

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LOTENSIN 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkowa powlekana zawiera 5 mg chlorowodoru benazeprylu (*Benazeprili hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze: 142 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki owalnego kształtu i barwy jasnożółtej podzielne (z kreską dzielącą po obu stronach).

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).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy 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. Dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę. Dawkowanie powinno być dostosowywane do reakcji ciśnienia tętniczego na lek, zwykle w odstępie 1 do 2 tygodni. U niektórych pacjentów działanie hipotensyjne może być osłabione pod koniec czasu pomiędzy dawkami. Należy wówczas całkowitą dawkę dobową podzielić na dwie równe dawki. Maksymalna zalecana dawka dobową produktu 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 lek blokujący kanał wapniowy (początkowo w małych dawkach). W przypadku, gdy stosowano poprzednio leczenie diuretykami, lek moczopędny należy odstawić na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Lotensin, a następnie podać w razie konieczności. Jeżeli nie jest możliwe przerwanie stosowania leków moczopędnych, dawkę początkową produktu Lotensin należy zmniejszyć (5 mg zamiast 10 mg), aby uniknąć nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min zaleca się podawanie normalnych dawek produktu Lotensin.

Pacjenci z kliresem kreatyniny < 30 ml/min

Dawka początkowa wynosi 5 mg. Dawka może być zwiększona maksymalnie do 10 mg na dobę. Dla uzyskania dalszego efektu hipotensyjnego należy zastosować inny lek moczopędny niż tiazydowy lek moczopędny lub inny lek hipotensyjny.

Zastoinowa niewydolność serca (ZNS)

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę. W związku z ryzykiem gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w reakcji na pierwszą dawkę, pacjenci przyjmujący produkt Lotensin po raz pierwszy powinni być bardzo starannie monitorowani (patrz punkt 4.4). Jeżeli po 2-4 tygodniach stosowania nie wystąpi zadowalająca poprawa objawów niewydolności serca, dawkę leku można zwiększyć do 5 mg raz dziennie, 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 w ostateczności do 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 pacjenci z bardziej zaawansowaną postacią niewydolności serca (klasa IV według NYHA) wymagają zwykle mniejszych dawek produktu Lotensin, niż pacjenci z postacią łagodną do umiarkowanej (klasa II i III według NYHA).

U pacjentów z ZNS i kliresem kreatyniny <30 ml/min dawka dobową może być zwiększona do 10 mg, jednakże może okazać się, że początkowa mała dawka (2,5 mg raz na dobę) jest najlepsza (patrz punkt 5.2).

Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Lotensin u dzieci nie zostały dotychczas określone.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na chlorowodorek benazeprylu lub związki pochodne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- 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.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Ostrzeżenia****Reakcje rzekomoanafilaktyczne lub pokrewne**

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

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

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

Opisywano przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, warg, języka, głośni i krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Lotensin. W takich przypadkach należy

natychmiast odstawić produkt Lotensin i zastosować odpowiednie leczenie wraz z obserwacją pacjenta, aż do momentu całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. W sytuacji, gdy obrzęk jest ograniczony do twarzy i warg, najczęściej ustępuje bez leczenia, choć zastosowanie leków przeciwhistaminowych jest korzystne w łagodzeniu objawów. Obrzęk naczynioruchowy, który obejmuje krtań jest niebezpieczny dla życia. Jeśli obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań 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 (lub) 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 nie związany z leczeniem inhibitorami ACE, ryzyko tego powikłania w trakcie stosowania inhibitora ACE jest większe (patrz także punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania przeciwko jadom owadów błonkoskrzydłych

Grożne dla życia reakcje rzekomoanafilaktyczne opisano u dwóch pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego z zastosowaniem jadu owadów błonkoskrzydłych. W celu uniknięcia takich reakcji przed odczulaniem należy przerwać stosowanie inhibitora ACE. Po ponownym nieumyślnym zastosowaniu inhibitorów ACE, reakcje rzekomoanafilaktyczne wystąpiły powtórnie.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas dializy i plazmaferezy

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

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

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 soli spowodowanymi długotrwałym stosowaniem leków moczopędnych, ograniczonym spożyciem soli, dializą, biegunką lub wymiotami. Należy wyróżnić niedobory płynów i (lub) nadmierną utratę soli przed rozpoczęciem stosowania produktu Lotensin. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i jeśli to konieczne należy podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Tylko, gdy uzyska się normalizację ciśnienia tętniczego krwi w wyniku zwiększenia objętości płynów możliwe jest podawanie produktu Lotensin.

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

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

Zapalenie wątroby i niewydolność wątroby

Istnieją nieliczne doniesienia o występowaniu zespołu chorobowego rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego w kierunku piorunującej martwicy wątroby, z których część była zakończona zgonem u 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").

Przeszczepienie nerki

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania chlorowodoru benazeprylu u pacjentów z niedawno przebyłym przeszczepieniem nerki, leczenie chlorowodorkiem benazeprylu 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

Lotensin jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli leczenie zostanie przerwane ze względu na ciążę, lekarz powinien zdecydować, czy leczenie nadciśnienia tętniczego trzeba kontynuować innym lekiem.

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 chlorowodorek benazeprylu, u wrażliwych pacjentów może wystąpić zaburzenie czynności nerek. U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna, leczenie inhibitorami ACE (w tym chlorowodorkiem benazeprylu) może być związane ze skąpomoczem lub postępującą azotemią oraz (rzadko) ostrą niewydolnością nerek. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zwężeniem tętnicy nerkowej w jednej lub obydwu nerkach, leczenie chlorowodorkiem benazeprylu powodowało zwiększenie stężenia mocznika we krwi i

stężenia kreatyniny w surowicy. Zwiększenie tych wartości było przemijające, po odstawieniu chlorowodoru benazeprylu 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 czynności nerek w ciągu pierwszych paru tygodni leczenia. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej wcześniejszej choroby naczyń nerkowych, występowało zwiększenie stężenia mocznika w surowicy i kreatyniny we krwi (zwykle niewielkie i przemijające), zwłaszcza w przypadku, 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 dawek produktu Lotensin i (lub) odstawienie leków moczopędnych. Ocena 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.

Zabieg chirurgiczny/znieczulenie

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

Hiperkaliemia

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. Czynnikiem ryzyka dla 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 aorty lub zwężenie zastawki dwudzielnej

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

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.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Różnice etniczne

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

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Działanie hipotensyjne jest zwykle addycyjne i może występować nasilone objawowe niedociśnienie tętnicze. Także jednoczesne podawanie benazeprylu z nitrogliceryną, innymi azotanami lub innymi rozszerzającymi naczynia powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku wystąpienia obniżenia ciśnienia tętniczego, można go zminimalizować poprzez odstawienie leków moczopędnych na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania produktu Lotensin (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

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

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolaktonu, tiamterenu, amiloridu), produktów uzupełniających poziom potasu w organizmie lub substytutów soli zawierających potas, ponieważ może to prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeżeli jednak zastosowanie takiego połączenia jest konieczne, wskazane jest częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Sympatykomimetyki

Zmniejszenie przeciwnadciśnieniowe działania benazeprylu.

Allopuryinol, prokainamid, cytostatyki, preparaty immunosupresyjne, kortykosteroidy 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 trakcie terapii litem obserwowano zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi i objawy zatrucia litem. Należy zachować ostrożność stosując te leki łącznie oraz zaleca się częste monitorowanie stężenia litu w surowicy. W przypadku jednoczesnego stosowania dodatkowo leku moczopędnego, ryzyko zatrucia litem może być zwiększone.

Leki przeciwcukrzycowe (np. insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

Nasilenie działania hipoglikemizującego z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) np. indometacyna

Stwierdzono, że działanie hipotensyjne inhibitorów ACE może być osłabione w przypadku jednoczesnego podawania indometacyny. W kontrolowanych badaniach klinicznych indometacyna nie wpływała na działanie hipotensyjne produktu Lotensin.

Heparyna

Zwiększone ryzyko hiperkaliemii.

Alkohol

Nasilenie działania hipotensyjnego i działania alkoholu.

4.6 Cięża i laktacja

Lotensin jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Inhibitory ACE, stosowane u kobiet w ciąży, mogą być przyczyną występowania chorób i zgonów płodów i noworodków. W literaturze światowej istnieją doniesienia o kilkudziesięciu takich przypadkach.

Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wiązano z występowaniem zaburzeń rozwojowych płodów i noworodków, w tym niedociśnienia tętniczego, niedorozwoju czaszki u noworodków, bezmoczu, odwracalnej lub nieodwracalnej niewydolności nerek oraz zgonu. Donoszono również o przypadkach małowodzia, przypuszczalnie spowodowanego przez zaburzenie czynności nerek płodu. Małowodzie, w tych przypadkach, było związane z występowaniem przykurczu kończyn płodu, zniekształceń twarzoczaszki oraz niedorozwoju płuc. Opisywano również wcześniactwo, opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrostu oraz zachowany przewod tętniczy, chociaż nie jest jasne, czy było to spowodowane przez stosowanie inhibitorów ACE. Ponadto, stosowanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży wiąże się z potencjalnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych.

W razie stwierdzenia ciąży należy najszybciej jak to możliwe odstawić inhibitory ACE (w tym produkt Lotensin) i systematycznie monitorować rozwój płodu. Nie należy stosować inhibitorów ACE (w tym produktu Lotensin) u kobiet planujących ciążę. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku, a inhibitory ACE należy u nich stosować tylko po starannym rozważeniu ryzyka i korzyści indywidualnie dla każdej pacjentki.

Laktacja

Benazepryl i benazeprylat przenikają do mleka kobiet karmiących piersią, ale maksymalne stężenia stanowiły tylko 0,3% stężeń oznaczanych w osoczu krwi. Ilość benazeprylatu, która dociera do dużego krążenia niemowlęcia nie powinna mieć klinicznego znaczenia. Chociaż wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią jest mało prawdopodobne, stosowanie produktu Lotensin u kobiet karmiących piersią nie jest zalecane.

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

Tak jak w przypadku innych leków hipotensyjnych, zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane produktu Lotensin zostały przedstawione poniżej.

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca, objawy ortostatyczne.

Rzadko: hipotonia ortostatyczna, bóle w klatce piersiowej, dławica piersiowa, niemiaraowa czynność serca.

Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego lub epizod niedokrwienny mózgu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: niespecyficzne zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

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

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, niedrożność jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, nagłe zaczerwienienie twarzy, świąd, nadwrażliwość na światło.
Rzadko: pęcherzyca, pokrzywka.
Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

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 układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, objawy ze strony dróg oddechowych.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy, uczucie zmęczenia.

Rzadko: senność, bezsenność, nerwowość, parestezje.

Bardzo rzadko: szum w uszach, zaburzenia smaku.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

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

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśniowe.

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 mocznika 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).

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Nie ma doświadczenia dotyczącego przedawkowania chlorowodoru benazeprylu. Głównym objawem przedawkowania byłoby ciężkie niedociśnienie tętnicze krwi. Poza tym, wstrząs, osłupienie, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i kreatyniny w surowicy krwi.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Jeżeli lek został przyjęty niedawno należy wywołać wymioty, podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania, środek przeczyszczający i (lub) płukanie żołądka. Aktywny 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 prekursorem właściwego leku - benazeprylatu. Benazeprylat jest substancją czynną, która powstaje po hydrolizie benazeprylu. Hamuje on enzym, konwertazę angiotensyny (ACE), i blokuje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II. Redukuje 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 kinazę. 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 osiągane 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 1 tygodnia i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Lek wykazuje działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi niezależnie od przynależności rasowej, wieku czy wyjściowej wartości aktywności reninowej osocza krwi. Stosowanie przez pacjentów diety o niskiej lub wysokiej zawartości soli nie wpływa na działanie hipotensyjne produktu Lotensin

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

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

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, obrzęków, objawów osłuchowych nad płucami oraz poprawę ZNS (według klasyfikacji NYHA). Badania kliniczne dowiodły, że poprawa wskaźników hemodynamicznych utrzymuje się przez okres 24 godzin, przy podawaniu leku raz dziennie.

Przewlekła postępująca niewydolność nerek (PPNN)

W wielośrodkowym badaniu klinicznym, trwającym 3 lata, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby grupy kontrolnej otrzymującej placebo, 583 pacjentów z chorobami nerek o różnej etiologii i poziomem 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 raz dziennie placebo lub do grupy otrzymującej Lotensin w dawce 10 mg raz dziennie. Dla utrzymania właściwej kontroli ciśnienia tętniczego w obu grupach, w miarę potrzeby, podawano dodatkowo inne leki hipotensyjne. W grupie otrzymującej Lotensin uległo zmniejszeniu o 53% względne ryzyko osiągnięcia stadium progresji przewlekłej niewydolności nerek, definiowane jako podwojenie stężenia

kreatyniny w surowicy krwi lub konieczność zastosowania dializy. Tym korzystnym zmianom towarzyszyło 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 stosowany w leczeniu nadciśnienia u tych pacjentów.

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 wchłoniętego leku i przekształconego w benazeprylat. Dlatego benazeprylu chlorowodorek może być przyjmowany 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 dla 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 ulega zmianie. Benazepryl nie ulega kumulacji w organizmie, natomiast benazeprylat gromadzi się w organizmie tylko w nieznacznym stopniu. Pole pod krzywą w stanie równowagi stacjonarnej 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 równowagi stacjonarnej osiągany jest po 2-3 dniach.

Dystrybucja

Ok. 95% benazeprylu i benazeprylatu wiąże się z białkami surowicy ludzkiej (głównie z albuminami). Wiek pacjenta nie ma na to wpływu. Objętość dystrybucji benazeprylatu w stanie równowagi stacjonarnej wynosi ok. 9 litrów.

Biotransformacja

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

Wydalenie

Benazepryl jest eliminowany głównie w wyniku biotransformacji. Benazeprylat jest wydalany przez nerki i z żółcią; wydalenie nerkowe stanowi główną drogę eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wydalenie benazeprylatu układowo dostępnego, w wyniku biotransformacji, ma znaczenie drugorzędne. W moczu benazepryl stanowi mniej niż 1%, a benazeprylat ok. 20% doustnej dawki. Benazepryl jest całkowicie eliminowany z osocza krwi po 4 godzinach. Eliminacja benazeprylatu ma przebieg dwufazowy. Biologiczny okres półtrwania dla fazy początkowej wynosi ok. 3 godziny, a dla fazy końcowej ok. 22 godziny. Końcowa faza eliminacji (od 24 godziny) sugeruje silne wiązanie się benazeprylatu z ACE.

Farmakokinetyka w szczególnych sytuacjach klinicznych

Nadciśnienie tętnicze

Najniższe stężenia benazeprylatu w stanie równowagi stacjonarnej zależą od wielkości dawek dobowych.

Zastoinowa niewydolność serca (ZNS)

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

Wiek, łagodna do umiarkowanej niewydolność nerek, zespół nerczycowy, zaburzenia czynności wątroby

Podeszły wiek, łagodna 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 nie zmienione. U tych pacjentów modyfikowanie dawki nie jest konieczne.

Ciężka niewydolność nerek i choroby nerek w stanie schyłkowym

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 akumulację 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 biotransformacji.

Hemodializa

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 potrzeby 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, nifedipina, amlodipina, naproksen, kwas acetylosalicylowy, cimetydyna. Również podanie benazeprylu chlorowodoru nie zmienia istotnie farmakokinetyki tych leków (kinetyka cimetydyny nie była badana).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące toksycznego wpływu na zdolność do rozrodu

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

U myszy leczonych dawkami do 150 mg/kg mc./dobę, u szczurów leczonych dawkami do 500 mg/kg mc./dobę oraz u królików leczonych dawkami do 5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono, by benazepryl wykazywał działanie teratogenne, ani też wywierał toksyczny 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.

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, makrogoł 8000, talk, tytanu dwutlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Pozwolenie nr R/1188

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

25.03.1994 r., 29.04.1999 r., 28.06.2004r., 16.05.2005r., 05.11.2008r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Dn. 16.10.1996, 07.08.2008, 05.11.2008.