КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

BENAZEPRIL HCT ESP PHARMA
БЕНАЗЕПРИЛ HCT ESP PHARMA

ОДОБРЕНО
ДАТА: 5938-5939/06.10.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BENAZEPRIL HCT ESP PHARMA 10mg/12,5mg film-coated tablets
БЕНАЗЕПРИЛ HCT ЕСП ФАРМА 10mg/12,5mg филмирани таблетки

BENAZEPRIL HCT ESP PHARMA 20mg/25mg film-coated tablets
БЕНАЗЕПРИЛ HCT ЕСП ФАРМА 20mg/25mg филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества в една обвита таблетка:
Benazepril hydrochloride /Беназеприлов хидрохлорид/ 10 mg, Hydrochlorothiazide /Хидрохлоротиазид/ 12,5 mg
Benazepril hydrochloride /Беназеприлов хидрохлорид/ 20 mg, Hydrochlorothiazide /Хидрохлоротиазид/ 25 mg
За пълния списък на помощните вещества вж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки
Benazepril HCT 10mg/12,5 mg – овални, розови на цвят, обвити таблетки с диаметър 11x5,5 mm, с делителна черта от двете страни
Benazepril HCT 20mg/25 mg – овални, тъмно розови на цвят, обвити таблетки с диаметър 11x5,5 mm, с делителна черта от двете страни

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Есенциална хипертония, когато е показано лечение с комбиниран продукт.
Фиксираната комбинация Benazepril HCT не е подходяща за начална терапия или титриране на дозата, но е подходяща за заместване на свободна комбинация на 10 mg или 20 mg benazepril hydrochloride и 12,5 mg или 25 mg hydrochlorothiazide при поддържаща терапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Като основен принцип, лечението на високото кръвно налягане трябва да започне с ниски и бавно повишаващи се дози на активните вещества поотделно.
Фиксираната комбинация Benazepril HCT от benazepril hydrochloride 10 mg или 20 mg с hydrochlorothiazide 12,5 mg или 25 mg трябва да се прилага само след първоначално лечение със свободна комбинация benazepril hydrochloride и hydrochlorothiazide, ако поддържащите дози на активните вещества поотделно кореспондират с тези на фиксираната комбинация и така да се постигне нормализиране на кръвното налягане.
Ако няма отговор на лечението, дозата на комбинацията не трябва да се покачва.

този случай лечението трябва да продължи с индивидуалните компоненти в подходящо съотношение.
Тъй като при увеличаване дозата на benazepril hydrochloride може да настъпи ексцесивно спадане на кръвното налягане, особено при пациенти с изчерпване на солта и/или течностите (повръщане/диария, предходна диуретична терапия) или тежка хипотония, е необходимо наблюдение на пациента най-малко 6 часа.
Преди началото на лечението с Benazepril HCT трябва се да възстанови балансът на солта и телесните течности.

Дозата трябва да се адаптира към индивидуалните изисквания на пациента.
Обичайната доза при пациенти, при които е показана комбинирана терапия, е 1 обвита таблетка Benazepril HCT дневно.
Ако кръвното налягане не спадне от тази комбинация, могат да се приложат 2 таблетки дневно след постепенно повишаване на дозата на индивидуалните компоненти benazepril hydrochloride и hydrochlorothiazide.
В изолирани случаи на високо кръвно налягане, което трудно се контролира, може да се обсъди лечение с 2 обвити таблетки Benazepril HCT 10mg/12,5 mg два пъти дневно, сутрин и вечер.
Интервалът между индивидуалното повишаване на дозата не трябва да е по-кратък от 3-4 седмици.

Дозиране при пациенти с умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30–60 ml/min или серумен креатинин >1,2 <1,8 mg/dl) и при пациенти в напреднала възраст (над 65 години)
При тези пациенти трябва да се проявява особено внимание (титриране на индивидуални компоненти).

Начин и продължителност на приемане
Приемът на Benazepril HCT не зависи от приема на храна. Показаната дневна доза трябва да се приема сутрин с голямо количество течност.
Обвитите таблетки не се делят.
Продължителността на приложение се определя от лекуващия лекар.

3. Противопоказания
- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества или сулфонамиди (възможна кръстосана реактивност);
- Анамнеза за ангионевротичен едем или други видове ангиоедем (от предходна терапия с ACE-инхибитори);
- Тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин над 1,8 mg/dl или креатининов клирънс под 30 ml/min);
- Диализа;
- Стеноза на бъбречните артерии (двустранно или при единствен бъбрек);
- Състояние след бъбречна трансплантация;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Хемодинамично значима аортна или митрална клапна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия;
- Сърдечна декомпенсация;
- Първичен хипералдостеронизъм;
- Първично чернодробно увреждане или чернодробна недостатъчност;
- Клинично значим електролитен дисбаланс (хиперкалциемия, хипонатриемия, хипокалиемия);
- Деца;
- Втори и трети триместър на бременността;
- Кърмене.

По време на лечението с Benazepril HCT не трябва да се провежда диализа или хемофилтрация с мембрани от акрилонитрил и натриев-2-металисулфонат кополимер.

В случай на спешна хемодиализа или хемофилтрация терапията трябва да се промени, като се премине на друг медикамент за лечение на хипертония и сърдечна недостатъчност (не АСЕ-инхибитор) или да се използва друга диализна мембрана.

По време на LDL-афереза с декстранов сулфат може да настъпи животозастрашаваща анафилактична реакция ако се прилага АСЕ-инхибитор.

По време на десензибилизация за токсини на насекоми (ужилване от пчели и оси) и прием на АСЕ-инхибитор, може да се развие анафилактоидна реакция (спадане на кръвното налягане, диспнея, повръщане, кожни алергични реакции), която в някои случаи може да бъде животозастрашаваща.

При десензибилизация от токсини на насекоми, АСЕ-инхибиторът трябва временно да се замести с други лекарства за лечение на хипертония и сърдечна недостатъчност.

4.4. Специални предупреждение и предпазни мерки при употреба

Benazepril HCT трябва да се прилага само след много критична преценка на ползата и риска и при редовно наблюдение на клиничните и лабораторни показатели в следните случаи:

- Клинично значима протеинурия (над 1 g дневно);
- Нарушен имунен отговор или колагеноза (лупус еритематозус, склеродермия);
- Конкурентно системно лечение с лекарства, които потискат имунния отговор (кортикостероиди, цитостатици, антиметаболити), алопуринол, прокаинамид или литий;
- Подагра;
- Хиповолемия;
- Мозъчна склероза;
- Коронарна склероза;
- Манифестен или латентен захарен диабет;
- Нарушение на чернодробната функция.

Преди прилагането на Benazepril HCT трябва да се изследва бъбречната функция,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Особено в началото на лечението, Benazepril HCT трябва да се прилага при строго проследяване на кръвното налягане и/или лабораторните показатели при следните случаи:

- Пациенти със загуба на соли и/или течности;
- Пациенти с влошена бъбречна функция (серумен креатинин до 1,8 mg/dl или креатининов клирънс 30–60 ml/min)
- Пациенти с тежка хипертония;
- Пациенти над 65 години.

Както и при другите ACE-инхибитори и ангиотензин-II антагонисти, benazepril hydrochloride е по-слабо ефективен в понижаването на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи, вероятно поради факта, че при чернокожи лица с хипертония се срещат по-често ниски стойности на ренин, отколкото при останалите раси.

Пациенти с рядката вродена галактозна непоносимост, лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Benazepril HCT.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Описани са следните взаимодействия между Benazepril HCT или друг ACE-инхибитор или хидрохлоротиазид и приемани едновременно лекарства:

- *Сол* –намаляване на антихипертензивния ефект на Benazepril HCT;
- *Антихипертензивни, нитрати, вазодилататори, барбитурати, фенотиазини, трициклични антидепресанти* – повишаване на антихипертензивния ефект на Benazepril HCT.
- *Аналгетици, противовъзпалителни лекарства (ацетилсалицилова киселина, индометацин)* – възможно отслабване на антихипертензивния и диуретичен ефект на Benazepril HCT; в случаи на хиповолемия може да се отключи остра бъбречна недостатъчност;
- *Високи дози салицилати* – потенциране на токсичния ефект на салицилатите върху ЦНС от хидрохлоротиазид;
- *Калий, калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, амилорид, триамтерен), както и други лекарства, които увеличават серумната концентрация на калий (хепарин)* – повишаване на серумната концентрация на калий от ACE-инхибитора;
- *Лекарства, които се повлияват от нарушения на концентрацията на серумния калий* - препоръчва се редовно мониториране на серумния калий и ЕКГ ако Benazepril HCT 20mg/25mg се прилага заедно с лекарства, чиито фармакокинетика и фармакодинамика се повлияват от нарушенията на серумния калий (дигиталисови гликозиди, антиаритмични продукти) или от други лекарства, които индуцират torsades de pointes и където хипокалиемията е предиспозиция като:
  - Клас Ia антиаритмични продукти (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
  - Клас III антиаритмични продукти (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

– Някои антипсихотици (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, триофлуоперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол);
– Други (бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, кетасерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, тер фенадин, интравенозен винкамин).
- *Симпатикомиметици (норадреналин, адреналин)* – ефектът може да е притъпен.
- *Тетрациклини* - едновременният прием на тетрациклин и тиазидни диуретици увеличава риска от повишаване на уреята, причинено от тетрациклин. Това взаимодействие може би не се отнася до доксициклин.
- *Литий* –повишаване на серумния литий (редовно наблюдение);
- *Алкохол* – засилва спадането на кръвното налягане и ефекта на алкохола;
- *Дигиталисови гликозиди* – ефектите и нежеланите реакции на дигиталисовите гликозиди могат да се потенцират от присъствието на калиев и/или магнезиев дефицит;
- *Орални антидиабетични средства (сулфонил урея/бигваниди), инсулин* – намаляване ефекта им от хидрохлоротиазид и потенциране на хипогликемичния ефект от беназеприл;
- *Диуретици (фуросемид), глюкокортикоиди, АСТН, карбенолоксон, амфотерицин В, пеницилин G, злоупотреба със салицилати или лаксативи* – повишена загуба на калий и/или магнезий от хидрохлортиазид;
- *алопуринол, цитостатици, имуносупресори, системни кортикостероиди, прокаинамид* – редукция на броя на левкоцитите в кръвта, левкопения;
- *цитостатици (циклофосфамид, флуороурацил, метотрексат)* – повишена токсичност върху костния мозък (гранулоцитопения) от хидрохлоротиазид;
- *Хипнотици, наркотици, анестетици* – спадане на кръвното налягане в по-голяма степен (анестезиолозите трябва да бъдат информирани, че пациентът се лекува с Benazepril HCT);
- *Холестирамин или холестипол* – намалена резорбция на хидрохлоротиазид;
- *Кураре-подобни мускулни релаксанти* – потенциране и удължаване на ефекта на мускулните релаксанти от хидрохлоротиазид (анестезиолозите трябва да бъдат информирани, че пациентът се лекува с Benazepril HCT);
- *Метилдопа* – изолирани случаи на хемолиза от образуването на антитела срещу активната съставка хидрохрлоротиазид;
- *Алопуринол и амантадин* – повишен риск от реакции на свръхчувствителност или нежелани реакции;
- *Средства, понижаващи нивото на пикочната киселина* – атенюиран ефект на хидрохлоротиазид;
- *Диазоксид* – повишен хипергликемичен ефект;
- *Витамин D, калциеви соли* – повишен серумен калций;
- *Циклоспорин* – повишен риск от хиперурикемия;
- *Антихоринергични средства (атропин, випериден)* – повишена бионаличност на хидрохлоротиазид.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма опит в прилагането на Benazepril HCT при бременни жени.

Продуктът не трябва да се прилага по време на първия триместър на бременността. Когато бременността е планирана или доказана, трябва да се премине към лечение с друг алтернативен продукт колкото е възможно по-скоро. Не са провеждани контролирани проучвания върху хора, но ограничен брой случаи с токсична експозиция по време на първия триместър не показват малформации.

Benazepril HCT не се прилага по време на втория и третия триместър на бременността.

Известно е, че продължително приемане на АСЕ-инхибитори в тези периоди води до фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне в осификацията на черепа).

Хидрохлоротиазид може да намали плазмения обем и утеро-плацентарния кръвоток. Това може да се свърже с развитие на неонатална тромбоцитопения, реактивна хипогликемия и хипокалиемия.

Ако Benazepril HCT трябва да се приложи от втория триместър на бременността, трябва да се проведе ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа нва плода. Новородените трябва да се наблюдават за хипертония, олигурия и хиперкалиемия/хипокалиемия.

Кърмене

Benazepril, както и неговите метаболити и хидрохлоротиазид се екскретират в майчиното мляко. Поради потенциал за сериозни нежелани реакции при кърмачета Benazepril HCT е противопоказан в периода на кърмене. Ако лечението се налага, кърменето трябва да се преустанови.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението с този продукт изисква редовен медицински контрол. Като резултат от индивидуалните различия в реакциите, които могат да настъпят, рефлексите могат да бъдат забавени, което за наруши способността за шофиране и работа с машини. Това се отнася в значителна степен за началото на лечението, при повишаване на дозата или смяна на лекарството, както и при прием на лакохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са представени по критерий честота:

Много чести	≥10%
Чести	≥1% – <10%

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нечести	≥0,1 – <1%
Редки	≥0,01 – <0,1%
Много чести	≤0,01% (включително изолирани съобщения)

Следните нежелани реакции са наблюдавани при лечение с Benazepril HCT или други ACE-инхибитори или хидрохлоротиазид:

Сърдечни нарушения

- *Често*, особено в началото на лечението с Benazepril HCT и при пациенти с дефицит на сол и/или течности (повръщане, диария, предхождащо лечение с диуретик), тежка хипертония и при повишаване на дозата на продукта - ексцесивно спадане на кръвното налягане (хипотония, ортостаза) със симптоми като замайване, чувство на слабост, визуални нарушения и в
- *Често* при лечение с хидрохлоротиазид - ЕКГ-промени и сърдечна аритмия поради хипокалиемия;
- *Нечесто* - загуба на съзнание (синкоп);
- *Индивидуални случаи* за ACE-инхибитори - във връзка със спадането на кръвното налягане- тахикардия, палпитации, сърдечна аритмия, ангина пекторис, миокарден инфакт, мозъчно-съдови инциденти.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

- *Често* – отключване или екзацербация на бъбречна дисфункция, в изолирани случаи – остра бъбречна недостатъчност;
- *Нечесто* - протеинурия, понякога с едновременно влошаване на бъбречната функция;
- *Изолирани случаи* - по време на лечение с хидрохлоротиазид небактериален интерстициален нефрит с последваща остра бъбречна недостатъчност.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- *Често* - суха кашлица и бронхит;
- *Нечесто* – задух, синуит, ринит;
- *Изолирани случаи* – бронхоспазъм, глосит и сухота в устата.
- *Изолирани случаи* - белодробен оток или внезапни симптоми на шок, вероятно алергична реакция към хидрохлоротиазид;
- *Изолирани случаи* - ангионевротичен едем от ACE-инхибитори, засягащ ларинкса, гърлото и/или езика.

Стомашно-чревни нарушения

- *Често* – гадене, епигастрални симптоми, храносмилателни нарушения;
- *Нечесто* - повръщане, диария, запек, загуба на апетит, панкреатит и особено при съществуваща холелитиаза – остър холецистит;
- *Нечесто* – по време на лечение с ACE-инхибитори е наблюдаван синдром, започващ с холестатична жълтеница и прогресиращ до чернодробна некроза (понякога с фатален изход);
- *Изолирани случаи* – чернодробна дисфункция, хепатит и (суб)илеус.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- *Често* – кожни алергични реакции като обрив, пруритус, зачервяване;
- *Нечесто* – уртикария, пемфигус, синдром на Stevens-Johnson, кожен lupus erythematosus,
- *Изолирани случаи* - токсична епидермална некролиза (от хидрохлоротиазид) или ангионевротичен едем с въвличане на устните, лицето и/или крайниците. Честотата на ангионевротичния едем е по-висока при чернокожи пациенти от африканско потекло, отколкото при бели.
- *Изолирани случаи* – сериозни кожни реакции като erythema multiforme.

Кожните нарушения могат да бъдат съпроводени с висока температура, миалгия, артралгия/артрит, васкулит, еозинофилия, левкоцитоза и/или елевация на титрите на антинуклеарни антитела.

- *Изолирани случаи* – анафилактоидни реакции, псориазиформени кожни промени, фоточувствителност, диафореза, алопеция, онихолиза и обостряне на синдрома на Raynaud от АСЕ-инхибитора.

Нарушения на кръвта и лимфната система

- *Често* – спадане на хемоглобина, хематокрита и броя на левкоцитите и тромбоцитите;
- *Нечесто* – тромбози, емболии от концентрация на кръвта от хидрохлоротиазида, особено при пациенти в напреднала възраст с предходни венозни нарушения.
- *Нечесто* – анемия (вкл. апластична), тромбоцитопения, левкопения, неутропения, еозинофилия;
- *Изолирани случаи* – агранулоцитоза и панцитопения, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, колагенози или прием на allopurinol, procainamide или определени лекарства, които потискат имунния отговор;
- *Изолирани случаи* – хемолитична анемия, свързана с дефицит на глюкозо-6фосфат-дехидрогеназа.

Нарушения на очите

- *Нечесто* – намаляване на слъзната течност от хидрохлоротиазида.

Нарушения на нервната система

- *Често* – главоболие, уморяемост, сънливост, слабост, апатия;
- *Нечесто* – депресия, безсъние, нервност, импотентност, парестезии, нарушения на равновесието, обърканост, промени в настроението, състояния на тревожност, тинитус, неясно виждане, промени във вкуса и преходна загуба на вкуса.

Нарушения на мускуло-склетната система и съединителната тъкан

- *Често* – мускулни спазми, слабост на скелетната мускулатура, миалгия и като резултат от хипокалиемията – пареза.

Изследвания

- *Понякога* – хипокалиемия, хипохлоремия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, глюкозурия, метаболитна алкалоза, повишени кръвна захар, холестерол, триглицериди, пикочна киселина, серумна амилаза, протеинурия;
- *Често* – повишени серумни концентрации на урея, креатинин, калий и ниски концентрации на натрий, особено при пациенти с бъбречна дисфункция, повишен

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

серумен калий се наблюдава при пациенти с диабет.
- *Изолирани случаи* – повишен билирубин и чернодробни ензими.

Забележка
Изброените горе лабораторни показатели трябва да се наблюдават преди и по време на лечението с Benazepril HCT. В началото на лечението, при пациенти с риск (пациенти с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, колагенози, пациенти в напреднала възраст), лечение с имуносупресори, цитостатици, алопуринол, прокаинамид, дигиталисови гликозиди, глюкокортикоиди и лаксативи, мониторирането на серумните електролити, креатинина, кръвната захар и кръвната картина трябва да се извършва през кратък период от време.
Ако се развие жълтеница или значимо увеличение на чернодробните ензими, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се преустанови и пациентите да се проследят.
Ако се подозират сериозни кожни реакции, пациентът трябва да се свърже с лекуващия си лекар незабавно и, ако е необходимо, лечението с Benazepril HCT да се прекъсне. Ако се наблюдават симптоми като повишена температура, увеличаване на лимфните възли или възпалено гърло по време на лечението, трябва да се изследва незабавно белия кръвен ред.

4.9. Предозиране
Симптоми
В зависимост от степента на предозиране могат да се наблюдават следните симптоми: постоянна диуреза, електролитен дисбаланс, тежка хипотония, замъглено съзнание (до кома), конвулсии, пареза, сърдечна аритмия, брадикардия, циркулаторен шок, бъбречна недостатъчност, паралитичен илеус.

Лечение
a) Ако живото-застрашаващият ангиоедем включва езика, глотиса и/или фаринкса се препоръчват спешни мерки като незабавно подкожно инжектиране на 0,3–0,5 mg адреналин или бавно интравенозно инжектиране на 0,1 mg адреналин (да се следят инструкциите за разреждане), мониториране на ЕКГ и кръвното налягане, последвани от системно прилагане на глюкокортикоиди.
Освен това се препоръчва интравенозно прилагане на антихистамини и H_2-рецепторни антагонисти. Като допълнение към адреналина трябва да се обсъди прилагането на С1-инактиватор, ако съществува дефицит на С1-инактиватор.
b) В случаи на предозиране или отравяне, терапевтичните мерки зависят от естеството и времето на прием, както и от тежестта на симптомите. Като допълнение към общите мерки, целящи елиминирането на benazepril hydrochloride и hydrochlorothiazide (стомашен лаваж, прием на абсорбенти и натриев сулфат до 30 минути след приема на Benazepril HCT), трябва да се следят виталните показатели и те да се коригират в отделение за интензивни грижи.
Hydrochlorothiazide и benazepril hydrochloride не подлежат на диализа. В случай на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

хипотония, трябва да се започне първо заместването на солта и обема на течностите и ако това не доведе до резултат, да се приложат интравенозно катехоламини. Може да се обсъди лечение с ангиотензин II.

c) При резистентна на лечението брадикардия трябва да се приложи пейсмейкър. Под постоянно наблюдение трябва да бъдат водата, електролитите и киселинния баланс, както и кръвната захар и субстанциите, отделени от бъбреците. В случай на хипокалиемия, ако е необходимо, трябва да се проведе заместителна терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АСЕ-инхибитор и диуретик

АТС код: С09ВА07

Механизъм на действие

Benazepril hydrochloride:

Benazepril hydrochloride се хидролизира в черния дроб до беназеприлат, който е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ) е пептидил-дипептидаза, която е отговорна за превръщането на angiotensin I до вазоконстрикторната субстанция angiotensin II.

Потискането на АСЕ води до намаляване образуването на вазоконстриктора angiotensin II в тъканите и плазмата. Като резултат настъпва редукция на секрецията на алдостерон и оттам повишаване на концентрацията на калий в серума. Отстраняването на обратната връзка на angiotensin върху рениновата секреция води до повишаване на плазмената активност на ренина.

Тъй като АСЕ метаболизира също и брадикинина, вазопресорен пептид, потискането на АСЕ води до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининова система (оттам и активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да участва в антихипертензиявния ефект на АСЕ-инхибиторите и да е отговорен за определени нежелани реакции.

Hydrochlorothiazide:

Hydrochlorothiazide е бензотиадиазин. Тиазидите действат директно върху бъбреците чрез повишаване на екскрецията на натриев хлорид и на свързаната с това вода.

Основното им клинично-значимо място на действие са началните дистални тубули. Там те инхибират електронеутралния ко-транспорт на NaCl в клетъчната мембрана. Повишава се екскрецията на калий и магнезий, а тази на калция се понижава. Hydrochlorothiazide води до слаба екскреция на бикарбонат, а екскрецията на хлорид е по-изразена от тази на натрий.

По време на лечение с hydrochlorothiazide може да се развие метаболитна ацидоза. Hydrochlorothiazide се екскретира активно в проксималните тубули. Диуретичният ефект остава непроменен при метаболитна ацидоза или метаболитна алкалоза.

Като възможен механизъм на антихипертензивно действие на hydrochlorothiazide се дискутират промени в натриевия баланс, намаляване на екстрацелуларната течност и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

плазмения обем, промени в резистентността на бъбречните съдове и потиснат отговор към noradrenaline и angiotensin II.

Фармакодинамични ефекти
Benazepril HCT има антихипертензивен и диуретичен ефект. Benazepril hydrochloride и hydrochlorothiazide се прилагат в комбинация за лечение на хипертония. Антихипертензивният ефект на двете съставки е адитивен, benazepril hydrochloride редуцира загубата на калий, свързана с hydrochlorothiazide.

5.2. Фармакокинетични свойства
Benazepril hydrochloride:
При пациенти с хипертония, benazepril hydrochloride води до спадане на кръвното налягане в легнало и изправено положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота. В изследвания на хемодинамиката, benazepril hydrochloride причинява значимо намаляване на периферно-съдовата резостентност. Като правило, не настъпват клинично-значими промени в бъбречния плазмен кръвоток или в степента на гломерулната филтрация.
При повечето пациенти, антихипертензивният ефект настъпва около 1 час след перорален прием benazepril hydrochloride и достига максимума си след 2–4 часа.
Максималният антихипертензивен ефект на доза benazepril hydrochloride се доказва обикновено след 3–4 седмици.
Антихипертензивният ефект се поддържа с продължително лечение при прилагане на препоръчваната дневна доза. Прекъсването на приема на benazepril hydrochloride не води до ексцесивно и бързо повишаване на кръвното налягане (rebound хипертония).

Hydrochlorothiazide:
Електролитната и водна екскреция, индуцирана от hydrochlorothiazide започва след 2 часа, достига максимума си след 3–6 часа и продължава 6–12 часа.
Антихипертензивният ефект не настъпва преди 3–4 дни и продължава до 1 седмица след края на лечението.

Benazepril hydrochloride:
Benazepril hydrochloride се резорбира бързо след перорален прием и пиковите концентрации на непроменен benazepril hydrochloride се достигат след 30 минути. Резорбираната част – измерима чрез откриване на benazepril hydrochloride и метаболитите му в урината – съставлява най-малко 37% от приетата доза. Приемането на храна забавя резорбцията на benazepril hydrochloride, но няма влияние върху резорбираното количество. Benazepril hydrochloride може да бъде приеман по време или независимо от храна. След това започва бърза активация за формиране на фармакологично активния метаболит benazeprilat, който достига пикова плазмена концентрация след 1.5 h. AUC на benazeprilat е 10 пъти по-висока, отколкото на benazepril hydrochloride. След прием на единична перорална доза benazepril

hydrochloride, кинетиката се характеризира с бързо елиминиране на непроменената субстанция (завършва след 4 часа) и бифазно елиминиране на метаболита benazeprilat. Крайната елиминационна фаза на benazeprilat след 24 часа може би повлиява силното свързване на субстанцията към ангиотензин-конвертиращия ензим. Кинетиката не се променя след прием на множествени дози (5–20 mg дневно). При продължително лечение с еднократен дневен прием не се наблюдава натрупване. Ефективният полуживот на benazeprilat, който е основен за достигане на равновесни концентрации на активната субстанция в плазмата, е 10–11 часа. Равновесни концентрации се достигат след 2–3 дни. След перорален прием на доза benazepril hydrochloride, в урината се откриват само следи от непроменен benazepril hydrochlorid, докато около 20% от дозата се екскретира като benazeprilat. Двата други метаболита са ацетилирани глюкуронидни деривати на benazepril hydrochloride и benazeprilat. При дози от 5–20 mg, AUC и пиковите плазмени концентрации на benazepril hydrochloride и benazeprilat са пропорционални на нивата на приетата доза. Изследвания показват, че при дози между 2 и 80 mg настъпват малки, но статистически значими отклонения на тази пропорционалност. Това може да е резултат от насищащото свързване на benazeprilat към ангиотензин конвертиращия ензим.
Свързването с плазмените протеини на benazepril hydrochloride и benazeprilat е около 95%. При хипертоници равновесните концентрации benazeprilat корелират с нивото на дневната доза. При по-възрастни пациенти и при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция (креатининов клиренс≥30 ml/min), кинетиката на benazepril hydrochloride и benazeprilat се повлиява много слабо. Промяна са дозата при такива пациенти не е необходима.. Кинетиката на benazeprilat се повлиява при тежко увреждане на бъбречната функиця (креатининов клиренс< 30 ml/mm); това води до по-бавно елиминиране и относително значимо натрупване, изискващо редукция на дозата. Дори при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, benazepril hydrochloride и benazeprilat се елиминират от плазмата в параметри, подобни на тези при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция.
Benazeprilat не се диализира в значими количества. Бионаличността на benazepril hydrochloride не се повлиява от следните лекарства: hydrochlorothiazide, furosemide, chlorthalidone, digoxin, propranolol, atenolol, nifedipine, naproxen и cimetidine. Също така, едновременно приемане на benazepril hydrochloride не повлиява бионаличността на тези медикаменти (кинетиката на cimetidine не е изследвана).

Hydrochlorothiazide:
Hydrochlorothiazide се резорбира в 60–75% след перорален прием.
Пиковите плазмени концентрации на hydrochlorothiazide са около 70 ng/ml и се достигат 1.5–4 часа след перорален прием на 12,5mg hydrochlorothiazide, 142 ng/ml 2–5 часа след перорален прием на 25 mg hydrochlorothiazide и 260 ng/ml 2–4 часа след перорален прием на 50 mg hydrochlorothiazide. Hydrochlorothiazide се свързва в около 65% с плазмените протеини; относителният обем на разпределение е до 0.5 l/kg.
Hydrochlorothiazide се екскретира през бъбреците почти напълно непроменен (повече

от 95%); след единична перорална доза, 50–70 % от дозата се екскретира за 24 часа, а след 60 минути се откриват забележими количества в урината.
Времето на полуживот е 6–8 часа.
При бъбречна недостатъчност екскрецията намалява и полуживотът се удължава. Бъбречният клиренс не показва тясна корелация с креатининовия клиренс.
При чернодробна цироза няма значими промени в кинетиката на hydrochlorothiazide.

Бионаличност
Абсолютната бионаличност на benazeprilat след перорален прием на benazepril hydrochloride е коло 28%.
Бионаличността на hydrochlorothiazide съставлява около 60% след перорален прием.
Бионаличността на benazeprilat и hydrochlorothiazide не се повлиява от едновременно приемане на benazepril hydrochloride и hydrochlorothiazide.

5.3. Предклинични данни за безопасност
Предклиничните данни, базирани на изследвания върху фармакологията, хронична токсичност, генотоксичност и карциногенен потенциал, не показват специфични заплахи при хора. Не са провеждани изследвания на репродуктивна токсичност с комбинацията benazepril и hydrochlorothiazide. Изследвания при животни, проведени с всяка от съставките, показват ембритоксичност (benazepril), но не тератогенна токсичност при три животински вида (benazepril, hydrochlorothiazide). Други АСЕ-инхибитори са показали, че индуцират нежелани реакции върху късното развитие на плода, водещи до смърт и конгенитални ефекти, особено засягащи черепа. Докладвани са фетотоксичност, вътрематочно забавяне нарастването на плода и отворен ductus arteriosus. Тези аномалии се счита, че отчасти се дължат на директното действие на АСЕ-инхибиторите върху феталната ренин-ангиотензинова система и отчасти на исхемия от хипотония на майката, намаляване на фетално-плацентарното кръвоснабдяване и намален приток на кислород към плода.
При изследвания при животни hydrochlorothiazide преминава в плацентата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ
6.1. Списък на помощните вещества
Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано нишесте
Кроскармелоза натрий
Рициново масло, хидрогенирано
Таблетна обвивка
Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 8000
Талк
Червен железен оксид (Е172)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6.2. Несъвместимости
Неприложимо

6.3. Срок на годност
3 години

6.4. Специални условия за съхранение
При температура под 25°C.
Да се пази от влага.

6.5. Данни за опаковката
По 10, 20, 30 обвити таблетки в блистер от Al/Al фолио,

6.6. Специфични предпазни мерки при изхвърляне и работа
Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjördur
Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Септември 2009

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *