

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benazepril Aurobindo, 10 mg, tabletki powlekane
Benazepril Aurobindo, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 10 mg chlorowodoru benazeprylu (*Benazeprili hydrochloridum*).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka powlekana zawiera 71,875 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletka zawiera 20 mg chlorowodoru benazeprylu (*Benazeprili hydrochloridum*).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka powlekana zawiera 143,750 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

10 mg:

Ciemnożółte tabletki powlekane w kształcie kapsułek z wytłoczoną literą „F” i głęboką linią podziału z jednej strony i z głęboką linią podziału oddzielającą cyfrę „1” od cyfry „5” z drugiej strony. Tabletki mają wymiary 9,8 mm × 4,9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

20 mg:

Różowe tabletki powlekane w kształcie kapsułek z wytłoczoną literą „F” i głęboką linią podziału z jednej strony i z głęboką linią podziału oddzielającą cyfrę „1” od cyfry „6” z drugiej strony. Tabletki mają wymiary 12,3 mm × 6,1 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Lekkie lub umiarkowane pierwotne nadciśnienie tętnicze.
- Jako lek dodatkowy u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, u których leczenie glikozydami nasercowymi i (lub) lekami moczopędnymi jest niewystarczające (II, III i IV klasa czynnościowa wg NYHA).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku konieczności podawania dawek mniejszych od 5 mg na dobę nie jest właściwe stosowanie produktu leczniczego Benazepril Aurobindo. Dostępne są bowiem inne produkty lecznicze zawierające benazepryl o odpowiedniej mocy. Lekarz udzieli pacjentowi odpowiednich informacji na ten temat.

Dorośli

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 10 mg na dobę w dawce pojedynczej. Dawkę tę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę, jeśli będzie to konieczne. Dawkowanie należy dostosowywać do skuteczności działania hipotensyjnego, zmieniając dawki zwykle w odstępach jedno- lub dwutygodniowych.

U części pacjentów działanie hipotensyjne może ulegać osłabieniu pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami. Wówczas całkowitą dawkę dobową należy podzielić na dwie równe dawki.

Maksymalna zalecana dawka dobowa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wynosi 40 mg. Dawkę tę podaje się w dawce pojedynczej lub dwóch dawkach podzielonych.

Jeśli benazepryl stosowany w monoterapii nie powoduje wystarczająco dużego obniżenia ciśnienia tętniczego, wówczas można dołączyć inny lek hipotensyjny, np. diuretyk tiazydowy lub antagonistę wapnia (początkowo w małych dawkach).

Jeśli pacjent otrzymuje lek moczopędny, wówczas powinno się go odstawić co najmniej 2 do 3 tygodni przed włączeniem benazeprylu. Jeśli jest to konieczne, lek moczopędny można ponownie włączyć po włączeniu benazeprylu. Jeśli odstawienie leku moczopędnego nie jest możliwe, dawkę początkową benazeprylu powinno się zmniejszyć do 5 mg w celu uniknięcia nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min zaleca się podawanie zazwyczaj stosowanej dawki benazeprylu.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i klirensiem kreatyniny <30 ml/min

Dawka początkowa wynosi 5 mg. Dawkowanie można zwiększać maksymalnie do 10 mg na dobę. W celu uzyskania dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego do benazeprylu należy dodać diuretyk nietiazydowy lub inny lek hipotensyjny.

Nie stwierdzono, aby nagłe odstawienie benazeprylu wiązało się z szybkim wzrostem ciśnienia tętniczego.

Zastoinowa niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę. Ze względu na ryzyko szybkiego spadku ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na pierwszą dawkę pacjenci przyjmujący benazepryl po raz pierwszy powinni być uważnie monitorowani (patrz punkt 4.4).

Dawkę można zwiększyć do 5 mg raz na dobę po 2-4 tygodniach, jeśli nie uzyskuje się wystarczającego zmniejszenia nasilenia objawów niewydolności serca, jednak pod warunkiem, że u pacjenta nie dochodzi do rozwoju objawowego niedociśnienia lub innych działań niepożądanych. W zależności od reakcji klinicznej dawkę można zwiększyć do 10 mg, a w późniejszym czasie do 20 mg raz na dobę w odpowiednich odstępach czasu. Podawanie leku raz na dobę jest generalnie skuteczne. Niektórzy pacjenci mogą lepiej reagować na stosowanie leku dwa razy na dobę. W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że pacjenci z cięższymi postaciami niewydolności serca (IV klasa czynnościowa wg NYHA) zwykle wymagają podawania mniejszych dawek benazeprylu niż pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca (II i III klasa czynnościowa wg NYHA).

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i klirensiem kreatyniny <30 ml/min: dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg, jednak zastosowana początkowo mała dawka (2,5 mg raz na dobę) może okazać się optymalna.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej (np. 5 mg) (patrz punkt zatytułowany „Środki ostrożności”).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w nadciśnieniu tętniczym to 5 mg na dobę. Dawkę tę można stopniowo zwiększyć do 10 mg.

Dzieci i młodzież

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

Zazwyczaj stosowana zalecana dawka początkowa benazeprylu wynosi 0,2 mg/kg (maksymalnie do 10 mg) raz na dobę. Dawkowanie należy dostosować do odpowiedzi hipotensyjnej. Nie przebadano dawek powyżej 0,6 mg/kg (ani większych niż 40 mg na dobę) u dzieci i młodzieży.

Nie zaleca się stosowania tabletek benazeprylu u dzieci w wieku poniżej 7 lat, u starszych dzieci, które nie są w stanie połykać tabletek ani u dzieci, u których wyliczona dawka (w mg/kg) nie odpowiada żadnej z dostępnych mocy tabletek. Nie jest wskazane stosowanie benazeprylu u dzieci i młodzieży ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego < 30 ml/min, gdyż nie ma wystarczającej ilości danych pozwalających na sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów. Nie badano długofalowego wpływu benazeprylu na wzrastanie i rozwój.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności benazeprylu w postaci tabletek powlekanych u dzieci z zastoinową niewydolnością serca i postępującą przewlekłą niewydolnością nerek.

4.3 Przeciwwskazania

- Udokumentowana nadwrażliwość na benazepryl, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na jakiegokolwiek związku pokrewne.
- Dodatni wywiad w kierunku obrzęku naczynioruchowego związanego z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje anafilaktoidalne i pokrewne

Ponieważ inhibitory konwertazy angiotensyny wpływają na metabolizm ikozanoidów i polipeptydów, w tym endogennej bradykininy, u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE (w tym benazepryl) może wystąpić cały szereg reakcji anafilaktoidalnych i pokrewnych, które w części przypadków mogą być ciężkie.

Obrzęk naczynioruchowy

Podczas stosowania inhibitorów ACE, w tym benazeprylu, rzadko opisywano przypadki obrzęku naczynioruchowego. W niektórych przypadkach objawy obrzęku naczynioruchowego pojawiały się nawet po 2 latach od rozpoczęcia leczenia.

Reakcje tego typu powinno się traktować jako wskazanie do natychmiastowego przerwania leczenia i wdrożenia ścisłego monitorowania stanu pacjenta.

W przypadkach, w których obrzęk ograniczony jest do twarzy, warg i jamy ustnej, objawy zwykle ustępują bez dodatkowego leczenia, choć w celu ich złagodzenia przydatne mogą okazać się leki przeciwhistaminowe. Do chwili ustąpienia obrzęków pacjentów tych powinno się uważnie obserwować. W przypadku obrzęku języka, głośni lub pozostałej części krtani, kiedy to istnieje duże prawdopodobieństwo zwężenia dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie polegające np. na podaniu podskórnym adrenaliny (0,5 ml roztworu o stężeniu 1 : 1000), o ile istnieją ku temu wskazania.

Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem krtani może zakończyć się zgonem.

Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku obrzęku naczynioruchowego niezwiązanego z leczeniem inhibitorami ACE mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3). Opisywano przypadki innych reakcji nadwrażliwości.

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorami ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej pochodzenia afrykańskiego niż u pacjentów nienależących do rasy czarnej.

Reakcje anafilaktoidalne podczas leczenia odczulającego

U dwóch pacjentów poddawanych leczeniu odczulającemu z powodu alergii na jad błonkoskrzydłych wystąpiły podczas stosowania inhibitorów ACE reakcje anafilaktoidalne zagrażające życiu.

U tych samych pacjentów, kiedy inhibitory ACE tymczasowo odstawiono, reakcje te nie występowały, jednak po przypadkowym ponownym zastosowaniu inhibitorów ACE reakcje te nawróciły.

Reakcje anafilaktoidalne podczas narażenia na błony dializacyjne

Przypadki reakcji anafilaktoidalnych opisywano u przyjmujących inhibitory ACE pacjentów, którzy poddawani byli dializom przy użyciu błon wysokoprzepuszczalnych. Przypadki reakcji anafilaktoidalnych opisywano ponadto u pacjentów poddawanych aferezie lipoprotein niskiej gęstości, w której jako środek pochłaniający wykorzystywano siarczan dekstranu.

Niedociśnienie objawowe

Jak w przypadku innych inhibitorów ACE, opisywano rzadko przypadki niedociśnienia objawowego, które zwykle występowało u pacjentów z hipowolemią lub hiponatremią wynikającymi z długotrwałego stosowania leków moczopędnych, ograniczenia podaży soli w diecie, dializy, biegunki lub wymiotów.

Przed rozpoczęciem leczenia benazeprylem hipowolemia i (lub) hiponatremia powinny zostać wyrównane. W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i jeśli istnieje taka konieczność, należy mu podać dożylnie roztwór fizjologiczny chlorku sodu.

Leczenie benazeprylem można kontynuować po normalizacji ciśnienia tętniczego i wolemii.

U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca leczenie inhibitorami ACE może prowadzić do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego, któremu mogą towarzyszyć skąpomocz i (lub) nasilająca się azotemia oraz (rzadko) ostra niewydolność nerek. U tych pacjentów leczenie powinno się rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim; chorzy ci powinni być uważnie obserwowani przez pierwsze dwa tygodnie leczenia oraz zawsze, gdy dokonuje się zwiększenia dawki benazeprylu lub leku moczopędnego.

Agranulocytoza i neutropenia

Stwierdzono, że kaptopryl, również należący do grupy inhibitorów ACE, może wywoływać agranulocytozę i mielosupresję, przy czym powikłania te częściej występują u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, szczególnie w przypadku współistnienia chorób tkanki łącznej, np. tocznia układowego rumieniowatego czy sklerodermii. Ilość danych z badań klinicznych dotyczących benazeprylu jest niewystarczająca, aby wykazać, czy lek ten powoduje agranulocytozę z podobną częstością co kaptopryl. U pacjentów z chorobami tkanki łącznej, szczególnie jeśli schorzeniom tym towarzyszy zaburzenie czynności nerek, powinno się rozważyć monitorowanie liczby krwinek białych.

Zapalenie wątroby i niewydolność wątroby

U pacjentów stosujących inhibitory ACE opisywano rzadko przypadki zapalenia wątroby, w którym dominującym zaburzeniem była cholestaza, oraz ostrej niewydolności wątroby w części przypadków zakończonej zgonem. Patomechanizm tych powikłań nie został wyjaśniony.

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których pojawi się żółtaczkę lub u których zostanie stwierdzone znaczne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, leki te powinno się odstawić, a chorych tych obserwować.

Chorobowość i śmiertelność w okresie prenatalnym i noworodkowym

Inhibitory ACE podawane kobiecie w ciąży mogą wywołać powikłania u płodu lub jego obumarcie, a także powikłania lub zgon u urodzonego przez nią noworodka.

W piśmiennictwie światowym opisano kilkadziesiąt takich przypadków. W przypadku potwierdzenia ciąży inhibitory ACE powinno się jak najszybciej odstawić.

Ciąża: Inhibitorów ACE nie powinno się włączać podczas ciąży. O ile kontynuowanie stosowania inhibitorów ACE nie zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, pacjentki planujące zajście w ciążę powinny zmienić lek na któryś z innych leków hipotensyjnych o ugruntowanym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

Z chwilą rozpoznania ciąży inhibitory ACE powinno się natychmiast odstawić i w uzasadnionych przypadkach podawać odpowiednie inne leki hipotensyjne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży może się wiązać z uszkodzeniami płodu i powikłaniami u noworodka, w tym z niedociśnieniem, hipoplazją kości czaszki u noworodka, bezmoczem, przemijającą lub trwałą niewydolnością nerek oraz zgonem.

Opisywano przypadki małowodzia, które prawdopodobnie spowodowane było zaburzoną czynnością nerek płodu. Małowodzie w tym kontekście klinicznym wiązało się z przykurczami kończyn płodu, deformacjami twarzoczaszki i hipoplazją płuc. Opisywano ponadto przypadki wcześniactwa, ograniczonego wzrastania płodu oraz przetrwałego przewodu tętniczego, choć nie wyjaśniono, czy przypadki te spowodowane były narażeniem na inhibitory ACE.

Środki ostrożności

Zaburzenie czynności nerek

U podatnych pacjentów może dochodzić do zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca, u których czynność nerek może być uzależniona od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE może prowadzić do skąpomoczu i (lub) nasilającej się azotemii oraz (rzadko) ostrej niewydolności nerek. W zakrojonym na wąską skalę badaniu z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczenie benazeprylem wiązało się ze wzrostem stężeń azotu mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, przy czym odchylenia te cofały się po odstawieniu benazeprylu, leku moczopędnego lub obu tych leków. Jeśli u tego rodzaju pacjentów stosuje się inhibitory ACE, wówczas przez pierwsze tygodnie leczenia powinno się monitorować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez wyraźnych istniejących wcześniej chorób naczyń nerkowych dochodziło do (zwykle niewielkiego i przemijającego) zwiększenia stężeń azotu mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, szczególnie kiedy benazepryl stosowany był w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. Wystąpienie tych zaburzeń jest bardziej prawdopodobne u pacjentów ze stwierdzonym wcześniej zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne obniżenie dawkowania benazeprylu i (lub) odstawienie leku moczopędnego. W diagnostyce pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należy zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisuje się występowanie uporczywego nieproduktywnego kaszlu, który – jak się domniemywa – spowodowany jest zahamowaniem rozkładu endogennej bradykininy. Kaszel zawsze ustępuje po odstawieniu leku. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy zawsze uwzględniać kaszel indukowany przez inhibitory ACE.

Zabiegi chirurgiczne i znieczulenie

Działanie farmakologiczne benazeprylu może znosić prawidłową reakcję organizmu na zmniejszenie ciśnienia tętniczego podczas znieczulenia lub w przebiegu wstrząsu. Przed zabiegiem operacyjnym anestezjolog powinien zostać poinformowany o tym, że pacjent jest leczony inhibitorami ACE.

Podczas znieczulenia za pomocą środków wywołujących zmniejszenie ciśnienia inhibitory ACE mogą hamować powstawanie angiotensyny II wskutek kompensacyjnego uwalniania reniny. Niedociśnienie występujące w tym właśnie mechanizmie powinno być wyrównywane poprzez zwiększanie wolemii.

Hiperkaliemia

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano rzadko przypadki podwyższonego stężenia potasu w surowicy. W badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego nie opisywano przypadków odstawienia benazeprylu z powodu hiperkaliemii. Czynniki ryzyka rozwoju hiperkaliemii mogą obejmować niewydolność nerek, cukrzycę i jednoczesne stosowanie leków przeznaczonych do leczenia hipokaliemii (patrz punkt 4.5). W badaniu z udziałem pacjentów z postępującymi przewlekłymi chorobami nerek część pacjentów przerywało leczenie z powodu hiperkaliemii. U pacjentów w postępującymi przewlekłymi chorobami nerek należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej

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

Laktoza

Omawiany produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinni go stosować pacjenci z rzadko występującymi zaburzeniami pod postacią nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp lub zespołu 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 może sporadycznie dochodzić do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, kiedy zostanie włączony inhibitor ACE. Ryzyko wystąpienia nadmiernego działania hipotensyjnego u tych pacjentów można zminimalizować, odstawiając lek moczopędny co najmniej 3 dni przed włączeniem benazeprylu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE nie jest zalecane jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktanu, triamterenu i amiloridu), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, gdyż może to prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednak podawanie tych leków zostanie uznane za konieczne, wówczas zaleca się częste monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Sole litu

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE i sole litu opisywano przypadki wzrostu stężenia litu w surowicy i występowania objawów działań toksycznych litu. Podczas skojarzonego stosowania tych leków należy zachować ostrożność. Zaleca się ponadto częste monitorowanie stężenia litu w surowicy. Jednoczesne stosowanie leku moczopędnego dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia działań toksycznych litu.

Indometacyna

Choć stwierdzono, że działanie hipotensyjne inhibitorów ACE może ulegać osłabieniu w przypadku jednoczesnego stosowania indometacyny, to nie wykazano, aby indometacyna wpływała na działanie hipotensyjne benazeprylu.

Leki hipoglikemizujące

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z lekami hipoglikemizującymi (insuliną, doustnymi lekami hipoglikemizującymi) może prowadzić do nasilenia działania hipoglikemizującego, zwiększając tym samym ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Wystąpienie tego zjawiska jest bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Dowody epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie dają podstaw do wyciągania jakichkolwiek wiążących wniosków, choć niewielkiego wzrostu ryzyka nie można wykluczyć. O ile kontynuowanie stosowania inhibitorów ACE nie zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, pacjentki planujące zajście w ciążę powinny zmienić stosowany lek na inny hipotensyjny o ugruntowanym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Z chwilą rozpoznania ciąży inhibitory ACE powinno się natychmiast odstawić i w uzasadnionych przypadkach włączyć odpowiednie inne leki hipotensyjne.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działania toksyczne dla płodu ludzkiego (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli w okresie od drugiego trymestru ciąży dojdzie do narażenia na inhibitory ACE, zalecane jest wykonanie badania ultrasonograficznego oceniającego czynność nerek i czaszkę płodu. Noworodki urodzone przez kobiety, które przyjmowały inhibitory ACE, powinny być ściśle monitorowane czy nie wystąpi u nich niedociśnienie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Z ograniczonych danych farmakokinetycznych wynika, iż w mleku kobiecym stwierdza się bardzo małe stężenia omawianego produktu leczniczego (patrz punkt 5.2). Choć stężenia te wydają się nie mieć żadnego znaczenia klinicznego, to stosowanie produktu leczniczego Benazepril Aurobindo w okresie karmienia piersią nie jest zalecane w przypadku wcześniaków oraz w okresie pierwszych kilku tygodni po porodzie ze względu na hipotetyczne ryzyko powikłań krążeniowych i nerkowych oraz ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w tym zakresie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jak w przypadku innych leków hipotensyjnych, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Stwierdzono, że benazepryl jest dobrze tolerowany. Poniżej wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem benazeprylu i innych inhibitorów ACE. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży wydaje się być zbliżony do profilu działań niepożądanych stwierdzanego u dorosłych pacjentów.

Brak informacji na temat długotrwałego podawania omawianego produktu leczniczego dzieciom i młodzieży, a także na temat jego wpływu na wzrost, dojrzewanie i ogólny rozwój.

Dane farmakokinetyczne uzyskano u ograniczonej liczby pacjentów.

Zaburzenia serca:

Często : kołatanie serca, objawy ortostatyczne.

Rzadko : objawowe niedociśnienie, ból w klatce piersiowej, dławica piersiowa, arytmie.

Bardzo rzadko : zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia żołądka i jelit:

- Często : nieswoiste zaburzenia żołądka i jelit.
Rzadko : biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha.
Bardzo rzadko : zapalenie trzustki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- Często : wysypka, napady zaczerwienienia skóry twarzy, nadwrażliwość skóry na światło.
Rzadko : u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE opisywano rzadkie przypadki pęcherzycy.
Bardzo rzadko : zespół Stevensa-Johnsona.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- Rzadko : zapalenie wątroby (w którym dominującym objawem jest cholestaza), żółtaczką cholestatyczną (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- Często : częste oddawanie moczu.
Rzadko : zwiększenie stężenia azotu mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.
Bardzo rzadko : zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- Często : kaszel, objawy ze strony dróg oddechowych.

Zaburzenia układu nerwowego:

- Często : ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie.
Rzadko : senność, bezsenność, nerwowość, parestezje.
Bardzo rzadko : zaburzenia smaku.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

- Bardzo rzadko : niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ucha i błędnika:

- Bardzo rzadko : szum uszny.

Zaburzenia układu immunologicznego:

- Rzadko : obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) całej krtani (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

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

Badania diagnostyczne:

Jak w przypadku innych inhibitorów ACE, u 0,1% pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym leczonym benazeprylem w monoterapii obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia azotu mocznika we krwi (BUN) i kreatyniny w surowicy, które to zaburzenia ustępowały po odstawieniu benazeprylu. Wystąpienie tych zaburzeń jest bardziej prawdopodobne u pacjentów otrzymujących również leki moczopędne oraz u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4).

W okresie po rejestracji benazeprylu opisywano następujące działania niepożądane o nieustalonej częstości występowania: obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, reakcje anafilaktoidalne, hiperkaliemię, agranulocytozę i neutropenię (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Choć brak danych na temat przedawkowania benazeprylu, to głównym objawem, jakiego należałoby się spodziewać w przypadku przedawkowania tego leku, jest nasilone niedociśnienie.

Leczenie:

Jeśli od przyjęcia omawianego produktu leczniczego nie upłynęło dużo czasu, należy wywołać wymioty. Mimo iż aktywny metabolit benazeprylu, którym jest benazeprylat, w niewielkim jedynie stopniu ulega eliminacji na drodze dializy, to u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek po przedawkowaniu można rozważyć zastosowanie dializy w celu przyspieszenia normalnej eliminacji tego leku. W przypadku wystąpienia nasilonego niedociśnienia pacjentowi należy podać dożylnie fizjologiczny roztwór chlorku sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, preparaty proste; kod ATC: C09A A07

Benazepryl jest prolekiem. Aktywny metabolit benazeprylu, którym jest benazeprylat, jest inhibitorem konwertazy angiotensyny, w związku z czym hamuje przemianę angiotensyny I do angiotensyny II. Ponieważ benazepryl hamuje wytwarzanie angiotensyny II, jest skuteczny w nadciśnieniu tętniczym dzięki hamowaniu skurczu naczyń i wytwarzania aldosteronu. Benazepryl osłabia odruch współczulny polegający na przyspieszeniu akcji serca w reakcji na rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Jak pozostałe inhibitory ACE, benazepryl hamuje ponadto katalizowany przez kininazę rozkład bradykininy, której działanie polega na rozszerzaniu naczyń krwionośnych; ten mechanizm może przyczyniać się do działania hipotensyjnego omawianego produktu leczniczego.

Benazepryl powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji siedzącej, leżącej na plecach i stojącej w nadciśnieniu tętniczym we wszystkich stopniach nasilenia. U większości pacjentów działanie hipotensyjne obserwowane jest po około godzinie po podaniu doustnym dawki pojedynczej, a do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego dochodzi w ciągu 2-4 godzin.

Działanie hipotensyjne utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Przy wielokrotnym podaniu maksymalny stopień obniżenia ciśnienia tętniczego po każdej dawce zwykle osiągany jest po tygodniu i utrzymuje się przez resztę okresu długotrwałego leczenia.

U pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy i lekami moczopędnymi obserwowano, że dodanie benazeprylu prowadzi do zwiększenia pojemności minutowej serca i tolerancji wysiłku fizycznego oraz obniżenia ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej, układowego oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby stwierdzono, że benazepryl zmniejsza ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy oraz zapotrzebowania na dializę. Wspomnianym korzystnym działaniom towarzyszyło obniżenie ciśnienia tętniczego i znaczne zmniejszenie nasilenia białkomoczu. U pacjentów z wielotorbielowatością nerek nie stwierdzano spowolnienia tempa obniżania się wydolności nerek w przypadku stosowania benazeprylu. U tych pacjentów benazepryl może być jednak nadal stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Przeprowadzono badanie kliniczne z udziałem 107 pacjentów pediatrycznych w wieku od 7 do 16 lat ze skurczowym albo rozkurczowym ciśnieniem tętniczym ponad 95. percentyl, w którym to badaniu pacjentom podawano chlorowoderek benazeprylu w dawce 0,1 mg/kg lub 0,2 mg/kg, przy czym dawkę tę stopniowo zwiększano do 0,3 mg/kg lub 0,6 mg/kg, jednak bez podawania dawki większej od maksymalnej wynoszącej 40 mg raz na dobę.

Podczas fazy zwiększania dawkowania pacjenci mieli otrzymywać chlorowodorek benazeprylu w małej dawce przez 8 dni, w średniej dawce przez 7 dni i w dużej dawce przez 14 dni. Po zakończeniu tej fazy stwierdzono statystycznie znamienne obniżenie – w stosunku do wartości wyjściowych – skurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji siedzącej o 10,8 mm Hg zarówno u wszystkich pacjentów, jak i w obu grupach wyróżnionych ze względu na masę ciała. Stwierdzono też statystycznie znamienne spadki rozkurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji siedzącej o 9,3 mm Hg u wszystkich pacjentów.

Po czterech tygodniach leczenia 85 pacjentów, u których odnotowano obniżenie ciśnienia tętniczego wskutek zastosowanego leczenia, zrandomizowano do grupy otrzymującej placebo lub do grupy otrzymującej benazepryl i poddano dalszej obserwacji przez kolejne dwa tygodnie. Na zakończenie owego dwutygodniowego okresu stwierdzono zwiększenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego) u dzieci przypisanych do grupy placebo o 4 do 6 mm Hg większy niż u dzieci przypisanych do grupy otrzymującej benazepryl. Średnie zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji siedzącej było statystycznie znamienne większe w grupie placebo (7,9 mm Hg) niż w grupie otrzymującej średnią dawkę benazeprylu (1,0 mm Hg), choć nie był on znamienne większy niż w grupie otrzymującej małą dawkę (3,9 mm Hg) lub dużą dawkę (2,2 mm Hg). Nie stwierdzono zatem dla wymienionych trzech dawek proporcjonalności działania do podanej dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Benazepryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i jest przekształcany w aktywny metabolit benazeprylat, który osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1,5 godziny. Okres półtrwania benazeprylatu wynosi 10-11 godzin, a stan stacjonarny osiągany jest po 2-3 dniach. Podawanie wielokrotne nie wpływa na farmakokinetykę. Choć pokarm opóźnia wchłanianie leku, to zjawisko ten nie ma znaczenia klinicznego.

Okolo 95% benazeprylu i benazeprylatu wiąże się z białkami ludzkiego osocza (głównie z albuminami). Wiek nie wpływa na stopień wiązania z białkami osocza. Objętość dystrybucji benazeprylatu w stanie stacjonarnym wynosi około 9 litrów.

Eliminacja benazeprylatu odbywa się przez nerki i z żółcią, przy czym wydalenie przez nerki stanowi główny szlak eliminacji tego leku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Eliminacja przebiega dwufazowo: okres półtrwania w początkowej fazie eliminacji wynosi około 3 godzin, a w fazie końcowej — około 22 godzin.

U pacjentów z niewydolnością nerek tempo eliminacji benazeprylatu jest obniżone. W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek zaleca się zmniejszenie dawkowania (patrz punkt 4.2). Regularnie wykonywane hemodializy wykonywane co najmniej 2 godziny po podaniu chlorowodoru benazeprylu nie wpływają w sposób istotny na stężenia benazeprylu i benazeprylatu w osoczu, co oznacza, że nie ma potrzeby podawania dodatkowej dawki leku po zakończeniu sesji dializy. W wyniku dializy usuwana jest z organizmu niewielka tylko ilość benazeprylatu.

Ponieważ u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca eliminacja przebiega nieznacznie wolniej, stężenie benazeprylatu w stanie stacjonarnym oznaczane bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki jest wyższe niż u zdrowych osobników czy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby w przebiegu marskości tego narządu parametry farmakokinetyczne benazeprylatu pozostają bez zmian.

U pacjentów pediatrycznych (N = 45) w wieku od 7 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, którzy otrzymywali wielokrotne dawki dobowe chlorowodoru benazeprylu (w zakresie od 0,1 mg/kg do 0,5 mg/kg), klirens benazeprylatu w grupie dzieci w wieku od 7 do 12 lat wyniósł 0,35 l/h/kg, ponad dwukrotnie przewyższając wartość stwierdzaną u zdrowych dorosłych, którym podano dawkę pojedynczą wynoszącą 10 mg (0,13 l/h/kg). W grupie młodzieży (w wieku od 13 do 16 lat) z kolei klirens benazeprylatu wyniósł 0,17 l/h/kg, przewyższając o 27% wartość stwierdzaną u zdrowych

dorosłych. Okres półtrwania w fazie eliminacji benazeprylatu w fazie końcowej w populacji pediatrycznej wyniósł około 5 godzin, czyli jedną trzecią wartości obserwowanej u dorosłych.

Laktacja

U dziewięciu kobiet, którym podawano doustnie benazepryl w dawce 20 mg na dobę przez 3 dni (czasu, jaki upłynął od porodu, nie podano), stężenie maksymalne benazeprylu w mleku zostało osiągnięte po godzinie od podania dawki i wyniosło 0,9 µg/l, natomiast stężenie maksymalne w mleku aktywnego metabolitu benazeprylu, którym jest benazeprylat, zostało osiągnięte po 1,5 godziny od podania dawki i wyniosło 2 µg/l. Szacuje się, że karmione piersią niemowlę otrzymałoby dawkę dobową wynoszącą poniżej 0,14% dawki benazeprylu skorygowanej o masę ciała matki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksycznego wpływu na rozród

Nie obserwowano żadnego niekorzystnego wpływu na rozrodczość u samców i samic szczura, którym podawano chlorowoderek benazeprylu w dawkach sięgających 500 mg/kg/dobę.

Nie obserwowano żadnego bezpośredniego działania embriotoksycznego, fetotoksycznego czy teratogennego u myszy, którym podawano dawki do 150 mg/kg/dobę, u szczurów, którym podawano dawki do 500 mg/kg/dobę, ani u królików, którym podawano dawki do 5 mg/kg/dobę.

Mutagenność

W szeregu badań *in vitro* oraz *in vivo* nie stwierdzano potencjalnego działania mutagennego.

Rakotwórczość

Nie obserwowano działania rakotwórczego, kiedy chlorowoderek benazeprylu podawano szczurom w dawkach do 150 mg/kg/dobę (czyli w dawkach większych o 250 razy od maksymalnej dawki dobowej zalecaną u ludzi). Działania rakotwórczego nie stwierdzano też, kiedy chlorowoderek benazeprylu podawano przez 104 tygodnie myszom w tych samych dawkach.

Nie przeprowadzono żadnych badań nieklinicznych w celu oceny potencjalnego działania toksycznego chlorowodoru benazeprylu na rozwój potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Krospowidon (Typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Olej roślinny uwodorniony
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Ditlenek tytanu (E171)
Makrogol 400
Polisorbat 80
Tlenek żelaza żółty (E172) (dotyczy tabletek o mocy 10 mg)
Tlenek żelaza czerwony (E172) (dotyczy tabletek o mocy 20 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po otwarciu butelki z HDPE (500 tabletek): 12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Benazepryl dostępny jest w postaci tabletek pakowanych w blistry wykonane z PA/Aluminium/PVC/Aluminium i tabletek pakowanych w białe, nieprzezroczyste, okrągłe na przekroju pojemniki wykonane z HDPE z zamknięciem wykonanym z PP i zawierające substancję usuwającą wilgoć (żel krzemionkowy).

Wielkości opakowań:

Blistry: 14, 28, 30, 42, 84, 90, 98, 100 i 500 tabletek

Butelki z HDPE/PP: 30 i 500 tabletek (opakowanie szpitalne)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO