Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Benazepril - 1 A Pharma 5 mg Filmtabletten
Benazepril - 1 A Pharma 10 mg Filmtabletten
Benazepril - 1 A Pharma 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Benazepril - 1 A Pharma 5 mg
Jede Filmtablette enthält 5 mg Benazeprilhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 53,26 mg Lactose (als Monohydrat).

Benazepril - 1 A Pharma 10 mg
Jede Filmtablette enthält 10 mg Benazeprilhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 106,15 mg Lactose (als Monohydrat).

Benazepril - 1 A Pharma 20 mg
Jede Filmtablette enthält 20 mg Benazeprilhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 212,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Benazepril - 1 A Pharma 5 mg
Hellgelbe, runde, konvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Benazepril - 1 A Pharma 10 mg
Gelbe, runde, konvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Benazepril - 1 A Pharma 20 mg
Weiße bis fast weiße, runde, konvexe Filmtablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Adjuvante Therapie der kongestiven Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse II-IV).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Hypertonie
Bei Patienten, die keine Thiazid-Diuretika erhalten, beträgt die empfohlene Initialdosis 10 mg 1-mal täglich. Die Dosis kann auf 20 mg täglich erhöht werden. Die Dosis sollte üblicherweise in Abständen von 1-2 Wochen je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Bei manchen Patienten kann die antihypertensive Wirkung gegen Ende des Dosierungsintervalls abnehmen. Die tägliche Gesamtdosis sollte dann auf 2 gleiche Gaben aufgeteilt werden. Die empfohlene tägliche Maximaldosis von Benazepril bei hypertensiven Patienten beträgt 40 mg als Einzeldosis oder verteilt auf 2 Dosen.

Wenn Benazepril allein keine ausreichende Blutdrucksenkung bewirkt, kann ein anderes Antihypertensivum, z. B. ein thiazidartiges Diuretikum oder ein Kalziumantagonist (zu Beginn in niedriger Dosis) zusätzlich verabreicht werden. Wenn bei Patienten unter bestehender Diuretika-Therapie mit Benazepril begonnen wird, sollte ein vorsichtiges Dosierungsschema oder eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit schwerem Natrium- und/oder Volumenmangel. Dies kann eine vorübergehende Dosisreduktion oder Absetzen der diuretischen Therapie (z. B. 2-3 Tage) vor Beginn der Benazepril-Therapie oder die Reduktion der Initialdosis von Benazeprilhydrochlorid auf 5 mg (anstelle von 10 mg) beinhalten, um einen übermäßigen Blutdruckabfall zu vermeiden. Ein Volumen- und/oder Salzmangel sollte vor Beginn der Therapie mit Benazepril korrigiert werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die übliche Benazepril-Dosis wird bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 30 ml/min empfohlen.

Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min)
Die Initialdosis beträgt 5 mg. Die Dosierung kann bis auf 10 mg pro Tag gesteigert werden. Für eine stärkere Blutdrucksenkung sollte ein Nicht-Thiazid-Diuretikum oder ein anderes Antihypertensivum hinzugefügt werden.

Kongestive Herzinsuffizienz (CHF)
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg 1-mal täglich. Aufgrund des Risikos eines starken Blutdruckabfalls als Reaktion auf die 1. Dosis sollten Patienten, die zum 1. Mal Benazepril einnehmen, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis kann nach 2-4 Wochen auf 5 mg 1-mal täglich erhöht werden, wenn die Beschwerden der Herzinsuffizienz nicht ausreichend gelindert wurden, vorausgesetzt der Patient hat keine symptomatische Hypotonie oder andere nicht akzeptable Nebenwirkungen entwickelt. Abhängig vom klinischen Ansprechen, kann die Dosis weiter bis auf 10 mg und schließlich auf 20 mg 1-mal täglich in geeigneten Abständen erhöht werden.

Normalerweise ist eine 1-mal tägliche Dosierung wirksam. Manche Patienten sprechen auf eine 2-mal tägliche Dosierung besser an. In kontrollierten klinischen Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit schwererer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse IV) meistens eine geringere Dosis von Benazepril benötigen als Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA Klassen II und III).

Besondere Vorsicht bei der Dosierung und Überwachung wird empfohlen, wenn Benazepril einer vorbestehenden Diuretika-Therapie zugefügt wird, insbesondere bei Patienten mit schwerem Natrium- und/oder Volumenmangel. Abhängig vom klinischen Zustand kann eine Dosisreduktion oder vorübergehendes Unterbrechen der diuretischen Behandlung vor Beginn der Benazepril-Therapie in Erwägung gezogen werden. Volumen- und/oder Salzmangel sollte vor Beginn der Therapie mit Benazepril korrigiert werden.

Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min)
Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min kann die tägliche Dosis auf 10 mg erhöht werden, aber die verabreichte niedrige Anfangsdosis (2,5 mg 1-mal täglich) kann sich als optimal erweisen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die antihypertensiven Wirkungen von Benazepril wurden in einer doppelblinden Studie an Kindern im Alter von 7-16 Jahren untersucht. Die übliche Anfangsdosis betrug 0,2 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 10 mg/d). Die Dosierung wurde an die Blutdruckreaktion bis zu einer Höchstdosis von 0,6 mg/kg (oder einer maximalen Tagesdosis von 40 mg) angepasst (siehe Abschnitt 5.1). Die Pharmakokinetik von Benazepril wurde bei Kindern im Alter von 6-16 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Behandlung mit Benazepril wird bei Kindern im Alter von unter 7 Jahren (Körpergewicht < 25 kg) und bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 30 ml/min nicht empfohlen, da die verfügbaren Daten unzureichend sind, um eine Dosierungsempfehlung für diese Gruppen zu geben.

Kinder, die keine Tabletten schlucken können, oder für die die berechnete Dosis (mg/kg) nicht mit den verfügbaren Tablettenstärken übereinstimmt, sollten keine Benazepril-Tabletten erhalten. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern mit CHF wurde nicht bestätigt.

Es liegen keine Daten zur Langzeittherapie bei pädiatrischen Patienten vor (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Ältere Patienten

Die übliche Anfangsdosis bei Hypertonie beträgt 5 mg 1-mal täglich und kann bis auf 10 mg titriert werden.

Art der Anwendung
Benazepril - 1 A Pharma sollte jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden, vorzugsweise am Morgen mit einem Glas Wasser.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen anderen ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- anamnestisch bekanntes Angioödem (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs)
- beidseitige Nierenarterienstenose
- Zustand nach Nierentransplantation
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie
- primärer Hyperaldosteronismus
- Die gleichzeitige Anwendung von Benazepril - 1 A Pharma mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Benazepril - 1 A Pharma darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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).

Anaphylaktoide und damit zusammenhängende Reaktionen
Vermutlich, da Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer den Metabolismus von Eicosanoiden und Polypeptiden einschließlich des endogenen Bradykinins beeinflussen, können Patienten, die ACE-Hemmer (einschließlich Benazepril) erhalten, verschiedene Nebenwirkungen, darunter einige schwerwiegende, erfahren.

Überempfindlichkeit/Angioödem
Angioödeme mit Beteiligung von Gesicht, Lippen, Zunge, Glottis und Kehlkopf wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Benazepril berichtet. In solchen Fällen ist Benazepril sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung und Überwachung bis zur vollständigen und anhaltenden Rückbildung der Anzeichen und Symptome zu gewährleisten. In jenen Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt ist, bessert sich der Zustand normalerweise entweder ohne Behandlung oder durch Antihistaminika. Angioödeme mit Kehlkopfödem können letal verlaufen. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten, z. B. subkutane Adrenalin-Injektion 1:1.000 (0,3-0,5 ml) und/oder es sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelösten Angioödem können besonders gefährdet sein, ein Angioödem zu entwickeln, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe Abschnitt 4.3). Andere Überempfindlichkeitsreaktionen wurden berichtet.

Im Vergleich mit Patienten nicht schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödemen unter ACE-Hemmern berichtet.

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 1 A Pharma begonnen werden. Eine Behandlung mit Benazeparil - 1 A Pharma 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 Desensibilisierung
Die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen auf Insektengift und andere Allergene sind unter ACE-Hemmung erhöht. Bei 2 Patienten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Bei denselben Patienten konnten diese Reaktionen vermieden werden, indem die ACE-Hemmer zeitweise abgesetzt wurden, traten aber bei versehentlicher erneuter Anwendung des Arzneimittels wieder auf. Ein vorübergehendes Absetzen von Benazepril sollte vor einer Desensibilisierungstherapie in Betracht gezogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während Kontakt mit Membranen
Bei Patienten, die mit High-Flux-Membranen dialysiert wurden, während sie einen ACE-Hemmer erhielten, wurden anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Es wurden auch anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten berichtet, die sich einer Low-Density-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat-Absorption unterzogen.

