7 do 16 lat (z ciśnieniem skurczowym lub rozkurczowym powyżej 95-ego percentyla), które przyjmowały chlorowoderek benazeprylu w dawce: 0,1 lub 0,2 mg/kg mc., następnie zwiększanej do dawki 0,3 lub 0,6mg/kg mc., aż do dawki maksymalnej 40 mg na dobę. Dawki małe przyjmowane były przez 8 dni, dawki średnie przez 7 dni, zaś dawki wysokie przez 14 dni.

W efekcie przyjmowania leku wartość ciśnienia skurczowego obniżyła się od wartości wyjściowych o 10,8 mmHg u wszystkich badanych i w obu grupach wagowych. Wartości ciśnienia rozkurczowego także uległy obniżeniu w stosunku do wartości wyjściowych o 9,3 mmHg u wszystkich badanych. Po czterech tygodniach leczenia, 85 pacjentów, u których zaobserwowano obniżenie wartości ciśnienia zostało zrandomizowanych do grupy placebo lub do grupy benazeprylu, a obserwacja prowadzona była przez kolejne dwa tygodnie. Po zakończeniu badania wartości ciśnienia (skurczowego i rozkurczowego) u dzieci z grupy placebo wzrosły o 4 do 6mmHg w porównaniu z wartościami uzyskanymi u dzieci w grupie benazeprylu. Średni wzrost wartości ciśnienia skurczowego był znacząco wyższy w grupie placebo (7,9 mmHg) w porównaniu z wartościami po średniej dawce benazeprylu (1 mmHg), ale nie w przypadku dawki najmniejszej (3,9 mmHg) czy najwyższej (2,2 mmHg). Brak jest zatem zależności efektu od dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Benazeprylu chlorowoderek

Benazeprylu chlorowoderek jako prolek jest metabolizowany (hydroliza, głównie w wątrobie) do benazeprylatu, który jest jedynym czynnym metabolitem. Po podaniu doustnym wchłanianie jest co najmniej 37% dawki. Biodostępność benazeprylu chlorowodoru po podaniu doustnym wynosi około 28% w porównaniu z podaniem dożylnym. Benazeprylat jest głównie wydalany w postaci nie

zmienionej z żółcią i moczem. Okres półtrwania w fazie eliminacji benazeprylatu wynosi od 10 do 11 godzin. Benazeprylu chlorowodorek wiąże się z białkami osocza w około 95%.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) występuje wolniejsza eliminacja i zwiększona kumulacja benazeprylu chlorowodorku. U pacjentów z umiarkowaną nasiloną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 30 ml/min) obserwowano tylko niewielkie zmiany farmakokinetyki, dlatego w tym przypadku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Karmienie piersią

U dziewięciu kobiet, po podaniu doustnym 20 mg benazeprylu na dobę przez 3 doby (nie wliczono okresu poporodowego), stwierdzono maksymalne stężenie benazeprylu w mleku wynoszące 0,9 µg/l po godzinie od podania, a stężenie czynnego metabolitu - benazeprylatu wynoszące 2 µg/l po 1,5 godziny od podania. Szacuje się, że niemowlę karmione piersią otrzyma dawkę dobową mniejszą niż 0,14% dawki benazeprylu, w przeliczeniu na mc. matki.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży (N=45) z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 7 do 16 lat, otrzymujących wielokrotne dawki dobowe benazeprylu chlorowodorku (od 0,1 do 0,5 mg/kg mc.), klirens benazeprylatu u dzieci w wieku od 7 do 12 lat wynosił 0,35 L/h/kg, dwa razy więcej niż u zdrowych pacjentów dorosłych otrzymujących pojedynczą dawkę 10 mg (0,13 L/h/kg). U młodzieży (w wieku od 13 do 16 lat) klirens wynosił 0,17 L/h/kg, czyli o 27% więcej niż u zdrowych dorosłych. Okres półtrwania eliminacji benazeprylatu u dzieci i młodzieży wynosił około 5 godzin, co stanowi 1/3 wartości obserwowanej u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano działania mutagennego i rakotwórczego. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję, przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały działania teratogennego benazeprylu, ale wykazały toksyczny wpływ na zarodek. Inne leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny wykazały szkodliwy wpływ na późną fazę rozwoju płodu, powodując obumarcie płodu oraz wady wrodzone, w szczególności dotyczące czaszki. Obserwowano także toksyczny wpływ na płód, zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego i obecność przetrwałego przewodu tętniczego. Uznaje się, że te anomalie rozwojowe są częściowo związane z bezpośrednim wpływem inhibitorów konwertazy angiotensyny na układ renina – angiotensyna płodu, a częściowo związane z niedokrwieniem wywołanym wystąpieniem niedociśnienia tętniczego u matki i zmniejszeniem przepływu krwi pomiędzy łożyskiem a płodem oraz zmniejszonym zaopatrzeniem płodu w tlen i składniki odżywcze.

Nie prowadzono badań nieklinicznych nad toksycznością benazeprylu u nietleńców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Olej rycynowy uwodorniony

Otoczka

Opadry 03F22200 Yellow o składzie:
Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 8000

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Talk

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery (PVC/OPA/Aluminium/Aluminium) oraz pojemnik z polipropylenu (PP) z wieczkiem z LDPE zawierającym środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy) w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań

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

Pojemniki polipropylenowe: 50 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

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
A-8054 Graz
Austria

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

Pozwolenie Nr 11988

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

30.12.2005 / 14.02.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.12.2013