

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LOTENSIN, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg benazeprylu chlorowodoru (*Benazeprili hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 132 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki okrągłego kształtu i barwy ciemnożółtej są niepodzielne.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie wspomagające w zastoinowej niewydolności serca (klasy II-IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego - NYHA).
- Postępująca przewlekła niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min.).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lotensin dostępny jest w trzech mocach: 5 mg, 10 mg i 20 mg.

#### Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów nie stosujących tiazydowych leków moczopędnych zalecana początkowa dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę. Dawkowanie należy dostosowywać w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego na lek, zwykle co 1 do 2 tygodni. U niektórych pacjentów działanie hipotensyjne może być osłabione pod koniec okresu pomiędzy dawkami. Należy wówczas całkowitą dawkę dobową podzielić na dwie równe dawki. Maksymalna zalecana dawka dobową produktu leczniczego Lotensin u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wynosi 40 mg. Można ją podawać w jednej dawce lub dwóch dawkach podzielonych.

Jeżeli Lotensin nie powoduje dostatecznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, można zastosować jednocześnie inny lek hipotensyjny, np. tiazydowy lek moczopędny lub antagonistę wapnia (początkowo w małych dawkach) (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Jeśli stosowano poprzednio leczenie diuretykami, lek moczopędny należy odstawić na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lotensin, a następnie podać w razie konieczności. Jeżeli nie jest możliwe przerwanie stosowania leków moczopędnych, dawkę początkową produktu leczniczego Lotensin należy zmniejszyć (5 mg zamiast 10 mg), aby uniknąć nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\geq 30$  ml/min. zaleca się podawanie zwykle stosowanych dawek produktu leczniczego Lotensin.

Nagle odstawienie benazeprylu nie wiąże się z gwałtownym wzrostem ciśnienia tętniczego (patrz także punkt 5.1).

#### **Pacjenci z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min.**

Dawka początkowa wynosi 5 mg. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 10 mg na dobę. W celu uzyskania dodatkowego działania hipotensyjnego należy zastosować inny lek moczopędny niż tiazydowy lek moczopędny lub inny lek hipotensyjny (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### **Zastoinowa niewydolność serca (ZNS)**

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę. W związku z ryzykiem gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi po podaniu pierwszej dawki, pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Lotensin po raz pierwszy należy bardzo starannie monitorować (patrz punkt 4.4). Jeżeli po 2-4 tygodniach stosowania nie wystąpi zadowalające zmniejszenie objawów niewydolności serca, dawkę leku można zwiększyć do 5 mg raz na dobę, pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpiła hipotonia ortostatyczna lub inne istotne działania niepożądane. Zależnie od reakcji klinicznej dawkę można zwiększać do 10 mg lub do dawki maksymalnej, tj. 20 mg raz na dobę, w odpowiednich odstępach czasu.

Dawkowanie raz na dobę jest zwykle skuteczne. Niektórzy pacjenci reagują lepiej, gdy stosują lek dwa razy na dobę. Kontrolowane badania kliniczne wskazują, że u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca (klasa IV według NYHA) zwykle można stosować mniejsze dawki produktu leczniczego Lotensin, niż u pacjentów z postacią łagodną do umiarkowanej (klasa II i III według NYHA).

U pacjentów z ZNS i klirensiem kreatyniny < 30 ml/min. dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg, jednakże może okazać się, że początkowa mała dawka (2,5 mg raz na dobę) jest najbardziej odpowiednia (patrz punkt 5.2).

#### **Dzieci**

Dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku 7-16 lat, masa ciała  $\geq 25$  kg)

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Lotensin wynosi 0,2 mg/kg mc. (maksymalnie do 10 mg) raz na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego na lek. Stosowanie dawki większej niż 0,6 mg/kg mc. (lub większej niż 40 mg na dobę) nie było badane u dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących długotrwałego wpływu produktu leczniczego Lotensin na wzrost i rozwój.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lotensin u dzieci w wieku poniżej 7 lat, u starszych dzieci, które nie mogą połykać tabletek, ani dla których obliczona dawka (mg/kg mc.) nie odpowiada dostępnej mocy tabletek. Stosowanie produktu leczniczego Lotensin nie jest zalecane u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi <30 ml/min, ze względu na niewystarczające dane umożliwiające zalecenie schematu dawkowania w tej grupie pacjentów.

Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Lotensin u dzieci z ZNS, ani z postępującą przewlekłą niewydolnością nerek.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Zalecane dawkowanie oraz specjalne środki ostrożności dotyczące osób w podeszłym wieku są takie same, jak u pozostałych dorosłych (patrz punkt 5.2).

#### **Postępująca przewlekła niewydolność nerek (PPNN)**

W celu spowolnienia rozwoju przewlekłej niewydolności nerek przebiegającej z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego, zaleca się długotrwałe stosowanie leku w dawce 10 mg raz

na dobę. Jeśli konieczne jest dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego, można zastosować inne leki hipotensyjne w skojarzeniu z produktem leczniczym Lotensin (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie w związku z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE, a także dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Nadwrażliwość na inne inhibitory ACE lub inne pochodne sulfonamidów.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia benazeprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lotensin z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Reakcje rzekomoanafilaktyczne lub związane z nimi

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE (w tym produktem Lotensin) może wystąpić szereg działań niepożądanych. Niektóre z nich są ciężkie, przypuszczalnie z powodu wpływu inhibitorów konwertazy angiotensyny na metabolizm eikozanoidów i polipeptydów, w tym endogennej bradykininy.

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

##### Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy

Opisywano przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, warg, języka, głośni i krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Lotensin. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić Lotensin i zastosować odpowiednie leczenie wraz z obserwacją pacjenta, aż do momentu całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jeśli obrzęk jest ograniczony do twarzy i warg, najczęściej ustępuje bez leczenia lub po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych. Obrzęk naczynioruchowy, który obejmuje krtani, jest stanem zagrożenia życia. Jeśli obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani i może prowadzić do niedrożności dróg oddechowych, należy bezzwłocznie zastosować odpowiednie leczenie, np. podać podskórnie adrenalinę w stężeniu 1:1000 (0,3-0,5 ml) i zapewnić drożność dróg oddechowych.

Zaobserwowano, że częstość występowania obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia inhibitorami ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej, niż u pacjentów innych ras.

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki benazeprylu. Nie rozpoczynać leczenia benazeprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, tamsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku

naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

### **Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego przeciwko jadom owadów błonkoskrzydłych**

Grożne dla życia reakcje rzekomoanafilaktyczne opisano u dwóch pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego z zastosowaniem jadu owadów błonkoskrzydłych. U tych pacjentów uniknięto kolejnych przypadków reakcji rzekomoanafilaktycznych poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jednak po ich ponownym nieumyślnym zastosowaniu reakcje wystąpiły powtórnie.

### **Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas hemodializy i plazmaferezy**

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

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

### **Niedociśnienie tętnicze**

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym objawowe niedociśnienie tętnicze obserwuje się rzadko. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych inhibitorami ACE, objawowe niedociśnienie tętnicze jest bardziej prawdopodobne u pacjentów ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej lub nadmierną utratą sodu spowodowaną długotrwałym stosowaniem leków moczopędnych, ograniczonym spożyciem soli, dializą, biegunką lub wymiotami. Należy wyrównać niedobory płynów i (lub) niedobór sodu przed rozpoczęciem stosowania produktu Lotensin. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, i jeśli to konieczne, podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Leczenie można kontynuować, gdy ciśnienie krwi i objętość płynów wrócą do normy. Lotensin można podawać tylko po uzyskaniu normalizacji ciśnienia tętniczego krwi w wyniku zwiększenia objętości płynów.

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

### **Agranulocytoza, neutropenia**

U pacjentów leczonych kaptoprylem - inny lek z grupy inhibitorów ACE, opisywano agranulocytozę i zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego. Powyższe działania niepożądane występują częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, szczególnie w przypadku pacjentów z kolagenozą naczyń, pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem bądź w przypadku współistnienia tych czynników. U niektórych pacjentów z tej grupy rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w niewielkiej liczbie przypadków nie reagowały na intensywnej antybiotykoterapię. W tej grupie pacjentów zaleca się okresowe kontrolowanie liczby krwinek

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

### **Zapalenie wątroby i niewydolność wątroby**

Istnieją nieliczne doniesienia o występowaniu zespołu chorobowego rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej i postępującego aż do piorunującej martwicy wątroby, niekiedy zakończonych zgonem u pacjentów stosujących inhibitory ACE. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Pacjenci otrzymujący inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, powinni przerwać stosowanie leku i pozostawać pod odpowiednią kontrolą lekarza.

### **Zaburzenie czynności wątroby**

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

### **Stan po przeszczepieniu nerki**

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania benazeprylu chlorowodoru u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki, leczenie benazeprylu chlorowodoru nie jest zalecane.

### **Pierwotny hiperaldosteronizm**

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

### **Ciąża**

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

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

### **Środki ostrożności**

#### **Zaburzenia czynności nerek**

U pacjentów stosujących inhibitory ACE oraz podatnych na choroby nerek mogą wystąpić zmiany w czynności nerek. W razie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna przez benazeprylu chlorowodorek, u wrażliwych pacjentów może wystąpić zaburzenie czynności nerek. U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna, leczenie inhibitorami ACE (w tym benazeprylu chlorowodoru) może być związane ze skąpomoczem lub postępującą azotemią oraz (rzadko) ostrą niewydolnością nerek.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zwężeniem tętnicy nerkowej w jedynej nerce lub obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, leczenie benazeprylu chlorowodoru powodowało zwiększenie stężenia mocznika we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy. Zwiększenie tych wartości było przemijające, po odstawieniu benazeprylu chlorowodoru lub leku moczopędnego albo też obydwu leków. U pacjentów z tej grupy leczenie produktem Lotensin należy rozpoczynać od małych dawek, pod ścisłym nadzorem lekarza, ostrożnie zwiększając dawki i kontrolując czynność nerek w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej, istniejącej wcześniejszej choroby naczyń nerkowych, występowało zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi (zwykle

niewielkie i przemijające), zwłaszcza wtedy, gdy produkt Lotensin był podawany z lekiem moczopędnym. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów jest zwiększone u pacjentów z istniejącym uprzednio zaburzeniem czynności nerek. W takich przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki produktu Lotensin i (lub) odstawienie leków moczopędnych. Ocena stanu pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

### **Kaszel**

Zgłaszano występowanie uporczywego, suchego kaszlu w trakcie leczenia inhibitorami ACE, przypuszczalnie spowodowanego zahamowaniem degradacji endogennej bradykininy. Kaszel ten zawsze ustępował po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany przez inhibitory ACE musi być zawsze różnicowany z kaszlem o innej etiologii.

### **Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie**

Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa, że pacjent otrzymuje inhibitor ACE. U pacjentów poddawanych znieczuleniu za pomocą leków wykazujących działanie hipotensyjne, inhibitory ACE hamują wytwarzanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Niedociśnienie tętnicze spowodowane przez ten mechanizm należy wyrównać przez zwiększenie objętości krwi krążącej.

### **Stężenie potasu w surowicy**

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

W trakcie leczenia inhibitorami ACE rzadko obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie zanotowano żadnego przypadku przerwania leczenia produktem Lotensin z powodu hiperkaliemii. Czynniki ryzyka rozwoju hiperkaliemii są: niewydolność nerek, cukrzyca oraz jednoczesne podawanie leków stosowanych w leczeniu hipokaliemii (patrz punkt 4.5). W badaniu obejmującym pacjentów z postępującą przewlekłą chorobą nerek, u niektórych z nich przerwano leczenie z powodu hiperkaliemii. U pacjentów z postępującą przewlekłą chorobą nerek należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi.

### **Zwężenie zastawki aorty lub zwężenie zastawki dwudzielnej**

Podobnie jak inne leki rozszerzające naczynia, inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub innym zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory. Należy unikać stosowania leków z tej grupy u pacjentów we wstrząsie kardiogennym i z istotnym hemodynamicznie zwężeniem drogi odpływu.

### **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)**

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

### **Pacjenci z cukrzycą**

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować glikemię w pierwszym miesiącu stosowania inhibitora ACE. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawkowania insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

### **Różnice etniczne**

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

### **Laktoza**

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### **Leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki znieczulające**

Działanie hipotensyjne jest zwykle addycyjne co może prowadzić do nasilonego objawowego niedociśnienia tętniczego. Także jednoczesne podawanie benazeprylu z nitrogliceryną, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia, może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku obniżenia się ciśnienia tętniczego można to zminimalizować, odstawiając leki moczopędne na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania produktu Lotensin (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

### **Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego**

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, tamsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

### **Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas**

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych benazeprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając benazepryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone benazeprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest

zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

### **Sympatykomimetyki**

Zmniejszenie przeciwnadciśnieniowego działania benazeprylu.

### **Allopurynol, prokainamid, cytostatyki, leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy stosowane ogólnie i inne produkty lecznicze powodujące zmiany w obrazie krwi**

Zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych, zwłaszcza leukocytozy i leukopenii.

### **Lit**

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE (w tym benazepryl) w trakcie terapii litem obserwowano zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi i objawy zatrucia litem. Należy zachować ostrożność stosując te leki jednocześnie oraz zaleca się częste monitorowanie stężenia litu w surowicy.

W przypadku jednoczesnego stosowania dodatkowo leku moczopędnego, ryzyko zatrucia litem może być zwiększone.

### **Leki przeciwcukrzycowe**

U pacjentów z cukrzycą, przyjmujących inhibitory ACE (w tym benazepryl) jednocześnie z insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, może wystąpić hipoglikemia. Dlatego pacjentów tych należy uprzedzić o możliwości wystąpienia hipoglikemii i odpowiednio ich kontrolować.

### **Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy stosowany przeciwzapalnie**

W przypadku podawania inhibitorów ACE jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi działanie przeciwnadciśnieniowe może być osłabione. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, a także zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej osłabioną czynnością nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego skojarzenia, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia, a następnie okresowo.

### **Cyklosporyna**

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

### **Heparyna**

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

### **Alkohol**

Nasilenie działania hipotensyjnego i działania alkoholu.

### **Złoto**

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### **Ciąża**

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



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

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

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

Obserwowano, że inhibitory ACE, stosowane u kobiet w ciąży, mogą powodować obumarcie płodu i zgon noworodka.

### **Karmienie piersią**

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo małe stężenia w mleku kobiecym (patrz punkt 5.2). Chociaż stężenie to wydaje się być klinicznie nieistotne, nie zaleca się stosowania benazeprylu podczas karmienia piersią niemowląt urodzonych przed terminem oraz 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 Lotensin 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**

Tak jak w przypadku innych leków hipotensyjnych, zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży jest podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów. Brak informacji dotyczących długotrwałego stosowania leku u dzieci i młodzieży oraz jego wpływu na wzrost, dojrzewanie płciowe czy ogólny rozwój.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością występowania, począwszy od występujących najczęściej, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane produktu Lotensin przedstawiono poniżej.

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

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

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

Częstość nieznana: leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4).

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg lub twarzy (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: reakcje rzekomoanafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Częstość nieznana: hiperkaliemia.

**Zaburzenia psychiczne**

Rzadko: bezsenność, nerwowość, parestezje.

**Zaburzenia układu nerwowego**

Często: ból głowy, zawroty głowy.

Rzadko: senność.

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku.

**Zaburzenia ucha i błędnika**

Bardzo rzadko: szum w uszach.

**Zaburzenia serca**

Często: kołatanie serca, objawy ortostatyczne.

Rzadko: niedociśnienie ortostatyczne, bóle w klatce piersiowej, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca.

Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego lub epizod niedokrwienny mózgu.

**Zaburzenia naczyniowe**

Często: uderzenia gorąca.

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często: kaszel, objawy ze strony górnych dróg oddechowych.

**Zaburzenia żołądka i jelit**

Często: niespecyficzne zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

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

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, niedrożność jelit.

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego.

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

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

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: wysypka, nagle zaczerwienienie twarzy, świąd, nadwrażliwość na światło.

Rzadko: pęcherzyca, pokrzywka.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona.

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Rzadko: bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni.

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Często: częste oddawanie moczu.

Rzadko: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Bardzo rzadko: zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Często: uczucie zmęczenia.

Po wprowadzeniu benazeprylu do obrotu zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane o nieznaney częstości występowania: obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, reakcje rzekomoanafilaktyczne, hiperkaliemia, agranulocytoza, neutropenia (patrz punkt 4.4).

## **Badania diagnostyczne**

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, u < 0,1% pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym leczonych tylko produktem Lotensin, obserwowano nieznaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) oraz stężenia kreatyniny w surowicy, które ustępowały po odstawieniu leku. Większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów istnieje u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne lub u osób ze zwężeniem tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4).

### 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, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy przedmiotowe i podmiotowe**

Chociaż dane na temat przedawkowania benazeprylu chlorowodorku są ograniczone, głównym objawem przedawkowania, jakiego należałoby się spodziewać, jest nasilone niedociśnienie tętnicze, które może wystąpić z zaburzeniami elektrolitowymi i niewydolnością nerek. Poza tym, wstrząs, osłupienie, bradykardia, zaburzenia stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi.

### **Postępowanie w przypadku przedawkowania**

Jeżeli lek został przyjęty niedawno, należy wywołać wymioty, podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania, lek przeczyszczający i (lub) zastosować płukanie żołądka. Czynny metabolit benazeprylat tylko w nieznacznym stopniu jest usuwany drogą dializy. Dlatego też zastosowanie dializy należy rozważyć tylko u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w celu ułatwienia naturalnej eliminacji leku (patrz punkt 4.4). W przypadku znacznego niedociśnienia tętniczego należy podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny;  
kod ATC: C 09 AA 07

Lotensin (benazeprylu chlorowodorek) jest prolekiem, który po hydrolizie do substancji czynnej, benazeprylatu, hamuje enzym, konwertazę angiotensyny (ACE) i blokuje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II. Osłabia tym samym wszystkie reakcje, w których pośredniczy angiotensyna II, tzn. skurcz naczyń krwionośnych i pobudzenie wydzielania aldosteronu, który ułatwia wchłanianie zwrotne sodu i wody w kanalikach nerkowych oraz zwiększa pojemność minutową serca. Lotensin osłabia odruchowe (współczulne) przyspieszenie czynności serca, powstałe jako reakcja na rozszerzenie naczyń krwionośnych.

### **Nadciśnienie tętnicze**

Podobnie jak inne inhibitory ACE, Lotensin hamuje również degradację czynnika rozszerzającego naczynia krwionośne, bradykininy, przez kininazę. Działanie to może mieć znaczenie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

Lotensin obniża ciśnienie tętnicze we wszystkich fazach nadciśnienia tętniczego, niezależnie od pozycji ciała, podczas której dokonano pomiaru. U większości pacjentów działanie obniżające

ciśnienie krwi występuje w ciągu ok. 1 godziny po podaniu pojedynczej dawki doustnie, a maksymalne obniżenie wartości ciśnienia krwi jest osiągnięte w ciągu 2-4 godzin. Działanie hipotensyjne utrzymuje się co najmniej przez 24 godziny po podaniu leku. Podczas wielokrotnego stosowania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje zazwyczaj w ciągu tygodnia i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Lek wykazuje działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi niezależnie od przynależności rasowej, wieku czy początkowej aktywności reninowej osocza krwi. Stosowanie przez pacjentów diety o niskiej lub wysokiej zawartości sodu nie wpływa na działanie hipotensyjne produktu Lotensin.

Nagle odstawienie produktu Lotensin nie prowadzi do gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego. W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, pojedyncze dawki produktu Lotensin powodowały zwiększenie przepływu nerkowego krwi i nie wywierały wpływu na szybkość przesączania kłębuszkowego.

Działanie hipotensyjne produktu Lotensin i tiazydopodobnych leków moczopędnych jest synergistyczne. Jednoczesne stosowanie produktu Lotensin z innymi lekami hipotensyjnymi, w tym lekami beta-adrenolitycznymi i antagonistami wapnia, prowadzi zwykle do dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Przeprowadzono badania kliniczne z udziałem 107 dzieci w wieku od 7 do 16 lat, z ciśnieniem tętniczym skurczowym lub rozkurczowym powyżej 95. percentyla. Pacjentom podawano benazeprylu chlorowodorek w dawce 0,1 lub 0,2 mg/kg mc., a następnie stopniowo zwiększano dawkę do 0,3 lub 0,6 mg/kg mc., maksymalnie do 40 mg raz na dobę. W czasie fazy zwiększania dawki pacjenci otrzymywali małe dawki benazeprylu chlorowodoru przez 8 dni, średnie dawki przed 7 dni oraz duże przez 14 dni. W dalszej fazie badania ciśnienie skurczowe krwi uległo znacznemu obniżeniu, w porównaniu z początkowym, o 10,8 mmHg u wszystkich pacjentów w obu schematach dawkowania. Ciśnienie rozkurczowe również uległo znacznemu obniżeniu, o 9,3 mmHg u wszystkich badanych.

Po 4 tygodniach leczenia 85 pacjentów, których ciśnienie zmniejszyło się w czasie terapii, przyporządkowano losowo do grupy otrzymującej placebo lub benazepryl i obserwowano przez następne 2 tygodnie. Na końcu tego okresu ciśnienie tętnicze (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe) u dzieci z grupy otrzymującej placebo zwiększyło się o 4 do 6 mmHg w porównaniu z grupą otrzymującą benazepryl. Średni wzrost ciśnienia skurczowego krwi był znacząco większy w grupie placebo (7,9 mmHg) w porównaniu do grupy otrzymującej średnią dawkę (1,0 mmHg), ale nie do grupy otrzymującej dawkę niską (3,9 mmHg) lub wysoką (2,2 mmHg). Nie zaobserwowano więc odpowiedzi zależnej od dawki dla tych trzech dawek.

### **Zastoinowa niewydolność serca (ZNS)**

U pacjentów leczonych wcześniej glikozydami nasercowymi i lekami moczopędnymi, Lotensin powodował zwiększenie pojemności minutowej serca i tolerancji wysiłku fizycznego oraz obniżenie płucnego ciśnienia zaklinowania, układowego oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego krwi. Częstość akcji serca nieznacznie ulegała zmniejszeniu. Lotensin podawany pacjentom z ZNS powodował zmniejszenie uczucia zmęczenia, objawów osłuchowych nad płucami, obrzęków oraz poprawę ZNS (według klasyfikacji NYHA). Badania kliniczne dowiodły, że poprawa wskaźników hemodynamicznych utrzymuje się przez okres 24 godzin, przy podawaniu raz na dobę.

### **Przewlekła postępująca niewydolność nerek (PPNN)**

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, trwającym 3 lata, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej otrzymującej placebo, 583 pacjentów z chorobami nerek o różnej etiologii i stężeniem kreatyniny w surowicy krwi w zakresie 1,5-4,0 mg/dl (klirens kreatyniny 30-60 ml/min.), z nadciśnieniem tętniczym lub bez, zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo raz na dobę lub do grupy otrzymującej Lotensin w dawce 10 mg raz na dobę. W celu utrzymania właściwej kontroli ciśnienia tętniczego w obu grupach, w miarę konieczności podawano dodatkowo inne leki hipotensyjne. W grupie otrzymującej Lotensin o 53% zmniejszyło się względne ryzyko osiągnięcia stadium progresji przewlekłej niewydolności nerek, definiowane jako podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub konieczność zastosowania dializy. Wraz z tymi korzystnymi

zmianami występowało obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i istotne zmniejszenie białkomoczu. U pacjentów z torbielowatością nerek leczonych produktem Lotensin nie wystąpiło zwolnienie progresji niewydolności nerek. Jednakże Lotensin nadal może być u tych pacjentów stosowany w leczeniu nadciśnienia.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>r</sup>tan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie i stężenie w osoczu krwi**

Przynajmniej 37% dawki doustnej benazeprylu chlorowodoru ulega wchłonięciu. Następnie prekursor ten zostaje szybko przekształcony w farmakologicznie czynny metabolit, benazeprylat. Po podaniu benazeprylu chlorowodoru na czczo, maksymalne stężenie benazeprylu i benazeprylatu w osoczu krwi występuje odpowiednio po 30 i 60-90 minutach.

Po doustnym podaniu benazeprylu chlorowodoru absolutna biodostępność benazeprylatu stanowi 28% biodostępności w porównaniu do biodostępności po jego dożylnym podaniu. Przyjmowanie tabletek po posiłku opóźnia wchłanianie leku, ale nie zmienia ilości leku wchłoniętego i przekształconego w benazeprylat. Dlatego benazeprylu chlorowodorek można podawać z posiłkiem lub na czczo.

W zakresie dawek od 5 do 20 mg, pole pod krzywą (AUC) i maksymalne stężenia benazeprylu i benazeprylatu w osoczu krwi są w przybliżeniu proporcjonalne do wielkości zastosowanej dawki. Małe, ale statystycznie istotne odchylenia od proporcjonalnej zależności od dawki, obserwowano po zastosowaniu dawek w szerszym zakresie od 2 do 80 mg. Może to być spowodowane tym, że benazeprylat wiąże się z konwertazą angiotensyny aż do wystąpienia stanu nasycenia.

Podczas wielokrotnego podawania (w zakresie dawek 5-20 mg raz na dobę) kinetyka leku nie zmienia się. Benazepryl nie kumuluje się w organizmie, natomiast benazeprylat gromadzi się w organizmie tylko w nieznacznym stopniu. Pole pod krzywą w stanie stacjonarnym jest o ok. 20% większe niż obserwowane w ciągu pierwszej 24-godzinnej przerwy w podawaniu. Okres biologicznego półtrwania benazeprylatu wynosi 10-11 godzin, a stan stacjonarny osiągnany jest po 2-3 dniach.

### **Dystrybucja**

Okolo 95% benazeprylu i benazeprylatu wiąże się z białkami osocza ludzkiego (głównie z albuminami). Wiek pacjenta nie ma na to wpływu. Objętość dystrybucji benazeprylatu w stanie stacjonarnym wynosi ok. 9 litrów.

### **Metabolizm**

Benazepryl jest w znacznym stopniu metabolizowany. Głównym metabolitem jest benazeprylat, który powstaje w wyniku enzymatycznej hydrolizy, głównie w wątrobie. Dwa pozostałe metabolity to sprzężone postaci benazeprylu i benazeprylatu acyloglukuronianu.

### **Eliminacja**

Benazepryl jest eliminowany głównie w wyniku metabolizmu. Benazeprylat jest wydalany przez nerki i z żółcią; wydalanie nerkowe stanowi główną drogę eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wydalanie benazeprylatu układowo dostępnego na drodze metabolizmu ma znaczenie drugorzędne. W moczu benazepryl stanowi mniej niż 1%, a benazeprylat ok. 20% doustnej dawki. Benazepryl jest całkowicie eliminowany z osocza po 4 godzinach. Eliminacja benazeprylatu ma przebieg dwufazowy. Biologiczny okres półtrwania w fazie początkowej wynosi ok. 3 godzin, a w fazie końcowej ok. 22 godziny. Końcowa faza eliminacji (od 24. godziny) świadczy o silnym wiązaniu się benazeprylatu z ACE.

### **Laktacja**

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

### **Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów**

#### **Dzieci**

W grupie dzieci i młodzieży (N = 45) z nadciśnieniem, w wieku 7 do 16 lat, otrzymujących wielokrotne dawki benazeprylu chlorowodoru (0,1 do 0,5 mg/kg mc.), klirens benazeprylatu u dzieci w wieku 7 do 12 lat wynosił 0,35 l/h/kg mc., czyli ponad 2-krotnie więcej niż u zdrowych dorosłych otrzymujących pojedynczą dawkę 10 mg (0,13 l/h/kg mc.). U młodzieży (w wieku 13 do 16 lat) klirens ten wynosił 0,17 l/h/kg mc., czyli 27% więcej niż u zdrowych dorosłych. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji benazeprylatu u dzieci i młodzieży wynosił około 5 godzin, czyli 1/3 wartości obserwowanej u dorosłych.

#### **Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym**

Najniższe stężenia benazeprylatu w stanie stacjonarnym zależą od wielkości dawek dobowych.

#### **Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca (ZNS)**

Wchłanianie benazeprylu i jego przekształcanie w benazeprylat pozostają niezmiennione. Ponieważ wydalanie benazeprylatu u pacjentów z ZNS jest nieznacznie zwolnione, dlatego też w tej grupie najniższe jego stężenie w stanie stacjonarnym jest większe niż u zdrowych osób lub pacjentów z nadciśnieniem.

#### **Wiek, lekka do umiarkowanej niewydolność nerek, zespół nerczycowy, zaburzenia czynności wątroby**

Podeszły wiek, lekka lub umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min.), czy też zespół nerczycowy nie wpływają istotnie na kinetykę benazeprylu i benazeprylatu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, spowodowanymi marskością wątroby, kinetyka i biodostępność benazeprylatu pozostają niezmiennione. U tych pacjentów modyfikowanie dawki nie jest konieczne.

### **Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek lub schyłkową chorobą nerek**

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) kinetyka benazeprylatu jest istotnie zmieniona. W tym przypadku konieczne jest zmniejszenie dawki leku ze względu na wolniejszą jego eliminację oraz zwiększoną kumulację w organizmie tych pacjentów. Benazepryl i benazeprylat są eliminowane z osocza krwi nawet u pacjentów w schyłkowej fazie chorób nerek, a kinetyka ich eliminacji przebiega podobnie, jak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. W tym przypadku klirens nerkowy jest częściowo wyrównywany przez klirens wątrobowy lub wydalanie w wyniku metabolizmu.

### **Pacjenci poddawani hemodializie**

Systematyczna hemodializa nie zmienia istotnie stężeń benazeprylu i benazeprylatu w osoczu, jeśli rozpocznie się ją przynajmniej 2 godziny po podaniu benazeprylu chlorowodoru. Nie ma zatem konieczności podawania dodatkowych dawek po zakończeniu dializy. W trakcie dializy tylko małe ilości benazeprylatu usuwane są z organizmu.

### **Jednoczesne stosowanie innych leków**

Następujące leki nie zmieniają parametrów farmakokinetycznych benazeprylu chlorowodoru: hydrochlorotiazyd, furosemid, chlortalidon, digoksyna, propranolol, atenolol, nifedypina, amlodypina, naproksen, kwas acetylosalicylowy, cymetydyna. Również podanie benazeprylu chlorowodoru nie zmienia istotnie farmakokinetyki tych leków (nie badano kinetyki cymetydyny).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### **Badania dotyczące szkodliwego wpływu na zdolność do rozrodu**

U szczurów obu płci, otrzymujących benazeprylu chlorowodorek w dawkach do 500 mg/kg mc./dobę, nie obserwowano działań niepożądanych wpływających na zdolności reprodukcyjne.

U myszy otrzymujących dawki do 150 mg/kg mc./dobę, u szczurów otrzymujących dawki do 500 mg/kg mc./dobę oraz u królików otrzymujących dawki do 5 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono, by benazepryl wykazywał działanie teratogenne ani też wywierał szkodliwy wpływ na rozwój zarodka i płodu.

### **Mutagenność**

W serii testów *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono, by benazepryl wykazywał działanie mutagenne.

### **Rakotwórczość**

Podawanie szczurom benazeprylu chlorowodoru w dawkach do 150 mg/kg mc./dobę (dawka 250 razy większa niż maksymalna dawka całkowita zalecana dla ludzi), nie dostarczyło żadnych dowodów na działanie rakotwórcze leku. Nie stwierdzono, by benazeprylu chlorowodorek wykazywał działanie rakotwórcze, gdy taka sama dawka była podawana myszom przez 104 tygodnie.

### **Toksyczność u młodych organizmów**

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych mających na celu określenie możliwego działania toksycznego benazeprylu chlorowodoru na młodociane organizmy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, olej rycynowy uwodorniony, laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana żelowana, krospowidon, hypromeloza, żelaza tlenek żółty, makrogol 8000, talk, tytanu dwutlenek.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tekturowe pudełko zawiera 28 tabletek powlekanych w blistrach z folii PVC/PE/PVDC lub PA/Al/PVC po 14 tabletek powlekanych.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
ul. Postępu 21B  
02-676 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1189

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 marca 1994 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 października 2013 r.

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

20 lutego 2019 r.