Symptomatische Hypotonie
Wie bei anderen ACE-Hemmern wurde in seltenen Fällen eine symptomatische Hypotonie beobachtet, vor allem bei Patienten mit Volumen- oder Salzmangel als Folge einer dauerhaften diuretischen Therapie, salzarmer Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen. Volumen- und/oder Salzmangel sollte vor Beginn der Therapie mit Benazepril ausgeglichen werden. Tritt eine Hypotonie auf, sollte der Patient in liegende Position gebracht werden und bei Bedarf isotonische Kochsalzlösung i.v. erhalten. Die Behandlung mit Benazepril kann fortgeführt werden, sobald sich Blutdruck und -volumen wieder normalisiert haben.

Bei Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz kann eine ACE-Hemmer-Therapie zu übermäßigem Blutdruckabfall führen, was mit Oligurie und/oder fortschreitender Azotämie und (selten) mit akutem Nierenversagen einhergehen kann. Bei solchen Patienten sollte die Therapie unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden; sie sollten in den ersten 2 Wochen der Behandlung und bei jeder Dosiserhöhung von Benazepril oder des Diuretikums sorgfältig überwacht werden.

Agranulozytose/Neutropenie
Ein anderer ACE-Hemmer, Captopril, führte zu Agranulozytose und Knochenmarkdepression; solche Effekte treten häufiger bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf, insbesondere wenn sie auch eine Kollagengefäßkrankheit wie systemischen Lupus erythematodes oder Sklerodermie haben. Aus klinischen Studien zu Benazepril gibt es nicht genügend Daten, die zeigen, ob es eine ähnliche Inzidenz für das Auftreten von Agranulozytose aufweist oder nicht. Bei Patienten mit Kollagengefäßkrankheit, besonders wenn die Krankheit mit einer Niereninsuffizienz verbunden ist, sollte eine Überwachung der Anzahl der weißen Blutzellen in Betracht gezogen werden.

Hepatitis und Leberversagen
Bei Patienten unter ACE-Hemmern wurde selten über cholestatische Hepatitis und über Einzelfälle von akutem Leberversagen, einige von diesen letal, berichtet. Der Mechanismus ist nicht bekannt. Patienten, die ACE-Hemmer erhalten und einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, sollten den ACE-Hemmer absetzen und medizinisch überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Veränderungen der Nierenfunktion können bei anfälligen Patienten auftreten. Bei Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen kann, kann eine Behandlung mit ACE-Hemmern mit Oligurie und/oder fortschreitender Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen einhergehen. In einer kleinen Studie mit hypertensiven Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose wurde die Benazepril-Therapie mit Anstiegen des Blutharnstoff-Stickstoffs und des Serumkreatinins in Verbindung gebracht. Diese Anstiege waren nach Absetzen der Benazepril- oder Diuretika-Therapie oder beider Therapien reversibel. Wenn diese Patienten mit ACE-Hemmern behandelt werden, sollte die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Therapie kontrolliert werden. Einige hypertensive Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Nierengefäßkrankheit haben erhöhte Blutharnstoff-Stickstoff- und Serumkreatinin-Werte (meist leicht und vorübergehend) entwickelt, insbesondere wenn Benazepril zusammen mit einem Diuretikum verabreicht wurde.

Dies tritt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz auf. Eine Dosisreduktion von Benazepril und/oder Absetzen des Diuretikums kann in Betracht gezogen werden. Die Bewertung des hypertensiven Patienten sollte immer die Beurteilung der Nierenfunktion einschließen (siehe Abschnitt 4.2).

Husten
Persistierender nichtproduktiver Husten wurde unter ACE-Hemmern berichtet, wahrscheinlich aufgrund des blockierten Abbaus des endogenen Bradykinins. Dieser Husten verschwindet immer nach Beendigung der Therapie. ACE-Hemmer-induzierter Husten ist in der Differentialdiagnose von Husten zu berücksichtigen.

Operationen/Anästhesie
Vor einer Operation sollte der Anästhesist über die ACE-Hemmer-Therapie des Patienten informiert werden. Während einer Anästhesie mit blutdrucksenkenden Substanzen können ACE-Hemmer die Bildung von Angiotensin II als Folge auf die kompensatorische Renin-Freisetzung blockieren. Ein so auftretender Blutdruckabfall sollte durch Volumenexpansion korrigiert werden.

Serumkalium/Hyperkaliämie
Während der Behandlung mit ACE-Hemmern wurden selten erhöhte Serumkalium-Spiegel beobachtet. In klinischen Hypertonie-Studien wurden keine Therapieabbrüche von Benazepril aufgrund von Hyperkaliämie berichtet.
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, bei Patienten mit Diabetes mellitus und 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 (siehe Abschnitt 4.5).
In einer Studie, die Patienten mit progressiver chronischer Nierenerkrankung einschloss, brachen einige Patienten die Behandlung wegen Hyperkaliämie ab. Bei Patienten mit progressiver chronischer Nierenerkrankung sollte das Serumkalium überwacht werden.
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).

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

Diabetiker
Bei mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelten Diabetikern sollte der Blutzuckerhaushalt während des 1. Monats einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Lactose
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika

Patienten unter Diuretika-Therapie oder mit Flüssigkeitsmangel können bei Beginn der Therapie mit einem ACE-Hemmer gelegentlich einen übermäßigen Blutdruckabfall entwickeln. Die Möglichkeit von hypotensiven Wirkungen bei solchen Patienten kann durch Unterbrechung der Diuretika-Therapie 2-3 Tage vor Therapiebeginn mit Benazepril minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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.

Sympathomimetika
Abschwächung der antihypertensiven Wirkung.

Allopurinol, Procainamid, zytostatische Therapie, Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide und andere das Blutbild verändernde Arzneimittel
Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen, insbesondere Leukozytose, Leukopenie.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich als Entzündungshemmer verwendete Acetylsalicylsäure
Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika verabreicht werden, kann eine Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann zu einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, sowie zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels im Serum, insbesondere bei Patienten mit bereits vorbestehender schlechter Nierenfunktion. Bei der Anwendung der Kombination ist Vorsicht geboten, insbesondere bei älteren Patienten. Patienten sollten ausreichend hydriert sein und die Überwachung der Nierenfunktion nach der Einleitung der Begleittherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen ist in Erwägung zu ziehen.

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.

Lithium
Bei Patienten, die während einer Lithium-Therapie ACE-Hemmer (einschließlich Benazepril) erhielten, wurden erhöhte Serumlithium-Spiegel und Anzeichen einer Lithium-Toxizität berichtet. Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht gemeinsam verabreicht werden und häufige Kontrollen der Serumlithium-Spiegel werden empfohlen. Wird außerdem ein Diuretikum angewendet, kann das Risiko für eine Lithium-Toxizität erhöht sein.

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 Abschnitte 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).

Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren
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).

Andere blutdrucksenkende Mittel
Benazepril kann die blutdrucksenkende Wirkung anderer antihypertensiver Mittel verstärken. Die Dosierungen müssen entsprechend angepasst werden.

Antidiabetika
Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) kann die blutzuckersenkende Wirkung verstärken und zu einer Hypoglykämie führen. Dies tritt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit während der ersten Wochen der gleichzeitigen Behandlung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf. Solche Patienten sollten daher über die Möglichkeit hypoglykämischer Reaktionen aufgeklärt und entsprechend überwacht werden.

Erythropoietin
Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern (einschließlich Benazepril) kann das Ansprechen des Patienten auf Erythropoietin abnehmen.

Gold
Bei Patienten, die gleichzeitig mit Goldinjektionslösungen (Natriumaurothiomalat) und ACE-Hemmern behandelt wurden, wurden selten nitritoide Reaktionen (Symptome wie Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) berichtet.

Probenecid
Eine Vorbehandlung mit Probenecid kann das pharmakodynamische Ansprechen der ACE-Hemmer erhöhen. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Die Pharmakokinetik von Benazeprilhydrochlorid wird durch folgende Arzneimittel nicht beeinträchtigt: Hydrochlorothiazid, Furosemid, Chlortalidon, Digoxin, Propranolol, Atenolol, Nifedipin, Amlodipin, Naproxen, Acetylsalicylsäure, Cimetidin. Gleichermaßen beeinflusst die Gabe von Benazeprilhydrochlorid die Pharmakokinetik dieser Arzneimittel nicht wesentlich (die Kinetik von Cimetidin wurde nicht untersucht).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
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).

Stillzeit
Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Benazepril - 1 A Pharma in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Benazepril - 1 A Pharma 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 Benazepril - 1 A Pharma bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

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

Wie bei anderen Antihypertensiva auch ist es ratsam, beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen, Vorsicht walten zu lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Benazepril erwies sich als gut verträglich. Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Benazepril und anderen ACE-Hemmern stehen, werden unten aufgelistet.

Das Nebenwirkungsprofil für pädiatrische Patienten scheint ähnlich dem für Erwachsene zu sein. Es gibt keine Daten zur Langzeitanwendung und den Wirkungen auf Wachstum, Pubertät und der allgemeinen Entwicklung bei pädiatrischen Patienten.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind nach Häufigkeiten sortiert, die häufigsten zuerst. Folgende Häufigkeiten wurden verwendet:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000) einschließlich Einzelfälle
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad sortiert.

Tabelle 1: Nebenwirkungen mit Benazepril aus mehreren Quellen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Abfall von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten
Gelegentlich	Anämie, aplastische Anämie, Leukopenie
Sehr selten	hämolytische Anämie, Thrombozytopenie (siehe auch Abschnitt 4.4 „Agranulozytose/Neutropenie“)
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Angioödem, Lippenödem, Gesichtsödem (siehe Abschnitt 4.4 „Anaphylaktoide und damit zusammenhängende Reaktionen“)
Endokrine Erkrankungen	
Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH)
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten	Schlaflosigkeit, Nervosität und Parästhesien
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Gelegentlich	Stimmungsschwankungen, geistige Verwirrtheit
Selten	Schläfrigkeit
Sehr selten	Geschmacksveränderungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Sehr selten	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Häufig	Palpitationen, orthostatische Beschwerden, Synkope
Selten	orthostatische Hypotonie, Brustschmerzen, Angina pectoris, Arrhythmien
Sehr selten	Myokardinfarkt, Tachykardie, zerebrovaskuläres Ereignis
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Husten, Symptome einer Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis

Gelegentlich	Atemnot
Sehr selten	Bronchospasmus, Glossitis, Mundtrockenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Magen-Darm-Beschwerden
Gelegentlich	Appetitlosigkeit
Selten	Durchfall, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
Sehr selten	Pankreatitis, Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Hepatitis (überwiegend cholestatisch), cholestatischer Ikterus (siehe Abschnitt 4.4 „Hepatitis und Leberversagen“)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag, Pruritus, Photosensibilitätsreaktion
Selten	Pemphigus, Urtikaria
Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, Haarausfall, Psoriasis, Raynaud-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Selten	Arthralgie, Arthritis, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Pollakisurie
Gelegentlich	Proteinurie
Selten	erhöhter Blutharnstoff-Stickstoff, erhöhtes Serumkreatinin, Urämie
Sehr selten	Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit

Nebenwirkungen von Benazepril nach Markteinführung
Die folgenden Nebenwirkungen (Tabelle 2) wurden nach Markteinführung festgestellt. Da diese Reaktionen freiwillig von einer Population ungewisser Größe gemeldet werden, ist es nicht immer möglich, deren Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen

Tabelle 2: Nebenwirkungen mit Benazepril nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Agranulozytose, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Immunsystems Angioödem im Dünndarm, anaphylaktoide Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen Sehbeeinträchtigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Verschlimmerung einer Psoriasis

Laborwerte
Wie bei anderen ACE-Hemmern wurden bei < 0,1 % der Patienten mit essentieller Hypertonie, die mit Benazepril allein behandelt wurden, geringfügige Anstiege von Blutharnstoff-Stickstoff (BUN) und Serumkreatinin beobachtet, die nach Absetzen der Therapie reversibel waren. Die Anstiege treten bei Patienten, die zusätzlich Diuretika erhalten, oder bei Patienten mit Nierenarterienstenose mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf (siehe Abschnitt 4.4).

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

Symptome
Obwohl begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen bei der Anwendung von Benazepril vorliegen, ist das hauptsächlich zu erwartende Anzeichen starke Hypotonie, die mit Elektrolytstörungen und Nierenversagen einhergehen kann.

Therapie
Liegt die Einnahme erst kurze Zeit zurück, sollte Aktivkohle in Betracht gezogen werden. Eine Magenentleerung (z. B. Erbrechen, Magenspülung) kann in bestimmten Fällen in der frühen Phase nach Einnahme erwogen werden.

Die Patienten sollten hinsichtlich ihres Blutdrucks und klinischer Symptome engmaschig überwacht werden. Eine unterstützende Therapie sollte durchgeführt werden, um eine ausreichende Hydratisierung und Erhaltung des systemischen Blutdrucks sicherzustellen.

Im Fall eines ausgeprägten Blutdruckabfalls sollte physiologische Kochsalzlösung intravenös verabreicht werden; abhängig vom klinischen Zustand kann die Verabreichung von Vasopressoren (z. B. Katecholamine i.v.) erwogen werden.

Obwohl der aktive Metabolit Benazeprilat nur schwer dialysierbar ist, kann eine Dialyse bei überdosierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung erwogen werden, um die reguläre Ausscheidung zu unterstützen (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer
ATC-Code: C09AA07

Wirkmechanismus
Benazepril (Benazepril-HCl) ist ein Prodrug, das nach Hydrolyse zum aktiven Metaboliten Benazeprilat das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) hemmt und so die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II blockiert. Dadurch werden alle durch Angiotensin II vermittelten Wirkungen vermindert - z. B. Vasokonstriktion und Bildung von Aldosteron, das die Rückresorption von Natrium und Wasser in den Nierentubuli fördert - und das Herzzeitvolumen erhöht. Benazepril vermindert die durch Vasodilatation reflektorisch ausgelöste sympathische Herzfrequenzerhöhung (siehe Abschnitt „Klinische Studien“).

Klinische Studien

Hypertonie
Wie andere ACE-Hemmer hemmt auch Benazepril den Abbau des Vasodilatators Bradykinin durch die Kininase; diese Hemmung trägt vermutlich zur antihypertensiven Wirkung bei.

Benazepril führt bei allen Schweregraden der Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Sitzen, Liegen und Stehen. Bei den meisten Patienten tritt die antihypertensive Wirkung ungefähr 1 Stunde nach Einnahme einer Einzeldosis ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird nach 2-4 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält mindestens 24 Stunden nach Einnahme an. Bei kontinuierlicher Behandlung wird die maximale Blutdrucksenkung bei jeder Dosierung nach 1 Woche erreicht und bleibt bei Langzeittherapie erhalten. Die antihypertensiven Wirkungen bleiben unabhängig von Rasse, Alter oder der Ausgangsplasmareninaktivität erhalten. Die empfohlene tägliche Maximaldosis von Benazepril bei hypertensiven Patienten beträgt 40 mg, gegeben als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 2 Dosen. Eine Dosis von 80 mg führt zu einem verstärkten Ansprechen, die Erfahrungen mit dieser Dosierung sind jedoch begrenzt.

Die antihypertensiven Wirkungen von Benazepril unterscheiden sich nicht wesentlich bei Patienten, die natriumreiche und natriumarme Diäten erhalten.

Kurzfristiges Absetzen von Benazepril wurde nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg in Verbindung gebracht. In einer Studie mit gesunden Probanden führten Einzeldosen von Benazepril zu einer Steigerung des renalen Blutflusses und hatten keinen Effekt auf die glomeruläre Filtrationsrate.

Die antihypertensiven Wirkungen von Benazepril und thiazidartigen Diuretika sind synergistisch. Die gemeinsame Anwendung von Benazepril mit anderen Antihypertensiva, einschließlich Betablockern und Kalziumantagonisten, führt im Allgemeinen zu einer stärkeren Blutdrucksenkung.

In einer klinischen Studie mit 107 pädiatrischen Patienten im Alter von 7-16 Jahren mit einem entweder systolischen oder diastolischen Blutdruck über der 95er-Perzentile erhielten die Patienten 0,1 oder 0,2 mg/kg und wurden dann auf 0,3 oder 0,6 mg/kg mit einer maximalen Dosis von 40 mg 1-mal täglich auftitriert. Nach 4 Behandlungswochen wurden die 85 Patienten, deren Blutdruck durch die Therapie gesenkt wurde, entweder in eine Placebo- oder Benazepril-Gruppe randomisiert, wobei die Benazepril-Gruppe in 3 Dosisstärken unterteilt wurde (z. B. 5 oder 10 mg/Tag, 10 oder 20 mg/Tag, 20 oder 40 mg/Tag, abhängig vom Körpergewicht), und wurden für 2 zusätzliche Wochen nachbeobachtet. Am Ende der 2 Wochen stieg der Blutdruck (sowohl systolisch als auch diastolisch) bei den Kindern in der Placebo-Gruppe um 4-6 mmHg mehr als bei den Kindern in der Benazepril-Gruppe. In den 3 Dosisgruppen wurde keine dosisabhängige Wirkung 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).

Kongestive Herzinsuffizienz (CHF)
Bei Patienten, die mit Digitalis und einem Diuretikum vorbehandelt waren, bewirkte Benazepril eine Erhöhung des Herzminutenvolumens und der Belastungstoleranz sowie eine Senkung des Lungenkapillardrucks, des systemischen Gefäßwiderstands und des Blutdrucks. Die Herzfrequenz wurde geringfügig herabgesetzt. Die Behandlung von Patienten mit CHF mit Benazepril führte auch zu einer Verbesserung der Beschwerden wie Müdigkeit, pulmonale Nebengeräusche, Ödeme sowie des Beschwerdestadiums gemäß der Klassifizierung der New York Heart Association (NYHA). Klinische Prüfungen zeigten, dass bei 1-mal täglicher Dosierung die Verbesserung hämodynamischer Parameter 24 Stunden lang anhält.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Mindestens 37 % einer oralen Dosis von Benazepril-HCl wird resorbiert. Das Prodrug wird danach rasch in den pharmakologisch wirksamen Metaboliten Benazeprilat umgewandelt. Wird Benazepril-HCl auf nüchternen Magen eingenommen, werden maximale Plasmakonzentrationen von Benazepril nach 30 Minuten und von Benazeprilat nach 60-90 Minuten erreicht.

Nach oraler Verabreichung von Benazepril-HCl beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Benazeprilat etwa 28 % der Größe, die nach intravenöser Verabreichung des Metaboliten selbst erreicht wird.
Die Einnahme nach einer Mahlzeit verzögert die Resorption von Benazepril-HCl, ohne hingegen die resorbierte und in Benazeprilat umgewandelte Menge zu beeinflussen. Benazepril-HCl kann somit während oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

AUC und maximale Plasmakonzentrationen von Benazepril-HCl und Benazeprilat sind im Dosierungsbereich von 5-20 mg ungefähr proportional zur Dosis. Kleine, aber statistisch signifikante Abweichungen von der Dosisproportionalität wurden in einem auf 2-80 mg erweiterten Dosisbereich beobachtet. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Benazeprilat bis zur Sättigung an ACE gebunden wird.

Bei wiederholter Verabreichung von 5-20 mg 1-mal/Tag kommt es zu keiner Veränderung der Kinetik. Benazepril akkumuliert nicht. Benazeprilat akkumuliert nur in sehr geringem Umfang; die Steady-State-AUC liegt etwa 20 % über dem 24-Stunden-Wert, der nach der 1. Verabreichung erreicht wurde. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Benazeprilat beträgt 10-11 Stunden. Der Steady State wird nach 2-3 Tagen erreicht.

Verteilung
Benazepril und Benazeprilat werden im Humanserum zu etwa 95 % an Proteine (vor allem Albumin) gebunden. Die Proteinbindung wird vom Alter nicht beeinflusst. Im Steady State beträgt das Verteilungsvolumen von Benazeprilat etwa 9 l.

Biotransformation
Benazepril wird in großem Umfang metabolisiert. Als Hauptmetabolit entsteht Benazeprilat. Es wird angenommen, dass diese Umwandlung durch enzymatische Hydrolyse hauptsächlich in der Leber erfolgt. 2 weitere Metaboliten sind Acylglucuronsäure-Konjugate von Benazepril und Benazeprilat.

Elimination
Benazepril wird hauptsächlich durch metabolische Clearance ausgeschieden. Die Elimination von Benazeprilat erfolgt über die Nieren und die Galle; im Vordergrund der Ausscheidung steht bei normaler Nierenfunktion die renale Ausscheidung. Weniger wichtig ist die metabolische Clearance des systemisch verfügbaren Benazeprilats. Nach oraler Verabreichung von Benazepril werden weniger als 1 % in Form von Benazepril, aber etwa 20 % der Dosis als Benazeprilat im Harn ausgeschieden. Benazepril wird aus dem Plasma innerhalb von 4 Stunden vollständig eliminiert. Benazeprilat wird in 2 Phasen ausgeschieden; die initiale Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden, die terminale Halbwertszeit etwa 22 Stunden. Die terminale Eliminationsphase (nach 24 Stunden und mehr) lässt eine starke Bindung von Benazeprilat an ACE vermuten.

Spezielle Patientengruppen
<u>Kinder und Jugendliche</u>
Bei hypertonen Kindern (N = 45) im Alter von 6-16 Jahren, die mehrmals täglich Benazeprilhydrochlorid (0,1-0,5 mg/kg) erhielten, wurde die Clearance von Benazeprilat bestimmt. Bei Kindern von 6-12 Jahren betrug die Clearance 0,35 l/h/kg. Das ist mehr als 2-mal die Clearance von gesunden Erwachsenen, die eine Einzeldosis von 10 mg (0,13 l/h/kg) erhielten. Bei Jugendlichen im Alter von 13-16 Jahren betrug die Clearance 0,17 l/h/kg, was 27 % höher ist als die Clearance bei gesunden Erwachsenen. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Benazeprilat bei pädiatrischen Patienten betrug ungefähr 5 Stunden, was einem Drittel der Halbwertszeit entspricht, die bei Erwachsenen beobachtet wurde.

<u>Patienten mit Hypertonie</u>
Die Tiefstwerte der Plasmakonzentration von Benazeprilat im Steady State korrelieren mit der Höhe der Tagesdosis.

<u>Patienten mit Herzinsuffizienz</u>
Die Resorption von Benazepril und dessen Umwandlung in Benazeprilat wird nicht beeinflusst. Die Elimination erfolgt etwas langsamer, wodurch in dieser Patientengruppe im Steady State die Tiefstwerte der Plasmakonzentration von Benazeprilat etwas höher liegen als bei gesunden Probanden oder Hypertonikern.

<u>Alter, leichte bis mäßige Beeinträchtigung der Nierenfunktion, nephrotisches Syndrom und Beeinträchtigung der Leberfunktion</u>
Die Kinetik von Benazepril und Benazeprilat wird nur unwesentlich durch Alter oder leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) und nephrotisches Syndrom beeinflusst. Bei Patienten mit einer

durch Zirrhose verursachten Leberfunktionsstörung sind Kinetik und Bioverfügbarkeit von Benazeprilat unverändert; eine Anpassung der Dosierung ist in solchen Fällen also nicht erforderlich.

Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion und terminale Nierenerkrankung
Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) hat erhebliche Auswirkungen auf die Kinetik von Benazeprilat; wegen der langsameren Ausscheidung und einer verstärkten Akkumulation ist eine Dosisreduktion erforderlich. Auch im Endstadium einer Nierenerkrankung werden Benazepril und Benazeprilat aus dem Plasma eliminiert, wobei die Kinetik ähnlich wie bei schwerer Niereninsuffizienz verläuft. Durch extrarenale Elimination (d. h. metabolisch oder über die Galle) wird also die unzulängliche renale Ausscheidung teilweise kompensiert.

Hämodialyse
Bei regelmäßiger Hämodialyse, die frühestens 2 Stunden nach Verabreichung von Benazepril-HCl beginnt, wird die Plasmakonzentration von Benazepril und Benazeprilat nicht signifikant beeinflusst. Es muss also nach der Dialyse keine zusätzliche Dosis gegeben werden. Durch die Dialyse wird nur eine geringe Menge von Benazeprilat aus dem Körper entfernt.

Stillzeit
Bei 9 Frauen (Zeitraum postpartum 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 Benazepril-Dosis aufnehmen würde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie
Es wurde keine Beeinträchtigung der Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Gabe von bis zu 500 mg/kg/Tag Benazepril-HCl beobachtet.

Es wurden keine direkten embryotoxischen, fetotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Mäusen, Ratten und Kaninchen beobachtet, wobei die Mäuse bis zu 150 mg/kg/Tag, die Ratten bis zu 500 mg/kg/Tag und die Kaninchen bis zu 5 mg/kg/Tag erhielten.

Mutagenität
In *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen wurde kein mutagenes Potential gefunden.

Kanzerogenität
Bei Gabe von Benazepril-HCl an Ratten in Dosen von bis zu 150 mg/kg/Tag (das 250-fache der empfohlenen maximalen Gesamtdosis für Menschen) wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte beobachtet. Bei der Gabe derselben Dosis Benazepril-HCl an Mäuse über 104 Tage wurden keine kanzerogenen Wirkungen beobachtet.

Toxizität bei Kindern und Jugendlichen
Es wurden keine nicht-klinischen Studien durchgeführt, um die potentielle Toxizität von Benazepril-HCl in dieser Patientengruppe zu untersuchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
- mikrokristalline Cellulose
- Crospovidon
- hydriertes Rizinusöl
- Lactose-Monohydrat
- hochdisperses Siliciumdioxid
- vorverkleisterte Stärke (Mais)

Filmüberzug
- Lactose-Monohydrat

- Hypromellose
- Macrogol 4000
- Titandioxid (E 171)

Zusätzlich für Benazepril - 1 A Pharma 5 mg/- 10 mg
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in Aclar-PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt und in einen Karton eingeschoben.

Packungsgrößen: 28, 42 und 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Benazepril - 1 A Pharma 5 mg
60841.00.00

Benazepril - 1 A Pharma 10 mg
60841.01.00

Benazepril - 1 A Pharma 20 mg
60841.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 29. Dezember 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 28. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig