

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Benazeplus AL 10 mg/12,5 mg Filmtabletten

Benazeplus AL 20 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Benazeplus AL 10 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Benazeprilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 139,5 mg Lactose-Monohydrat.

Benazeplus AL 20 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 117 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Benazeplus AL 10 mg/12,5 mg Filmtabletten

Rosafarbene, ovale Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „BH“.

Benazeplus AL 20 mg/25 mg Filmtabletten

Dunkelrosafarbene, ovale Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „BH“.

Die Filmtabletten dürfen nicht geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie, wenn eine Therapie mit einem Kombinationspräparat angezeigt ist.

Die fixe Kombination Benazeplus AL ist nicht zur Initialtherapie oder Dosiseinstellung geeignet, sondern zum Ersatz der freien Kombination aus 10 mg Benazeprilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid bzw. 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid für die Erhaltungstherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hinweis:

Grundsätzlich sollte eine Behandlung des Bluthochdrucks mit niedrigen Dosen eines Einzelwirkstoffes einschleichend begonnen werden.

Die fixe Kombination von Benazeplus AL aus 10 mg Benazeprilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid bzw. 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid sollte erst nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination aus Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid angewendet werden, falls die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit eine Normalisierung des Blutdrucks bewirkt werden konnte.

Bei Nichtansprechen der Therapie darf die Dosierung dieses Kombinationsarzneimittels nicht erhöht werden. In diesem Fall ist die Therapie z.B. mit den Einzelkomponenten in einem geeigneten Dosisverhältnis fortzuführen.

Da es bei Erhöhung der Dosierung von Benazeprilhydrochlorid - insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z.B. Erbrechen, Diarrhö, Diuretikavorbehandlung), schwerer Hypertonie - zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen kann, sind diese Patienten mindestens 6 Stunden zu überwachen.

Vor Anwendung von Benazeplus AL muss die Nierenfunktion überprüft worden sein.

Vor Beginn der Therapie mit Benazeplus AL sollte ein Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel ausgeglichen werden.

Die Dosierung ist den Erfordernissen des Patienten individuell anzupassen. Die übliche Dosierung beträgt bei den Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, 10 mg Benazeprilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid täglich (entsprechend 1 Filmtablette Benazeplus AL 10 mg/12,5 mg).

Wird der Blutdruck durch diese Kombination unzureichend gesenkt, kann nach schrittweiser Dosiserhöhung der Einzelkomponenten Benazeprilhydrochlorid bzw. Hydrochlorothiazid mit täglich 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid (entsprechend 2 Filmtabletten Benazeplus AL 10 mg/12,5

mg bzw. 1 Filmtablette Benazeplus AL 20 mg/25 mg) behandelt werden. In begründeten Einzelfällen kann bei schwer einstellbarem hohem Blutdruck eine Behandlung mit 2-mal täglich 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid (entsprechend 2 Filmtabletten Benazeplus AL 10 mg/12,5 mg bzw. 1 Filmtablette Benazeplus AL 20 mg/25 mg), morgens und abends, in Betracht gezogen werden.

Das zeitliche Intervall zwischen den einzelnen Dosiserhöhungen sollte 3 bis 4 Wochen nicht unterschreiten.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Benazeplus AL bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren vor.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).

Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min bzw. Serumkreatinin-Konzentration >1,2 und <1,8 mg/dl)

Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).

Art der Anwendung

Die Einnahme von Benazeplus AL kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesmenge sollte mit reichlich Flüssigkeit morgens (im hohen Dosisbereich morgens und abends) eingenommen werden.

Die Filmtabletten dürfen nicht geteilt werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen anderen ACE-Hemmer, Thiazide oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem oder sonstige Angioödeme, mit oder ohne frühere Behandlung mit einem ACE-Hemmer,
- Anurie, schwere Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin über 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min),
- Zustand nach Nierentransplantation,
- dekompensierte Herzinsuffizienz,
- primärer Hyperaldosteronismus,
- primäre Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz,
- klinisch relevante Elektrolytstörungen (Hyperkalzämie, Hyponatriämie, refraktäre Hypokaliämie),

- symptomatische Hyperurikämie,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- Die gleichzeitige Anwendung von Benazeplus AL mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Benazeplus AL darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

Während der Behandlung mit Benazeplus AL darf keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z.B. „AN 69“) erfolgen. Im Falle einer notfallmäßigen Dialyse oder Hämofiltration muss deshalb vorher auf ein anderes Arzneimittel gegen Hypertonie - kein ACE-Hemmer - umgestellt oder eine andere Dialysemembran verwendet werden.

Während einer LDL(*Low-density-lipoprotein*)-Apherese mit Dextransulfat können unter der Anwendung eines ACE-Hemmers lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auftreten.

Während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z.B. Bienen-, Wespenstich) und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers können z.T. lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen (z.B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten.

Falls eine LDL-Apherese bzw. eine Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist der ACE-Hemmer vorübergehend durch andere Arzneimittel gegen hohen Blutdruck zu ersetzen (siehe unter Abschnitt 4.4: Warnhinweise).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Benazeplus AL darf nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle repräsentativer klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden bei:

- klinisch relevanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag),
- gestörter Immunreaktion oder Kollagenkrankheit (z.B. Lupus erythematodes, Sklerodermie),
- gleichzeitiger systemischer Therapie mit Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken (z.B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetabolite), Allopurinol, Procainamid oder Lithium,
- gleichzeitiger Therapie mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln oder Kalium enthaltenden Salzsubstituten,
- Hypovolämie,

- Zerebralsklerose,
- Koronarsklerose,
- hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher Kardiomyopathie,
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus,
- eingeschränkter Leberfunktion.

