

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benalapril PLUS, 10 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 10 mg enalaprylu maleinianu i 25 mg hydrochlorotiazylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 139,5 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4 i 6.1).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie spłaszczone tabletki ze ściętym brzegiem i linią podziału na jednej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Produkt Benalapril PLUS jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest w dostatecznym stopniu kontrolowane podczas stosowania maleinianu enalaprylu w monoterapii. Dawka skojarzona może również zastępować podawanie 10 mg maleinianu enalaprylu oraz 25 mg hydrochlorotiazylu u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze zostało ustabilizowane podczas stosowania tych dawek substancji czynnych podawanych w oddzielnych produktach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Zaleca się oddzielne zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych. Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę leczenia z monoterapii na leczenie dawką skojarzoną.

Zazwyczaj stosowana dawka to 1 tabletki produktu Benalapril PLUS raz na dobę.

Uwaga:

Ponieważ podczas zmiany leczenia, ze stosowania maleinianu enalaprylu w monoterapii na produkt złożony Benalapril PLUS, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego, szczególnie u pacjentów z niedoborem soli i (lub) płynów (np. po wymiotach, bieguncie, wcześniejszym podawaniu

leków moczopędnych), ciężką niewydolnością serca, ciężkim nadciśnieniem lub nadciśnieniem pochodzenia nerkowego, należy takich pacjentów monitorować przez około 8 godzin.

Dawkowanie w zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 80 ml/min)

Dawka skojarzona enalaprylu maleinianu i hydrochlorotiazynu jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Benalapril PLUS może być stosowany u pacjentów z klirens kreatyniny > 30 i < 80 ml/min, ale tylko po stopniowym zwiększaniu dawki poszczególnych składników.

Zalecana dawka początkowa enalaprylu maleinianu w monoterapii dla tych pacjentów wynosi 5 – 10 mg.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma dowodów na konieczność szczególnego postępowania u pacjentów w podeszłym wieku. Należy wziąć pod uwagę czynność nerek (patrz punkt powyżej „Zaburzenia czynności nerek”).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Benalapril PLUS u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Benalapril PLUS można przyjmować niezależnie od posiłków. Ustaloną dobową dawkę leku należy przyjmować rano, popijając dużą ilością płynów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na maleinian enalaprylu, hydrochlorotiazyn lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Benalapril PLUS wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) i dializy.
- Bezmocz.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Nadwrażliwość na inne inhibitory ACE lub pochodne sulfonilomocznika. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Benalapril PLUS nie powinien być podawany z lekami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzoną czynnością nerek ($GFR < 60$ ml/min/1,73m²) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Maleinian enalaprylu - hydrochlorotiazyn

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi elektrolitowej/płynów

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym objawowe niedociśnienie występuje rzadko. Wystąpienie objawowego niedociśnienia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy przyjmują Benalapril PLUS, jest bardziej prawdopodobne w przypadku niedoboru płynów, np. na skutek leczenia lekami moczopędnymi, ograniczenia soli w diecie, biegunki lub wymiotów (patrz punkty 4.5 i 4.8). U tych pacjentów należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może doprowadzić do wystąpienia zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego. Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z nadciśnieniem i niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek..

W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz, jeżeli to konieczne, podać dożylnie roztwór fizjologiczny soli. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania produktu. Kontynuacja leczenia nie stwarza zazwyczaj trudności, po normalizacji ciśnienia tętniczego krwi na skutek zwiększenia objętości wewnątrznaczyniowej.

Zaburzenia czynności nerek

Benalapril PLUS nie powinien być podawany pacjentom z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min i > 30 ml/min), chyba, że stopniowe zwiększanie dawki doprowadzi do dawki zawartej w tym preparacie (patrz punkt 4.2).

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez rozpoznanej wcześniej choroby nerek, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi podczas jednoczesnego podawania enalaprylu z lekiem moczopędnym (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Maleinian enalaprylu, Zaburzenia czynności nerek, Hydrochlorotiazyd, Zaburzenia czynności nerek punkt 4.4). W takim przypadku należy przerwać leczenie produktem Benalapril PLUS. Taki stan może wskazywać na występowanie zwężenia tętnicy nerkowej (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Maleinian enalaprylu, Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe punkt 4.4).

Stosowanie produktu Benalapril PLUS w połączeniu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek ($GFR < 60\text{ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Hiperkaliemia

Przy jednoczesnym podawaniu enalaprylu i leku moczopędnego w niskiej dawce nie można wykluczyć wystąpienia hiperkaliemii (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Maleinian enalaprylu, Hiperkaliemia punkt 4.4).

Lit

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego podawania litu z enalaprylem i lekiem moczopędnym (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany przez pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami: nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Maleinian enalaprylu

Zwężenie zastawki aortalnej/kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia, inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawek po lewej stronie serca i ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory. Inhibitorów ACE nie należy stosować w przypadkach wstrząsu kardiogenego i hemodynamicznie istotnego zwężenia.

Zaburzenia czynności nerek

Opisywano wystąpienie niewydolności nerek związane z przyjmowaniem enalaprylu, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnic nerkowych. W przypadku wczesnego rozpoznania i zastosowania odpowiedniego leczenia, niewydolność nerek związana z leczeniem enalaprylem jest zazwyczaj odwracalna (patrz punkt 4.2 i Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Maleinian enalaprylu - hydrochlorotiazyd, Zaburzenia czynności nerek, Hydrochlorotiazyd, Zaburzenia czynności nerek w punkcie 4.4).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia i niewydolności nerek. Może wystąpić pogorszenie czynności nerek jedynie z niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską i kontrolować czynność nerek.

Stan po przeszczepieniu nerki

Nie ma danych dotyczących podawania enalaprylu pacjentom po niedawnym przeszczepieniu nerki. Z tego powodu nie zaleca się leczenia enalaprylem.

Pacjenci hemodializowani

Nie zaleca się stosowania enalaprylu u pacjentów wymagających dializowania z powodu niewydolności nerek. U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorami ACE obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Niewydolność wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczk cholestatycznej lub zapalenia wątroby, prowadzących do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest poznany. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitora ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Hydrochlorotiazyd, Choroba wątroby punkt 4.4).

Neutropenia/agranulocytoza

Opisywano występowanie neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, bez żadnych innych czynników ryzyka. Enalapryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozami naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopuryolem lub prokainamidem oraz w sytuacji, gdy te czynniki współistnieją, szczególnie w przypadku wcześniejszego występowania zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów występowały ciężkie zakażenia, które w nielicznych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeżeli enalapryl jest stosowany u takich pacjentów, zalecana jest okresowa kontrola ilości leukocytów. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszystkie objawy zakażenia.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym enalaprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności nerek, w wieku powyżej 70 lat, cukrzycą, współistniejącymi zaburzeniami, w szczególności odwodnieniem, ostrą dekompensacją w przebiegu niewydolności serca, kwasicą metaboliczną i jednocześnie przyjmujące leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolokton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas bądź inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Hiperkaliemia może powodować ciężkie, w niektórych przypadkach zakończone zgonem zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednocześnie stosowanie enalaprylu i któregokolwiek z wyżej wymienionych produktów jest konieczne, należy je stosować ostrożnie oraz regularnie kontrolować stężenie potasu w

surowicy (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Maleinian enalaprylu – hydrochlorotiazyd, Hiperkaliemia, Hydrochlorotiazyd, Działania metaboliczne i endokrynologiczne punkt 4.4 i punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi, szczególnie podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Hydrochlorotiazyd, Działania metaboliczne i endokrynologiczne punkt 4.4 i punkt 4.5)

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym maleinianem enalaprylu, obserwowano występowanie obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w dowolnym momencie leczenia.

W takich przypadkach należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Benalapril PLUS i wdrożyć odpowiednie postępowanie, jak również upewnić się, że przed zakończeniem obserwacji wszystkie objawy ustąpiły. Nawet w przypadkach, w których występuje jedynie obrzęk języka bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, gdyż leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może być niewystarczające.

Bardzo rzadko obserwowano przypadki zgonów spowodowanych obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani może wystąpić zwężenie dróg oddechowych, szczególnie u osób po zabiegu chirurgicznym na drogach oddechowych. W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani, mogących doprowadzić do niedrożności dróg oddechowych należy zastosować odpowiednie leczenie, które może obejmować podanie podskórne roztworu epinefryny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) niezwłoczne zapewnienie drożności dróg oddechowych. Opisywano, że częstość występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej otrzymujących inhibitory ACE jest większa w porównaniu z pacjentami rasy białej.

Jednak, ogólnie rzecz biorąc, u pacjentów rasy czarnej występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE może być większe u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym nie związanym z leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie (patrz także punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych
Rzadko obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne w trakcie odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. Reakcjom tym można zapobiec przez czasowe przerwanie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny przed każdym odczulaniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne w czasie aferezy LDL

Rzadko obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne w trakcie aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) przy użyciu siarczanu dekstranu u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. Reakcjom tym można zapobiec przez czasowe przerwanie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny przed każdą aferezą.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu u pacjentów stosujących inhibitory ACE. Kaszel ten jest suchy, uporczywy i ustępuje samoistnie po przerwaniu leczenia. Prowadząc diagnostykę różnicową kaszlu należy wziąć pod uwagę kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Enalapryl blokuje tworzenie angiotensyny II i tym samym upośledza zdolność do kompensacji poprzez system renina – angiotensyna u pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia lekami powodującymi niedociśnienie. W przypadku niedociśnienia, które powstało w powyższym mechanizmie, ciśnienie krwi można podwyższyć zwiększając objętość wewnątrznaczyniową (patrz punkt 4.5).

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).

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, enalapryl jest wyraźnie mniej skuteczny pod względem obniżania ciśnienia tętniczego krwi u osób rasy czarnej, w porównaniu z osobami innych ras, być może z powodu częstszego występowania stanów niskoreninowych w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Hydrochlorotiazyd

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek tiazidy nie są nieodpowiednimi lekami moczopędnymi i są nieskuteczne w przypadku klirensu kreatyniny wynoszącego 30ml/min lub mniej (tj. w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek) (patrz punkt 4.2 i Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Maleinian enalaprylu - hydrochlorotiazyd, Zaburzenia czynności nerek, Maleinian enalaprylu, Zaburzenia czynności nerek punkt 4.4).

Choroby wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby tiazidy należy stosować ostrożnie, gdyż niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Maleinian enalaprylu, Zaburzenia czynności wątroby punkt 4.4).

Działania metaboliczne i endokrynologiczne

Leczenie tiazydami może zaburzać tolerancję glukozy. Konieczna może być modyfikacja dawki leków przeciwcukrzycowych, włączając insulinę (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Maleinian enalaprylu, Pacjenci z cukrzycą punkt 4.4).

Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów może być związane z leczeniem tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Leczenie tiazydami u niektórych pacjentów może powodować zwiększone stężenie kwasu moczowego lub dnę moczanową. Zwiększone stężenie kwasu moczowego wydaje się być związane z dawką leku.

Ponadto enalapryl może zwiększać stężenie kwasu moczowego w moczu i tym samym zmniejszać efekt hiperuremiczny hydrochlorotiazylu.

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, należy okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy.

Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyl, mogą powodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną).

Objawy ostrzegające o zaburzeniach gospodarki wodno-elektrolitowej to: kserostomia, pragnienie, osłabienie, letarg, somnolencja, niepokój ruchowy, ból lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i

wymioty. Choć stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hipokaliemii, jednoczesne podawanie enalaprylu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekiem moczopędnym. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z nasiloną diurezą, u pacjentów z niedostateczną doustną podażą elektrolitów oraz u pacjentów jednocześnie leczonych kortykosteroidami lub ACTH (patrz punkt 4.5).

W czasie upalnej pogody u pacjentów z obrzękami może wystąpić hiponatremia. Niedobór chlorków jest zazwyczaj niewielki i nie wymaga leczenia.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc należy odstawić tiazydy.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu w moczu, co może prowadzić do hipomagnezмии.

Testy antydopingowe

Hydrochlorotiazyd wchodzący w skład tego produktu leczniczego może powodować dodatni wynik w teście antydopingowym.

Nadwrażliwość

U pacjentów przyjmujących tiazydy z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu mogą występować reakcje nadwrażliwości. Opisano zaostrzenie lub uaktywnienie tocznia rumieniowatego układu podczas stosowania tiazydów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Maleinian enalaprylu/hydrochlorotiazyd

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać hipotensyjne działanie enalaprylu i hydrochlorotiazydu. Jednoczesne stosowanie razem z nitrogliceryną i innymi nitratami lub lekami rozszerzającymi naczynia, może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze krwi.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE opisywano występowanie odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy oraz objawy toksyczności. Jednoczesne stosowanie z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększać ryzyko wystąpienia działań toksycznych litu i nasilać już zwiększone przez inhibitory ACE ryzyko działań toksycznych litu.

Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Benalapril Plus z litem. Jeżeli zastosowanie takiego skojarzenia jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Przewlekłe podawanie NLPZ może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitora ACE lub może zmniejszać działanie moczopędne, powodujące utratę sodu i przeciwnadciśnieniowe leków moczopędnych.

NLPZ (w tym inhibitory COX-2) i antagoniści receptora angiotensyny II lub inhibitory ACE wywierają addytywne działanie powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy i mogą prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Takie skutki są zazwyczaj odwracalne. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub osoby odwodnione, w tym pacjenci leczeni lekami moczopędnymi.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

Odnotowano w literaturze, że u pacjentów z rozpoznaną miażdżycą tętnic, niewydolnością serca, cukrzycą z uszkodzeniami narządowymi, podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia, omdlenia, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (włączając ostrą niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem jednego leku wpływającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Zastosowanie podwójnej blokady (np. poprzez dodanie inhibitora ACE do antagonisty receptora angiotensyny II) powinno być ograniczone do indywidualnie określonych przypadków, należy wówczas ściśle kontrolować pracę nerek.

Maleinian enalaprylu

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu wywołaną przez leki moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane ze względu na występowanie hipokaliemii, leki te należy stosować ostrożnie i regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne (diuretyki tiazydowe lub pętłowe)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może prowadzić do zmniejszenia objętości płynów wewnątrzustrojowych i powodować ryzyko niedociśnienia podczas rozpoczynania leczenia enalaprylem (patrz punkt 4.2 i 4.4). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć przez odstawienie leku moczopędnego lub zwiększenie objętości płynów lub spożycia soli.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych produktów używanych do znieczulenia, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może prowadzić do dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może prowadzić do nasilenia działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i zwiększać ryzyko hipoglikemii. Większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego zjawiska występuje w czasie pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Alkohol

Alkohol nasila działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne i leki beta-adrenolityczne

Enalapryl można bezpiecznie podawać jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi i lekami beta-adrenolitycznymi.

Leki zawierające sole złota

Reakcje przypominające objawy takie jak po podaniu azotanów (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) zostały rzadko odnotowane po jednoczesnym podaniu leków zawierających sole złota (aurotiojabłczan sodu) we wstrzyknięciach oraz inhibitorów ACE, w tym enalaprylu.

Hydrochlorotiazyd

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

Tiazydy mogą nasilać odpowiedź na tubokurarynę.

Alkohol, barbiturany i opioidowe leki przeciwbólowe

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insuliny)

Może być wymagane dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.8).

Żywiec cholestyramina i kolestypol

Wchłanianie hydrochlorotiazynu może zostać zaburzone w obecności żywic jonowymiennych. Pojedyncze dawki zarówno cholestyraminy, jak i kolestypolu wiążą hydrochlorotiazyd i obniżają jego wchłanianie z przewodu pokarmowego odpowiednio do 85 i 43 procent.

Leki zwiększające odstęp QT (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu „torsades de pointes”.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia może uwrażliwić lub nasilić odpowiedź serca na toksyczne działanie naparstnicy (np. zwiększenie pobudliwości komór).

Kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna B (podawana pozajelitowo) Nasilony niedobór elektrolitów, w szczególności hipokaliemia.

Leki moczopędne kaliuretyki (np. furosemid), karbenoksolon lub nadużywanie leków przeczyszczających.

Hydrochlorotiazyd może zwiększać utratę potasu i/lub magnezu.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Działanie amin presyjnych może być obniżone.

Sole wapnia

Podczas jednoczesnego podawania z tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić zwiększone stężenie wapnia w surowicy z powodu zmniejszonego wydalania wapnia.

Leki immunosupresyjne, kortykosteroidy do stosowania ogólnego, prokainamid

Zmniejszenie ilości leukocytów, leukopenia.

Leki cytostatyczne (np. cyklofosfamid, fluorouracyl, metotreksat)

Tiazydy mogą obniżać wydalanie nerkowe leków cytotoksycznych i wzmacniać ich działanie mielosupresyjne.

Leki przeciw dny (np. allopurynol, benzobromaron)

Leczenie dny może wymagać zwiększenia dawki, ponieważ hydrochlorotiazyd wykazuje tendencję do zwiększania stężenia kwasu moczowego.

Badania biochemiczne

Hydrochlorotiazyd może wpływać na wyniki testu z bentyromidem. Tiazydy mogą zmniejszać stężenie PBI (jod związany z białkami) w surowicy, bez objawów zaburzeń czynności tarczycy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Inhibitory ACE

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

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

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3). Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży jest ograniczone, zwłaszcza podczas pierwszego trymestru ciąży. Dane uzyskane z badań na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu wiadomo, że jego stosowanie podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży może zaburzyć przepływ płodowo-łożyskowy i może powodować u płodu i noworodka działania takie jak, żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadko występujących sytuacji, gdy inne leczenie nie może być stosowane.

Karmienie piersią

Enalapryl:

Ograniczone dane farmakokinetyczne wykazują bardzo małe stężenia w mleku kobiecym (patrz punkt 5.2). Choć te stężenia wydają się być nieznaczące klinicznie, nie zaleca się stosowania enalaprylu podczas karmienia piersią niemowląt urodzonych przedwcześnie oraz przez kilka pierwszych tygodni po porodzie, ze względu na hipotetyczne ryzyko działania na układ sercowo-naczyniowy i nerki, a także ze względu na niewystarczające doświadczenia kliniczne. W przypadku starszych niemowląt, można rozważyć zastosowanie enalaprylu u kobiet karmiących piersią, jeśli takie leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko pozostaje pod obserwacją w kierunku jakichkolwiek działań niepożądanych.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyl przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Duże dawki tiazydowych leków moczopędnych wywołując intensywną diurezę mogą zahamować wytwarzanie mleka.

Nie zaleca się stosowania produktu Benalapril PLUS w okresie karmienia piersią. Jeżeli podczas karmienia piersią stosuje się produkt Benalapril Plus dawka powinna być tak mała jak to możliwe.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Benalapril Plus na płodność u ludzi.

Enalapryl:

Badania toksycznego wpływu na rozród sugerują, że enalapryl nie wpływa na płodność i zdolność rozrodu u szczurów.

Hydrochlorotiazyd:

W badaniach toksycznego wpływu na rozród hydrochlorotiazyd nie wywiera istotnego negatywnego wpływu na płodność u samic i samców myszy i szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, iż sporadycznie mogą występować zawroty głowy lub zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowane w przypadku produktu Benalapril Plus, enalaprylu stosowanego jako jedyny lek lub hydrochlorotiazynu stosowanego jako jedyny lek zarówno podczas badań klinicznych, jaki i po wprowadzeniu na rynek obejmują:

[Bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1,000, <1/100); rzadko (>1/10,000, <1/1,000); bardzo rzadko (<1/10,000), częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych).]

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Rzadko: zapalenie ślinianek

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: niedokrwistość (w tym niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna)
Rzadko: neutropenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, pancytopenia, limfadenopatia, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: hipokaliemia, wzrost stężenia cholesterolu, wzrost stężenia trójglicerydów, hiperurykemia
Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4), hipomagnezemia, dna
Rzadko: wzrost stężenia glukozy we krwi, cukromocz
Bardzo rzadko: zasadowica metaboliczna, hiperkalcemia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego i psychiczne:

Często: bóle głowy, depresja, omdlenie, zaburzenia smaku
Niezbyt często: splątanie, senność, bezsenność, nerwowość, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, obniżenie libido
Rzadko: koszmary senne, zaburzenia snu, niedowład (spowodowany hipokaliemią)

Zaburzenia oka:

Bardzo często: nieostre widzenie

Niezbyt często: ksantopsja

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: szумы uszne

Zaburzenia serca i naczyń:

Bardzo często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, częstoskurcz

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)

Rzadko: objaw Raynaud'a, martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: kaszel

Często: duszność

Niezbyt często: katar, ból gardła i chrypka, skurcz oskrzeli/napad astmy oskrzelowej

Rzadko: nacieki w płucach, zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc), nieżyt błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: nudności

Często: biegunka, ból brzucha

Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, niestrawność, zaparcia, jadłowstręt, podrażnienie żołądka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny, wzdęcie z oddawaniem gazów

Rzadko: zapalenie jamy ustnej/owrzodzenia aftowe, zapalenie języka

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: niewydolność wątroby, martwica wątroby (która może prowadzić do zgonu), zapalenie wątroby – wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne, żółtaczką, zapalenie pęcherzyka żółciowego (w szczególności u osób ze stwierdzoną kamicą żółciową)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka (wykwity), nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy: opisywano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)

Niezbyt często: pocenie się, świąd, pokrzywka, łysienie, reakcje nadwrażliwości na światło

Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, plamica, skórny toczeń rumieniowaty i reakcje podobne, pęcherzyca, erythrodermia, reakcje anafilaktyczne

Opisywano występowanie zespołu, który może obejmować niektóre lub wszystkie z następujących objawów: gorączka, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń, ból mięśni/zapalenie mięśni, ból stawów/zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższone OB, eozynofilia i leukocytoza. Może występować wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: kurcze mięśni
Niezbyt często: ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, białkomocz
Rzadko: skąpomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja
Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: astenia
Często: ból w klatce piersiowej, zmęczenie
Niezbyt często: złe samopoczucie, gorączka

Badania diagnostyczne:

Często: hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiponatremia
Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Brak szczegółowych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Benalapril PLUS. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy przerwać podawanie leku Benalapril PLUS i uważnie monitorować stan pacjenta. Zalecane postępowanie to wywołanie wymiotów, podanie węgla aktywowanego oraz podanie środków przeczyszczających, jeśli od zażycia produktu upłynęło niewiele czasu, uzupełnienie płynów, wyrównanie równowagi elektrolitowej i niedociśnienia za pomocą ustalonych procedur.

Enalaprylu maleinian

Główny objaw przedawkowania odnotowany do tej pory to znaczne niedociśnienie, występujące 6 godzin po przyjęciu tabletek, z równoczesną blokadą układu renina-angiotensyna oraz otępieniem.

Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować: wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Po przyjęciu enalaprylu w dawkach 300 mg i 440 mg obserwowano stężenia enalaprylatu w osoczu odpowiednio 100-krotnie i 200-krotnie większe niż po przyjęciu dawek terapeutycznych.

Zalecane leczenie przedawkowania to podanie roztworu fizjologicznego chlorku sodu we wlewie dożylnym. W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Można rozważyć zastosowanie angiotensyny II we wlewie (lub) podać dożylnie katecholaminy. Jeśli przyjęcie produktu miało miejsce niedawno, należy rozważyć postępowanie zmierzające do usunięcia enalaprylu maleinianu z organizmu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie absorbentów lub siarczanu sodu).

Enalaprylat można usunąć z krążenia przez hemodializę (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie wskazane jest zastosowanie rozrusznika serca. Należy monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Hydrochlorothiazyd

Najczęstszymi oznakami i objawami są te spowodowane niedoborem elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnienie na skutek nadmiernej diurezy. W przypadku jednoczesnego podania glikozydów naporstnicy, hipokaliemia może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny i leki moczopędne
Kod ATC: C09BA02

Benalapril PLUS jest produktem złożonym, zawierającym inhibitor konwertazy angiotensyny - enalapryl i lek moczopędny o działaniu przeciwnadciśnieniowym - hydrochlorotiazyd.

Maleinian enalaprylu

Enalaprylu maleinian jest solą maleinianową enalaprylu, pochodną dwóch aminokwasów, L-alaniny i L-proliny. Konwertaza angiotensyny (ACE) jest peptydylową dwupeptydazą, katalizującą przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II, substancję o działaniu naczyniozężyzającym. Po wchłonięciu enalapryl ulega hydrolizie do enalaprylatu, który hamuje ACE. Hamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, które prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (na skutek wyeliminowania ujemnego sprzężenia zwrotnego związanego z wydzielaniem reniny) oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu.

ACE jest identyczna z kininazą II. Dlatego enalapryl może także blokować rozkład bradykininy, peptydu o silnym działaniu naczyniorozszerzającym. Jednakże rola, jaką to zjawisko odgrywa w terapeutycznym działaniu enalaprylu nie została dotychczas wyjaśniona.

Mimo, że mechanizm, dzięki któremu enalapryl powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, polega głównie na blokowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron, to enalapryl wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe również u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym.

Podawanie enalaprylu pacjentom z nadciśnieniem powoduje obniżenie ciśnienia krwi zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, bez znaczącego przyspieszenia czynności serca.

Objawowe niedociśnienie ortostatyczne występuje rzadko. U niektórych pacjentów uzyskanie optymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi może wymagać kilkutygodniowej terapii. Nagłe odstawienie enalaprylu nie wiąże się z gwałtownym zwiększeniem ciśnienia tętniczego krwi.

Skuteczne zahamowanie czynności ACE występuje zazwyczaj po upływie 2 do 4 godzin po doustnym podaniu pojedynczej dawki enalaprylu. Początek działania przeciwnadciśnieniowego obserwuje się zazwyczaj po upływie jednej godziny, największe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi uzyskuje się po

upływie 4 do 6 godzin od podania leku. Czas trwania działania jest zależny od dawki. Jednakże wykazano, że podczas stosowania zalecanych dawek działanie przeciwnadciśnieniowe i hemodynamiczne utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

W badaniach hemodynamicznych u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, obniżeniu ciśnienia tętniczego towarzyszyło zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego i zwiększenie pojemności minutowej serca i brak lub tylko nieznaczne zmiany częstości akcji serca. Po podaniu enalaprylu następowało zwiększenie przepływu nerkowego krwi, bez zmiany tempa przesączania kłębuszkowego. Nie obserwowano zatrzymywania sodu lub wody. Jednakże u pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia tempo przesączania kłębuszkowego było małe, zazwyczaj obserwowano jego zwiększenie.

W krótkoterminowych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z cukrzycą lub bez i z zaburzeniami czynności nerek, po podaniu enalaprylu obserwowano zmniejszenie albuminurii i wydalania z moczem IgG oraz białka całkowitego.

Podczas jednoczesnego podawania diuretyków tiazydowych, działanie enalaprylu obniżające ciśnienie tętnicze krwi jest co najmniej addytywne. Enalapryl może zmniejszać lub zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii wywołanej przez tiazydy.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym, który działa przez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w kanalikach krętych dalszych. Zwiększa wydalanie sodu i chlorków w moczu, a w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, w ten sposób zwiększając wydalanie moczu i wywierając działanie przeciwnadciśnieniowe.

Czas do wystąpienia działania moczopędnego wynosi około 2 godziny. Działanie moczopędne osiąga swoje maksimum po 4 godzinach i utrzymuje się przez 6 do 12 godzin. Po przekroczeniu pewnej dawki tiazydowe leki moczopędne osiągają *plateau* pod względem działania terapeutycznego, natomiast działania niepożądane w dalszym ciągu nasilają się wraz ze zwiększaniem dawki. Gdy leczenie jest nieskuteczne, zwiększanie dawki leku powyżej zalecanych dawek nie przynosi pożądanego efektu, za to często prowadzi do wystąpienia działań niepożądanych.

Małinian enalaprylu/hydrochlorotiazyd

Jednoczesne podawanie enalaprylu i hydrochlorotiazydu w badaniach klinicznych prowadziło do silniejszego obniżenia ciśnienia krwi niż gdy każdy z tych leków podawano w monoterapii.

Enalapryl może zmniejszać lub zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii wywołanej przez hydrochlorotiazyd.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Enalapryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym enalapryl wchłania się szybko, maksymalne stężenie w surowicy występuje w ciągu godziny. W oparciu o badanie stężenia leku w moczu, stopień wchłaniania enalaprylu po doustnym podaniu tabletki enalaprylu wynosi około 60%. Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa na wchłanianie podanego doustnie enalaprylu.

Po wchłonięciu podany doustnie enalapryl ulega szybkiej i intensywnej hydrolizie do enalaprylatu, silnego inhibitora konwertazy angiotensyny. Maksymalne stężenie enalaprylatu w surowicy występuje po około 4 godzinach po doustnym podaniu tabletki enalaprylu. Efektywny kumulacyjny okres półtrwania enalaprylatu po doustnym podaniu wielu dawek enalaprylu wynosi 11 godzin. U osób z

prawidłową czynnością nerek stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym enalaprylatu uzyskiwano po 4 dniach leczenia.

Dystrybucja

W zakresie terapeutycznie istotnych stężeń wiązanie enalaprylatu z białkami osocza u człowieka nie jest większe niż 60%.

Metabolizm

Poza przekształcaniem do enalaprylatu, nie ma dowodów na inny istotny metabolizm enalaprylu.

Eliminacja

Enalaprylat jest wydalany głównie przez nerki. Głównym składnikiem w moczu jest enalaprylat, stanowiący około 40% podanej dawki i niezmieniony enalapryl (około 20%).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek narażenie na enalapryl i enalaprylat jest większe.

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 40 – 60 ml/min), pole powierzchni pod krzywą AUC w stanie stacjonarnym enalaprylatu podczas podawania enalaprylu w dawce 5 mg raz na dobę, było około dwukrotnie większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny \leq 30 ml/min), pole powierzchni pod krzywą AUC było większe około 8 razy. W takim stopniu niewydolności nerek efektywny okres półtrwania enalaprylatu po podaniu dawek wielokrotnych enalaprylu maleinianu oraz czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego jest wydłużony.

Laktacja:

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg leku pięciu kobietom po porodzie średnie szczytowe stężenie enalaprylu w mleku wynosiło 1,7 μ g/l (przedział od 0,54 do 5,9 μ g/l) po upływie 4 do 6 godzin od przyjęcia leku. Średnie szczytowe stężenie enalaprylatu w mleku wynosiło 1,7 μ g/l (przedział od 1,2 do 2,3 μ g/l); szczytowe stężenia odnotowywano w różnych porach w okresie 24 godzin. Przy zastosowaniu danych dotyczących szczytowych stężeń leku w mleku kobiecym szacuje się, że dziecko karmione wyłącznie piersią otrzymałoby maksymalnie około 0,16% dawki dostosowanej do masy ciała matki. U kobiety przyjmującej doustnie enalapryl 10 mg dziennie przez 11 miesięcy szczytowe stężenie enalaprylu w mleku wynosiło 2 μ g/l po upływie 4 godzin od przyjęcia leku, a szczytowe stężenie enalaprylatu wynosiło 0,75 μ g/l około 9 godzin po przyjęciu leku. Całkowita ilość enalaprylu i enalaprylatu w mleku kobiety mierzona w okresie 24 godzin wynosiła odpowiednio 1,44 μ g/l i 0,63 μ g/l. Poziome stężenia enalaprylatu w mleku był niewykrywalny (<0,2 μ g/l) po upływie 4 godzin od przyjęcia pojedynczej dawki 5 mg enalaprylu u jednej z kobiet i dawki 10 mg u dwóch kobiet; nie określono poziomu stężenia enalaprylu.

Hydrochlorotiazyd

Po podaniu doustnym względnie szybko wchłania się około 80% hydrochlorotiazylu; pokarm wywiera jedynie niewielki wpływ na wchłanianie leku. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2 do 5 godzinach. Hydrochlorotiazyd wiąże się z albuminami w 50 do 60%, ale kumuluje się szczególnie w erytrocytach. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku z osocza wynosi 5 do 15 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest wydalany przez nerki prawie całkowicie (> 95%) w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały, że maleinian enalaprylu nie wpływa na płodność ani na zdolności rozrodcze u szczurów, ani nie ma działania teratogennego. W badaniach, w których samice szczurów otrzymywały lek przed kopulacją i podczas ciąży wystąpiła zwiększona częstość śmierci potomstwa szczurów w czasie laktacji. Wykazano przenikanie związku przez łożysko i przenikanie do mleka matki. Inhibitory konwertazy angiotensyny, jako klasa, mają toksyczny wpływ na płód (powodują uszkodzenie i/lub śmierć płodu), gdy podawane są w drugim lub trzecim trymestrze ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu węglan lekki
Żelatyna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania leku Benalapril PLUS zawierają 30, 50 lub 100 tabletek.
Opakowanie szpitalne zawiera 400 tabletek (20 opakowań po 20 tabletek; 1 opakowanie – 2 blistry po 10 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BERLIN-CHEMIE AG
(MENARINI GROUP)
Glienicker Weg 125
12489 Berlin, Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
14012

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
10.07.2007 r. / 10.01.2012 r.

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

09.01.2014 r.