Insbesondere zu Therapiebeginn sollte Benazeplus AL nur unter intensiver Überwachung von Blutdruck und/oder repräsentativen Laborparametern angewendet werden bei Patienten:

- mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel,
- mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin bis 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min),
- mit schwerer Hypertonie,
- mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder einseitig bei Einzelniere),
- mit schwerer Herzinsuffizienz,
- über 65 Jahre.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Warnhinweise

Anaphylaktoide und ähnliche Reaktionen

Da ACE-Hemmer den Metabolismus von Eicosanoiden und Polypeptiden einschließlich des körpereigenen Bradykinins beeinflussen, können bei Patienten, die ACE-Hemmer (einschließlich Benazepril) einnehmen, eine Vielzahl von unerwünschten Reaktionen, einige schwerwiegend, auftreten.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Unter der Behandlung mit ACE-Hemmern einschließlich Benazepril wurden angioneurotische Ödeme im Gesicht und an Lippen, Zunge, Glottis und Larynx berichtet. In einigen Fällen wurden Symptome bis zu 2 Jahre nach Therapiebeginn beobachtet.

Kommt es zu derartigen Erscheinungen, sollte Benazeplus AL sofort abgesetzt werden, außerdem ist eine geeignete Therapie einzuleiten und der Patient bis zur vollständigen und anhaltenden Rückbildung der Symptome zu überwachen.

Wenn sich die Schwellung auf Gesicht und Lippen beschränkt, wird sie gewöhnlich ohne Behandlung oder nach Behandlung mit Antihistaminika wieder zurückgehen.

Angioödeme mit Kehlkopfschwellung können tödlich verlaufen. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte sofort eine angemessene Behandlung, z.B. die subkutane Injektion von 0,3 – 0,5 ml einer Adrenalin-Lösung 1:1.000, durchgeführt und/oder Maßnahmen getroffen werden, um die Atemwege offen zu halten.

Patienten mit Angioödem in der Anamnese, die nicht mit einer ACE-Hemmer-Therapie zusammenhängen, könnten ein erhöhtes Risiko für Angioödeme während der Therapie mit ACE-Hemmern haben (siehe Abschnitt 4.3). Über andere Überempfindlichkeitsreaktionen wurde berichtet.

Die Inzidenz des angioneurotischen Ödems unter ACE-Hemmer-Therapie ist bei dunkelhäutigen Patienten afrikanischer Abstammung höher als bei Patienten mit anderer Hautfarbe.

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Benazepril begonnen werden. Eine Behandlung mit Benazepril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierung

Bei 2 Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung, bei denen eine Desensibilisierungstherapie mit Hymenopterengift (Wespengift) durchgeführt wurde, traten lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf.

Bei den gleichen Patienten konnten diese Reaktionen vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurde, sie traten aber bei unbeabsichtigter nochmaliger Exposition wieder auf.

Anaphylaktoide Reaktionen während Dialyse und Apheresebehandlung

Während der Hämodialyse mit hoch durchlässigen Membranen wurden anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten beobachtet, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Anaphylaktoide Reaktionen traten auch bei Patienten auf, bei denen eine LDL-Apherese mit Dextransulfat durchgeführt wurde.

Symptomatische Hypotonie

Wie auch bei anderen ACE-Hemmern wurde in seltenen Fällen eine symptomatische Hypotonie beobachtet, meist bei Patienten mit Volumen- oder Salzverlust infolge einer längeren Diuretikatherapie, diätetischer Salzrestriktion, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen.

Ein Volumen- und/oder Salzverlust sollte vor Beginn der Therapie mit Benazeplus AL ausgeglichen werden.

Benazeplus AL sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Antihypertensiva behandelt werden. Die Thiazid-Komponente von Benazeplus AL kann die Wirkung anderer Antihypertensiva potenzieren.

Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und, wenn erforderlich, eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung gegeben werden. Die Behandlung mit Benazeplus AL kann fortgeführt werden, wenn Blutdruck und Volumen sich normalisiert haben.

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz kann eine Therapie mit ACE-Hemmern einen übermäßigen Blutdruckabfall hervorrufen, der mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) mit einem akuten Nierenversagen einhergehen kann.

Bei diesen Patienten sollte die Therapie unter strenger medizinischer Überwachung begonnen werden: in den ersten beiden Behandlungswochen sollten sie engmaschig überwacht werden wie auch bei jeder Dosiserhöhung von Benazepril oder einem Diuretikum.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Benazeplus AL sollte bei Patienten mit Nierenerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Thiazide können bei solchen Patienten eine Azotämie verursachen und die Wirkungen wiederholter Dosierungen können kumulieren. Wenn das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System durch Benazepril gehemmt wird, kann es bei empfindlichen Patienten zu Veränderungen der Nierenfunktion kommen.

Bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt, kann die Behandlung mit ACE-Hemmern (einschließlich Benazepril) mit dem Auftreten

von Nierenfunktionsstörungen, Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen verbunden sein.

In einer kleinen Studie an hypertensiven Patienten mit ein- oder beidseitiger Nierenarterienstenose kam es bei der Behandlung mit Benazepril zu Nierenfunktionsstörungen, Oligurie, einem Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Serumkreatinin; diese Veränderungen waren nach Absetzen oder einer Dosisreduktion von Benazepril und/oder einer Diuretikatherapie reversibel. Wenn solche Patienten mit Benazepril AL behandelt werden, sollte die Nierenfunktion in den ersten Wochen der Therapie überwacht werden.

Bei einige Patienten mit Hypertonie ohne erkennbare vorbestehende Nierengefäßerkrankungen kam es unter Behandlung mit Benazepril zu einer Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs und Serumkreatinin-Spiegels (meist geringfügig und vorübergehend), insbesondere bei gemeinsamer Gabe von Benazepril mit einem Diuretikum; bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung ist die Wahrscheinlichkeit für diesen Anstieg höher. In diesen Fällen kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Benazepril AL erforderlich sein. Die Untersuchung von hypertensiven Patienten sollte immer die Beurteilung der Nierenfunktion mit einschließen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Agranulozytose/Neutropenie

Bei einem anderen ACE-Hemmer (Captopril) wurde das Auftreten von Agranulozytose und Knochenmarkdepression beobachtet; solche Wirkungen traten häufiger bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf, insbesondere, wenn sie auch an einer Kollagenkrankheit wie systemischem Lupus erythematodes oder Sklerodermie leiden. Es liegen nicht genügend Daten aus klinischen Studien mit Benazepril vor, um zu zeigen, ob die Inzidenz einer Agranulozytose hier ähnlich ist. Bei Patienten mit einer Kollagenkrankheit, insbesondere wenn diese mit eingeschränkter Nierenfunktion einhergeht, sollte die Anzahl der weißen Blutkörperchen überwacht werden.

Hepatitis und Leberversagen

Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten wurden seltene Fälle einer vorwiegend cholestatischen Hepatitis und Einzelfälle eines akuten Leberversagens beobachtet, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt.

Patienten, die ACE-Hemmer erhalten und bei denen eine Gelbsucht oder starke Erhöhungen der Leberenzyme auftreten, sollten den ACE-Hemmer absetzen und unter ärztlicher Beobachtung bleiben.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung, da geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht zu einem

hepatischen Koma führen können (siehe auch unter Hepatitis und Leberversagen).

Systemischer Lupus erythematoses

Thiazid-Diuretika können einen systemischen Lupus erythematoses auslösen oder verschlechtern.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und Engwinkelglaukom
Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosyncratischen Reaktion, die in einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom resultierte, assoziiert. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen dieses Arzneimittels dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Benazeplus AL abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Vorsichtsmaßnahmen

Veränderungen der Serum-Elektrolyte

In seltenen Fällen wurde unter Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Benazepril, eine Erhöhung der Serum-Kalium-Spiegel beobachtet.

Eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika war verbunden mit Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose. Diese Störungen haben manchmal eines oder mehrere der folgenden Symptome verursacht: Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Benommenheit, Ruhelosigkeit, Muskelschmerzen oder –krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Übelkeit, Xerostomie, Asthenie, Somnolenz. Hypokaliämie kann auch das Herz für die toxische Wirkung von Digitalis sensibilisieren oder seine Reaktion darauf verstärken. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, schneller Diurese, inadäquater oraler Elektrolytaufnahme und unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH. Die Serumelektrolyte sollten zu Beginn der Behandlung und regelmäßig in angemessenen Abständen kontrolliert werden, um jegliche Störung im Gleichgewicht der Serumelektrolyte festzustellen.

Eine Behandlung mit einem Kaliumsalz oder kaliumsparenden Diuretikum sollte bei Patienten vermieden werden, die einen ACE-Hemmer und ein Thiazid-Diuretikum, einschließlich Benazepril und Hydrochlorothiazid, erhalten, es sei denn, es wird für notwendig erachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Durch Thiazide wird die Calcium-Ausscheidung vermindert. Veränderungen in der Funktion der Nebenschilddrüse mit Hyperkalzämie und Hypophosphatämie wurden bei einigen Patienten unter Dauertherapie mit Thiaziden beobachtet. Wenn Hyperkalzämie auftritt, ist eine weitergehende diagnostische Abklärung erforderlich. Die üblichen Komplikationen eines Hyperparathyroidismus wie Nierensteine, Knochenabbau und peptische Ulzera wurden nicht beobachtet. Thiazide verstärken die Magnesiumausscheidung über den Harn, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Andere metabolische Störungen

Eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika kann die Glukosetoleranz stören. Bei Diabetes-Patienten kann eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen Antidiabetika erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazid-Therapie manifest werden.

Unter einer Therapie mit Thiazid-Diuretika kam es zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin und Triglyzeriden; allerdings wurden bei einer Dosis von 12,5 mg nur minimale oder keine Auswirkungen berichtet. Bei bestimmten Patienten, die mit Thiaziden behandelt werden, kann eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Husten

Bei der Einnahme von ACE-Hemmern wurde von einem persistierenden, unproduktiven Husten berichtet, vermutlich aufgrund des gehemmten Abbaus

von endogenem Bradykinin. Dieser war nach Beendigung der Therapie stets reversibel.

Bei einer Differenzialdiagnose von Husten muss ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten berücksichtigt werden.

Operation/Anästhesie

Vor einer Operation muss der Anästhesist informiert werden, dass der Patient einen ACE-Hemmer einnimmt.

Während der Narkose mit Substanzen, die den Blutdruck senken, können ACE-Hemmer als Reaktion auf die kompensatorische Reninsekretion die Bildung von Angiotensin II hemmen. Eine auf diesem Mechanismus beruhende Hypotonie sollte mit einer Volumenerhöhung korrigiert werden.

Aorten- oder Mitralklappenstenose

Wie bei allen anderen Vasodilatoren ist besondere Vorsicht angezeigt bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

Wie bei ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten bekannt, wurde unter Benazeprilhydrochlorid ein geringerer blutdrucksenkender Effekt bei farbigen Patienten im Vergleich zu nicht farbigen Patienten beobachtet, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status in der farbigen hypertensiven Bevölkerung.

Kinder und Jugendliche

Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, sollte Benazeplus AL bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren nicht angewendet werden.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Benazeplus AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Benazeplus AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen

Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Benazeplus AL nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Wechselwirkungen zwischen der Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid oder anderen ACE-Hemmern oder Hydrochlorothiazid sind beschrieben worden bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel:

Kochsalz

Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung der Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid.

Antihypertensiva, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Benazeplus AL.

Analgetika, Antiphlogistika (z.B. Salicylsäurederivate, Indometacin)

Die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkung von Thiazid-Diuretika kann durch die gleichzeitige Anwendung nicht-steroidaler Antiphlogistika vermindert werden. Bei einigen Patienten kann die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern bei gleichzeitiger Gabe mit Indometacin verringert werden. In einer kontrollierten klinischen Studie beeinträchtigte Indometacin die antihypertensive Wirkung von Benazepril nicht.

Hoch dosierte Salicylatgaben

Verstärkung der toxischen ZNS-Wirkung von Salicylaten durch Hydrochlorothiazid.

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Benazepril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Benazepril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Benazepril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serum-Kaliums beeinflusst werden

Eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kaliums und EKGs wird empfohlen, wenn Benazeplus AL zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch Störung des Serum-Kaliums in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beeinflusst werden, und mit Arzneimitteln, die Torsade de pointes auslösen, wobei Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor ist:

- Klasse-IA-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid),
- einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol),
- Andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Ketanserlin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin intravenös).

Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin, Adrenalin)

Deren Wirkung kann abgeschwächt werden.

Tetracycline

Die gleichzeitige Anwendung von Tetracyclinen und Thiazid-Diuretika erhöht das Risiko eines durch Tetracyclin bedingten Anstiegs des Harnstoffs. Diese Interaktion gilt wahrscheinlich nicht für Doxycyclin.

Lithium

Über erhöhte Serum-Lithium-Spiegel und Symptome einer Lithiumtoxizität wurde bei Patienten berichtet, die während einer Lithium-Behandlung ACE-Hemmer (einschließlich Benazepril) erhielten.

Da die renale Clearance von Lithium durch Thiazide verringert wird, ist das Risiko einer Lithium-Toxizität wahrscheinlich weiter erhöht wenn, wie bei Therapie mit Benazeplus AL, ein Thiazid-Diuretikum gemeinsam mit einem ACE-Hemmer verabreicht wird. Die gleichzeitige Anwendung von Benazeplus AL und Lithium darf nur mit Vorsicht erfolgen und eine häufige Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel wird empfohlen.

Alkohol

Verstärkung der Blutdrucksenkung und der Alkoholwirkung.

Digitalisglykoside

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie können als Nebenwirkungen auftreten und das Auftreten digitalisbedingter Arrhythmien begünstigen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)

Orale Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffe/Biguanide), Insulin

Wirkungsabschwächung durch Hydrochlorothiazid und Potenzierung der hypoglykämischen Wirkung durch Benazepril.

In seltenen Fällen können Diabetiker, die einen ACE-Hemmer (einschließlich Benazepril) gleichzeitig mit Insulin oder oralen Antidiabetika anwenden, eine Hypoglykämie entwickeln. Eine Dosisanpassung von Insulin und oralen

Antidiabetika kann erforderlich sein, wenn Benazeplus AL gleichzeitig angewendet wird. Solche Patienten sollten deshalb über die Möglichkeit hypoglykämischer Reaktionen informiert und entsprechend überwacht werden.

Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) können die Glucosetoleranz stören. Eine Dosisanpassung von Insulin und oralen Antidiabetika kann erforderlich werden.

Goldverbindungen

Bei Patienten, die gleichzeitig eine parenterale Goldtherapie (Natriumaurothiomalat) und einen ACE-Hemmer erhielten, wurden selten nitritoide Reaktionen beobachtet; zu den Symptomen zählten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie.

Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylate oder bei Laxanzienabusus
Erhöhte Kalium- und/oder Magnesiumverluste durch Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Allopurinol, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide, Procainamid
Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat)
Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika kann die renale Exkretion von Zytostatika vermindern und ihre myelosuppressive Wirkung verstärken.

Hypnotika, Narkotika, Anästhetika
Verstärkter Blutdruckabfall (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Benazeplus AL).

Ionenaustauschharze

Beeinträchtigte Resorption von Hydrochlorothiazid bei Anwesenheit von Anionenaustauschharzen. Einzeldosen von Cholestyramin- oder Colestipolharzen binden Hydrochlorothiazid und verringern seine Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85% bzw. 43%.

Muskelrelaxanzien vom Curaretyp

Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung durch Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Benazeplus AL).

Andere Antihypertensiva

Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) potenzieren die Wirkung blutdrucksenkender Arzneimittel (z.B. Guanethidin, Methyldopa, Beta-Blocker, Vasodilatoren, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer).

Methyldopa

In der Literatur wurden Fälle von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa beschrieben.

Allopurinol bzw. Amantadin

Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika (einschließlich Hydrochlorothiazid) kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol bzw. das Risiko unerwünschter Wirkungen von Amantadin erhöhen.

Harnsäuresenkende Pharmaka

Wirkungsabschwächung durch Hydrochlorothiazid.

Diazoxid

Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika (einschließlich Hydrochlorothiazid) kann den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid erhöhen.

Vitamin D, Calciumsalze

Die Anwendung von Thiazid-Diuretika mit Vitamin D oder Calciumsalzen kann den Anstieg des Calciums im Serum verstärken.

Ciclosporin

Risiko einer Hyperurikämie und gichtartiger Komplikationen möglicherweise erhöht.

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden)

Bioverfügbarkeit von Thiazid-Diuretika möglicherweise erhöht, offenbar aufgrund einer Verringerung der gastrointestinalen Motilität und der Magenentleerungsrate.

Carbamazepin

Patienten, die Hydrochlorothiazid zusammen mit Carbamazepin erhalten, können möglicherweise eine Hyponatriämie entwickeln. Diese Patienten sollten deshalb auf die Möglichkeit hyponatriämischer Reaktionen hingewiesen und entsprechend überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Benazepril

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch

nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen. Bei essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

Benazepril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Benazepril in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Benazepril AL während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten

beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Benazeplus AL bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Benazeplus AL während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Benazeplus AL während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

Da bei anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln, besonders bei ACE-Hemmern, Schwindel auftreten kann, ist beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die unerwünschten Wirkungen, die unter Benazeplus AL auftraten, glichen denen, die bei Benazepril oder Hydrochlorothiazid festgestellt wurden; sie waren meist leichter und vorübergehender Natur. Nachfolgend sind die für die Kombination aus Benazepril und Hydrochlorothiazid (wie in Benazepril AL) berichteten Nebenwirkungen aufgelistet.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Angioödem, Ödem der Extremitäten, des Gesichts, der Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Larynx (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypokaliämie.

Sehr selten: Hyponatriämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Nervosität, Angstgefühle.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl.

Selten: Insomnie, Drehschwindel, Parästhesien, Somnolenz.

Nicht bekannt: Synkope.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen.

Selten: Schmerzen in der Brust.

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie.

Selten: Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: trockener Reizhusten, Symptome einer Infektion der Atemwege.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen- und Darmbeschwerden.

Selten: Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Sehr selten: Dysgeusie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Hautrötung, Pruritus, Photosensibilitätsreaktion.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Gelenkschmerzen, Gelenkentzündung, Muskelschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Pollakisurie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fatigue

Untersuchungen

Selten: Anstieg der Harnsäurespiegel sowie von Harnstoff und Kreatinin im Blut (bei Absetzen der Therapie reversibel). Diese Veränderungen treten bei Patienten mit Nierenarterienstenose mit größerer Wahrscheinlichkeit auf (siehe Abschnitt 4.4).

Ein geringfügiger Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Serum-Kreatinin, der bei Absetzen der Therapie reversibel war, wurde bei Patienten beobachtet, die Benazeprilhydrochlorid/Hydrochlorothiazid in Dosen von 20

mg/25 mg oder mehr erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine leichte Verringerung der mittleren Serumkonzentration von Kalium wurde in einigen klinischen Studien festgestellt, und nur 0,2% der mit der Kombination Benazeprilhydrochlorid/Hydrochlorothiazid (wie in Benazeplus AL enthalten) behandelten Patienten entwickelten eine Hypokaliämie (mehr als 0,5 mmol/l unter dem normalen Bereich). Hyponatriämie, erhöhte Harnsäure und verringertes Hämoglobin wurden ebenfalls bei Patienten berichtet, die die Kombination Benazeprilhydrochlorid/Hydrochlorothiazid erhielten.

Benazepril

Für die Benazepril-Monotherapie und/oder andere ACE-Hemmer liegen mehr Erfahrungen nach Markteinführung vor und die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie.

Nicht bekannt: Agranulozytose, Neutropenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktoide Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperkaliämie.

Herzerkrankungen

Selten: Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen.

Sehr selten: Myokardinfarkt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Pankreatitis.

Nicht bekannt: Angioödem des Dünndarms.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis (vorwiegend cholestatisch), cholestatischer Ikterus (siehe unter Abschnitt 4.4: Warnhinweise - Hepatitis und Leberversagen).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Pemphigus.

Sehr selten: Steven-Johnson-Syndrom.

Nicht bekannt: Verschlimmerung einer Psoriasis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Einschränkung der Nierenfunktion.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde in großem Umfang über viele Jahre verschrieben, manchmal in höheren Dosen als die in Benazeplus AL enthaltenen. Die

folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, als Monotherapie behandelt wurden.

Elektrolyte und Stoffwechselstörungen

Siehe Abschnitt 4.4.

Andere Nebenwirkungen

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura.

Sehr selten: Leukopenie, Agranulozytose, Knochenmarkinsuffizienz, hämolytische Anämie.

Nicht bekannt: aplastische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: verminderter Appetit.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Schlafstörungen, Depressionen.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Parästhesien.

Augenerkrankungen

Selten: Beeinträchtigung des Sehvermögens, besonders in den ersten Wochen der Behandlung.

Nicht bekannt: Aderhauterguss, akute Myopie und sekundäres akutes Engwinkelglaukom.

Herzerkrankungen

Selten: Herzrhythmusstörungen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie, die durch Alkohol, Anästhetika oder Sedativa verstärkt werden kann.

Sehr selten: nekrotisierende Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Atemnot einschließlich Lungenentzündung, Lungenödem, akutes

Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: leichte Übelkeit, leichtes Erbrechen.

Selten: Unwohlsein im Bauch, Obstipation, Diarrhö.

Sehr selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Cholestase, Gelbsucht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag.

Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktionen.

Sehr selten: toxisch epidermale Nekrolyse, Lupus-erythematodes-ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes.

Nicht bekannt: Erythema multiforme.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: akutes Nierenversagen.

Nicht bekannt: Nierenfunktionseinschränkung und Nierenversagen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Fieber, Asthenie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Benazeplus AL vor.

Symptome der Überdosierung

Infolge einer Überdosierung von Hydrochlorothiazid können folgende Symptome auftreten: Schwindel, Übelkeit, Schläfrigkeit, Hypovolämie, Hypotonie und Elektrolytstörungen in Verbindung mit Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen.

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung von Benazepril vor. Das Hauptanzeichen für eine Überdosierung wäre eine ausgeprägte Hypotonie.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

a) Bei einem lebensbedrohlichen angioneurotischen Ödem mit Zungen-, Glottis- und/oder Kehlkopfbeteiligung werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen: Sofortige subkutane Gabe von 0,3 - 0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten) unter EKG- und Blutdruckkontrolle, im Anschluss daran systemische Glukokortikoidgabe.

Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten empfohlen.

Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C₁-Inaktivator-Mangel die Gabe von C₁-Inaktivator erwogen werden.

b) Ein spezifisches Antidot existiert weder für Hydrochlorothiazid noch für Benazepril. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Wenn die Einnahme erst kurze Zeit zurückliegt, sollte Erbrechen induziert oder eine Magenspülung durchgeführt werden. Aktivkohle kann verabreicht werden, um die Resorption zu vermindern. Die Beine des Patienten sollten hochgelagert und verlorene Flüssigkeit und Elektrolyte ersetzt werden. Die Nierenfunktion ist zu überwachen, bis sich der Zustand des Patienten wieder normalisiert hat.

Obwohl der aktive Metabolit Benazeprilat nur wenig dialysierbar ist, könnte eine Dialyse in Betracht gezogen werden, um bei stark eingeschränkter Nierenfunktion die normale Elimination einer Überdosis zu unterstützen (siehe Abschnitt 4.3). Eine ausgeprägte Hypotonie ist angemessen zu behandeln.

Nach der Einnahme einer Überdosis ist die Einweisung in eine intensivmedizinische Station wünschenswert, um eine Hypotonie – die lang anhaltend sein kann – durch intravenöse Verabreichung von

Plasmaersatzmitteln oder – wenn das Ergebnis unzureichend ist – mit Katecholaminen zu beheben.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretikum.
ATC-Code: C09BA07

Benazeprilhydrochlorid

Benazepril ist ein Prodrug. Der aktive Metabolit Benazeprilat ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms und vermindert infolgedessen die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II. Da Benazepril die Bildung von Angiotensin II hemmt, wirkt es bei Hypertonie, indem es die Vasokonstriktion und die Aldosteron-Sekretion vermindert. Benazepril verringert den reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz, zu dem es als Reaktion auf die Vasodilatation kommt.

Wie andere ACE-Inhibitoren hemmt auch Benazepril den Abbau des Vasodilatators Bradykinin durch Kininase; möglicherweise trägt diese Hemmung zur blutdrucksenkenden Wirkung bei.

Benazepril senkt den Blutdruck im Sitzen, Liegen und Stehen bei allen Schweregraden der Hypertonie. Bei den meisten Patienten zeigt sich eine antihypertensive Wirkung ca. 1 Stunde nach Gabe einer oralen Einzeldosis, die maximale Senkung des Blutdrucks wird nach ca. 2 - 4 Stunden erreicht.

Die antihypertensive Wirkung hält für mindestens 24 Stunden nach Einnahme an. Bei wiederholter Verabreichung wird die maximale Senkung des Blutdrucks mit jeder Dosis im Allgemeinen nach 1 Woche erreicht und hält während einer Langzeittherapie an.

Die blutdrucksenkende Wirkung bleibt unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit, Alter oder Grundwerten der Plasma-Renin-Aktivität erhalten. Im Hinblick auf die antihypertensive Wirkung gab es keinen nennenswerten Unterschied zwischen Patienten mit natriumreicher oder natriumarmer Diät.

Bei mit Digitalis und einem Diuretikum vorbehandelten Patienten führte Benazepril zu einem Anstieg des Herzauswurfvolumens und der Belastungstoleranz sowie zu einer Verminderung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks, des systemischen Gefäßwiderstands und des Blutdrucks. Die Herzfrequenz wurde leicht verringert. Eine Benazepril-Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz verminderte auch Fatigue, Rasselgeräusche und Ödeme und verbesserte die NYHA-Klasse. Klinische Studien zeigten, dass die Verbesserung der hämodynamischen Parameter nach einer einmal täglichen Gabe für 24 Stunden anhält.

Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zeigte, dass Benazepril das Risiko für einen Anstieg des Serumkreatinins oder die Notwendigkeit einer Dialyse reduziert. Diese positiven Auswirkungen waren verbunden mit einer Senkung des Blutdrucks und einer deutlichen Verminderung der Proteinurie. Bei Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung wurde der Verlust der Nierenfunktion unter der Behandlung mit Benazepril nicht verlangsamt, dennoch kann Benazepril bei diesen Patienten zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden.

In einer klinischen Studie mit 107 pädiatrischen Patienten (7 – 16 Jahre alt) mit systolischem oder diastolischem Blutdruck oberhalb der 95. Perzentile erhielten die Patienten Benazeprilhydrochlorid in einer Dosis von 0,1 oder 0,2 mg/kg, anschließend auftitriert auf 0,3 oder 0,6 mg/kg mit einer Maximaldosis von 40 mg einmal täglich.

Während der Dosissteigerungsphase sollten die Patienten für 8 Tage eine niedrige Dosis Benazeprilhydrochlorid erhalten, für 7 Tage eine mittlere Dosis und für 14 Tage eine hohe Dosis. Danach war der systolische Blutdruck bei allen Patienten und bei Patienten in beiden Gewichtsgruppen um 10,8 mmHg unter den Ausgangswert gesunken. Der diastolische Blutdruck war ebenfalls bei allen Patienten signifikant um 9,3 mmHg gesunken.

Nach vierwöchiger Behandlung erhielten die 85 Patienten, deren Blutdruck unter der Therapie gesunken war, randomisiert entweder Placebo oder Benazepril und wurden über weitere 2 Wochen beobachtet. Am Ende der 2 Wochen war der Blutdruck (sowohl der systolische als auch der diastolische) bei Kindern, die auf Placebo umgestellt worden waren, um 4 – 6 mmHg mehr gestiegen als bei Kindern unter Benazeprilbehandlung. Der mittlere Anstieg des systolischen Blutdrucks war in der Placebogruppe (7,9 mmHg) signifikant höher im Vergleich zur Gruppe mit mittlerer Dosis (1,0 mmHg), aber nicht in der Gruppe mit niedriger Dosis (3,9 mmHg) oder hoher Dosis (2,2 mmHg). Es wurde also keine Dosis-Wirkungs-Relation für die 3 Dosisbereiche beobachtet.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im

Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazid. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen NaCl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Calcium vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Hydrogencarbonatausscheidung, und die Chloridausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Azidose entwickeln.

Hydrochlorothiazid wird aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten. Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung durch Hydrochlorothiazid setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3 - 6 Stunden und hält 6 - 12 Stunden an. Die antihypertensive Wirkung tritt erst nach 3 - 4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

Benazeplus AL hat sowohl antihypertensive als auch diuretische Wirkung. Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid werden allein und kombiniert zur Hochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider

Komponenten sind etwa additiv, Benazeprilhydrochlorid kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Benazeprilhydrochlorid

Benazepril wird schnell absorbiert und in den aktiven Metaboliten Benazeprilat umgewandelt, der seine maximale Plasmakonzentration nach 1,5 Stunden erreicht. Die effektive Halbwertszeit von Benazeprilat, die für das Erreichen der *Steady-State*-Wirkstoffkonzentrationen im Plasma maßgeblich ist, beträgt 10 - 11 Stunden. Ein *Steady State* wird nach 2 - 3 Tagen erreicht. Die Pharmakokinetik ändert sich nicht nach wiederholter Applikation.

Der absorbierte Anteil - bestimmbar über den Nachweis von Benazeprilhydrochlorid und der Metaboliten im Urin - beträgt mindestens 37% der applizierten Dosis. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert die Absorption von Benazeprilhydrochlorid, aber der Effekt ist ohne klinische Bedeutung. Deshalb kann die Einnahme von Benazeprilhydrochlorid gleichzeitig mit oder unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Etwa 95% von Benazepril und Benazeprilat sind an menschliche Plasmaproteine (hauptsächlich Albumin) gebunden. Die Bindung wird nicht vom Alter beeinflusst. Das Verteilungsvolumen von Benazeprilat im *Steady State* beträgt ca. 9 l.

Bei Dosierungen von 5 - 20 mg sind die AUC und die maximalen Plasmakonzentrationen von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat ungefähr proportional zur Höhe der applizierten Dosis. Untersuchungen haben gezeigt, dass es bei Dosen zwischen 2 und 80 mg zu kleinen, aber statistisch

signifikanten Abweichungen von dieser Dosisproportionalität kommt. Das kann auf die gesättigte Bindung von Benazeprilat an das Angiotensin-Converting-Enzym zurückzuführen sein.

Bei hypertensiven Patienten zeigt die Tal-Plasmakonzentration von Benazeprilat im *Steady State* eine Korrelation mit der Höhe der täglichen Dosis.

Nach einer einzelnen oralen Dosis von Benazeprilhydrochlorid ist die Plasmakinetik gekennzeichnet durch eine schnelle Elimination der unveränderten Substanz (vollständig nach 4 Stunden) und eine biphasische Elimination des Metaboliten Benazeprilat. Die Elimination von Benazeprilat erfolgt über die Nieren und die Galle, wobei die renale Ausscheidung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion den hauptsächlichen Eliminationsweg darstellt. Die Elimination verläuft biphasisch, mit einer initialen Halbwertszeit von etwa 3 Stunden und einer terminale Halbwertszeit von ca. 22 Stunden. Bei Dauertherapie mit einmal täglicher Einnahme kommt es nicht zu einer signifikanten Akkumulation.

Bei älteren Patienten bzw. leichter oder mäßiger Einschränkungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) wird die Kinetik von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat nur sehr geringfügig beeinflusst. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patienten nicht notwendig. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Eliminationsrate von Benazeprilat verringert. Bei schwerwiegender Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Selbst bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium werden Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat aus dem Plasma eliminiert mit einer Kinetik, die der bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung ähnelt. Eine normale Hämodialyse, die mindestens 2 Stunden nach Gabe von Benazeprilhydrochlorid begonnen wird, beeinflusst die Plasmakonzentrationen von Benazepril und Benazeprilat nicht signifikant. Dies bedeutet, es ist nicht notwendig, nach einer Dialyse eine zusätzliche Dosis zu verabreichen. Nur eine geringe Menge des Benazeprilats wird durch Dialyse aus dem Körper entfernt.

Da die Elimination bei Patienten mit Herzinsuffizienz etwas langsamer verläuft, tendieren die Benazeprilat-Talspiegel im *Steady State* bei dieser Gruppe dazu, höher zu sein als bei Gesunden oder Patienten mit Hypertonie.

Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen aufgrund von Zirrhose gibt es keine Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter von Benazeprilat.

Die Bioverfügbarkeit von Benazeprilhydrochlorid wird durch folgende Co-Medikation nicht beeinflusst: Hydrochlorothiazid, Furosemid, Chlortalidon, Digoxin, Propranolol, Atenolol, Nifedipin, Naproxen oder Cimetidin. Ebenso beeinflusst die gleichzeitige Applikation von Benazeprilhydrochlorid nicht wesentlich die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel (die Kinetik von Cimetidin

wurde nicht untersucht).

Stillzeit

Bei 9 Frauen (Zeitraum post partum nicht erwähnt), die drei Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Benazepril oral erhielten, betrug eine Stunde nach Einnahme der Spitzenwert für die Konzentrationen in der Muttermilch 0,9 µg/l Benazepril und 1,5 Stunden nach Einnahme 2 µg/l für den aktiven Metaboliten Benazeprilat. Es wird geschätzt, dass ein gestilltes Kind eine tägliche Dosis von weniger als 0,14% der der Mutter verabreichten Benazeprildosis aufnehmen würde.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten (n = 45) mit Hypertonie im Alter von 7 bis 16 Jahren, denen multiple tägliche Dosen von Benazeprilhydrochlorid (0,1 – 0,5 mg/kg) verabreicht wurden, betrug die Clearance von Benazeprilat bei Kindern von 7 bis 12 Jahren 0,35 l/h/kg, mehr als 2-mal so viel wie bei gesunden Erwachsenen (0,13 l/h/kg), die eine Einzeldosis von 10 mg erhielten. Bei Jugendlichen (13 – 16 Jahre alt) betrug sie 0,17 l/h/kg, 27% mehr als bei gesunden Erwachsenen. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Benazeprilat betrug bei den pädiatrischen Patienten etwa 5 Stunden, ein Drittel von der bei Erwachsenen beobachteten.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60 - 75% resorbiert. Plasmaspitzenkonzentration von Hydrochlorothiazid von 70 ng/ml wurden 1,5 - 4 Stunden nach oraler Gabe von 12,5 mg Hydrochlorothiazid erreicht, von 142 ng/ml 2 - 5 Stunden nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. und von 260 ng/ml 2 - 4 Stunden nach 50 mg Hydrochlorothiazid p.o. Hydrochlorothiazid wird zu 65% an Plasmaproteine gebunden; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 - 1,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (mehr als 95%), nach oraler Einzeldosis werden 50 - 70% der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erschienen nachweisbare Mengen im Urin. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 - 8 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz tritt eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der Halbwertszeit ein. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Benazeprilat nach oraler Applikation von Benazeprilhydrochlorid beträgt ca. 28%. Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt nach oraler Gabe ca. 60%. Die Bioverfügbarkeit von Benazeprilat und Hydrochlorothiazid wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Benazeprilhydrochlorid

Akute und chronische Toxizität

Benazeprilhydrochlorid weist eine geringe akute Toxizität auf. Die Toxizität unter bzw. nach täglich wiederholter Gabe ist in Nagern bis zu 2 Jahren und in Hunden bis zu einem Jahr verfolgt worden. Benazeprilhydrochlorid hat keine toxikologischen Zielorgane.

Die in Toxizitätsstudien infolge absichtlicher Überdosierung gesteigerte pharmakologische Wirkung von Benazeprilhydrochlorid bzw. seines aktiven Metaboliten Benazeprilat ist verantwortlich für einige meist subtile und für die Klasse der ACE-Inhibitoren charakteristische Befunde:

- Hypertrophe/hyperplastische morphologische Veränderungen der Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Nieren, bei Dosierungen über 10 mg/kg Körpergewicht;
- leichte Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Kreatinins, ohne korrelierte morphologische Veränderungen der Nieren;
- Verminderung des Herzgewichts, als Ausdruck einer Nichtgebrauchs-Involution bei benazeprilbedingter Hypotension sonst gesunder Tiere;
- bei Dosierungen ab 50 mg/kg Körpergewicht Verminderung der roten Blutparameter Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahlen als Ausdruck einer möglichen Kreuz-Reaktivität zwischen Angiotensin II und Erythropoietin.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung bei männlichen und weiblichen Ratten beobachtet, die mit bis zu 500 mg/kg/Tag Benazeprilhydrochlorid behandelt wurden.

Bei Mäusen unter einer Behandlung mit bis zu 150 mg/kg/Tag, Ratten unter einer Behandlung mit bis zu 500 mg/kg/Tag und Kaninchen unter einer Behandlung mit bis zu 5 mg/kg/Tag zeigten sich keine direkten embryotoxischen, fetotoxischen oder teratogenen Wirkungen.

Mutagenität

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests wurde kein mutagenes Potenzial festgestellt.

Karzinogenität

Bei Gabe von Benazeprilhydrochlorid in Dosen von bis zu 150 mg/kg/Tag (das 250-Fache der empfohlenen maximalen Gesamtdosis beim Menschen) an Ratten ergab sich kein Anzeichen für einen tumorerzeugenden Effekt. Auch bei Verabreichung von Benazeprilhydrochlorid in denselben Dosen über 104 Wochen an Mäuse wurde kein Hinweis auf Karzinogenität festgestellt.

Es wurden keine präklinischen Studien zur Prüfung einer möglichen Toxizität von Benazeprilhydrochlorid bei Jungtieren durchgeführt.

Hydrochlorothiazid

Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro- und *In-vivo*-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ. Langzeituntersuchungen an Tieren auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Hydrochlorothiazid wurden nicht durchgeführt.

Benazeprilhydrochlorid / Hydrochlorothiazid:

Mutagenität

Eine umfangreiche Prüfung der beiden Einzelwirkstoffe ergab keine relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen.

Reproduktionstoxizität

Mit der Kombination, verabreicht in einem Verhältnis 1:1,25 (Benazeprilhydrochlorid : Hydrochlorothiazid), wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 150 mg/kg KG/Tag keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hydriertes Rizinusöl, Vorverkleisterte Stärke (Mais).

Filmüberzug:

Hypromellose, Macrogol 8000, Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 28, 42 und 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

56740.00.00

56740.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Mai 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. November 2010

10. Stand der Information

November 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig