# ALIUD PHARMA®

**Benazepril AL 5 mg/- 10 mg/- 20 mg Filmtabletten**

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Benazepril AL 5 mg Filmtabletten
Benazepril AL 10 mg Filmtabletten
Benazepril AL 20 mg Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

*Benazepril AL 5 mg Filmtabletten*
Jede Filmtablette enthält 5 mg Benazeprilhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 76 mg Lactose-Monohydrat.

*Benazepril AL 10 mg Filmtabletten*
Jede Filmtablette enthält 10 mg Benazeprilhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 152 mg Lactose-Monohydrat.

*Benazepril AL 20 mg Filmtabletten*
Jede Filmtablette enthält 20 mg Benazeprilhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 142 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette

*Benazepril AL 5 mg Filmtabletten*
Ovale (4 × 8 mm), hellgelbe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

*Benazepril AL 10 mg Filmtabletten*
Ovale (11 × 5,5 mm), gelbe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

*Benazepril AL 20 mg Filmtabletten*
Ovale (11 × 5,5 mm), rosa Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Essenzielle Hypertonie,
- kongestive Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika – und bei schwerer Herzinsuffizienz insbesondere auch zu Digitalis.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Dosierung**

*Essenzielle Hypertonie*
10 bis 20 mg Benazeprilhydrochlorid täglich, 1-mal täglich oder in 2 Dosen einzunehmen. Die maximale tägliche Dosis beträgt 40 mg Benazeprilhydrochlorid.

*Kongestive Herzinsuffizienz*
Zu Beginn 2,5 mg Benazeprilhydrochlorid täglich. Nach 2 bis 4 Wochen kann die Dosis auf 5 mg Benazeprilhydrochlorid täglich erhöht werden. Die maximale Dosis beträgt 20 mg Benazeprilhydrochlorid täglich.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Benazepril AL bei Kindern wird aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion
Für die Behandlung der essentiellen Hypertonie sollte die Dosierung reduziert werden, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min beträgt. Beim Vorliegen einer ebenso schweren Nierenfunktionseinschränkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz sollte die Dosis von 10 mg Benazeprilhydrochlorid nicht überschritten werden.

**Art der Anwendung**
Die Einnahme der Filmtabletten kann unabhängig von den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) erfolgen.

Die angegebene Tagesmenge von Benazepril AL sollte morgens auf einmal eingenommen, kann aber auch auf 2 Einzelgaben (morgens und abends) verteilt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen anderen ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- anamnestisch bekanntes Angioödem in Verbindung mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie,
- hereditäres/idiopathisches Angioödem,
- beidseitige Nierenarterienstenose,
- Nierentransplantation,
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie,
- primärer Hyperaldosteronismus,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Benazepril AL 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).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Benazepril 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

Anaphylaktoide und ähnliche Reaktionen
Da ACE-Hemmer den Metabolismus von Eicosanoiden und Polypeptiden einschließlich körpereigenem Bradykinin beeinflussen, können bei Patienten, die ACE-Hemmer (einschließlich Benazepril) einnehmen, eine Vielzahl von anaphylaktoiden und ähnlichen Reaktionen, einige schwerwiegend, auftreten.

Angioödeme
In Verbindung mit der Einnahme von ACE-Hemmern einschließlich Benazepril wurde selten über Angioödeme berichtet. Angioödeme können während der ersten Wochen der Behandlung auftreten. In seltenen Fällen können Angioödeme jedoch auch nach Langzeit-Einnahme auftreten. In einigen Fällen wurden Symptome bis zu 2 Jahre nach Therapiebeginn beobachtet.

Solche Reaktionen sollten als Zeichen angesehen werden, die Therapie umgehend abzubrechen und den Patient engmaschig zu überwachen.
Falls eine antihypertensive Behandlung notwendig ist, sollte die Therapie mit einem anderen Arzneimittel (kein ACE-Hemmer) fortgesetzt werden.

Wenn sich die Schwellung auf Gesicht, Lippen und Mund beschränkt, wird sich dies gewöhnlich ohne weitere Behandlung bessern, wobei Antihistaminika hilfreich sein könnten, die Symptome zu lindern. Diese Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden, bis die Schwellung zurückgegangen ist.

Sind jedoch Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen, ist eine Verengung der Luftwege wahrscheinlich und es empfiehlt sich, falls nötig, eine angemessene Behandlung wie die sofortige s.c. Gabe von Adrenalin (0,5 ml, 1 : 1000).

Angioödeme mit Kehlkopfschwellung können tödlich verlaufen.

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

Bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Angioödemen während einer Therapie mit ACE-Hemmern höher als bei Menschen mit nicht schwarzer 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 Desensibilisierung
Bei 2 Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung, bei denen eine Desensibilisierungstherapie mit Hymenopterengift (Insektengift) durchgeführt wurde, traten lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf.

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

Anaphylaktoide Reaktionen bei Exposition mit Membran/Dialyse
Bei Patienten, die eine Dialyse mit High-Flux-Polyacrylonitril-Membranen erhielten und mit Benazepril behandelt wurden, wurden anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Als Symptome können Gesichtsschwellungen, Hautrötung, Blutdruckabfall und Dyspnoe innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Hämodialyse auftreten.

Anaphylaktoide Reaktionen wurden auch von Patienten, bei denen eine LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat durchgeführt wurde, berichtet.

Symptomatische Hypotonie
Benazepril kann zu einem starken Blutdruckabfall führen, insbesondere nach der ersten Dosis.
Wie auch bei anderen ACE-Hemmern wurde in seltenen Fällen eine symptomatische Hypotonie beobachtet, meist bei Patienten mit Volumen- oder Salzmangel infolge einer längeren Diuretikatherapie, diätetischer Salzrestriktion, Diarrhö oder Erbrechen.
Ein Volumen- und/oder Salzmangel sollte vor Beginn der Therapie ausgeglichen werden. Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden. Eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung kann erforderlich sein.

Die Behandlung mit Benazepril 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.

Ähnliche Überlegungen treffen für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulärer Verschlusskrankheit zu, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen könnte.

Blutdruck und Laborparameter sollten sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit:
- Natriummangel oder Hypovolämie,
- schwerer Herzinsuffizienz,
- Nierenfunktionsstörung,
- bei älteren Patienten über 65 Jahre,
- schwerer Hypertonie.

Ethnische Unterschiede
Wie andere ACE-Hemmer führt Benazepril möglicherweise bei schwarzen Patienten zu einer geringeren Blutdrucksenkung als bei Nicht-Schwarzen, möglicherweise wegen einer höheren Prävalenz niedrigerer Renin-Konzentrationen bei der schwarzen hypertensiven Bevölkerung.

Patienten mit nierengefäßbedingter Hypertonie
Es besteht ein erhöhtes Risiko für einen starken Blutdruckabfall und eine Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit renovaskulärer Hypertonie und einer bestehenden beidseitigen Nierenarterienstenose oder arteriellen Stenose bei Einzelniere mit Benazepril behandelt werden. Die Behandlung mit Diuretika kann ein zusätzlicher Faktor sein. Ein Nierenversagen kann auch mit nur geringen Veränderungen des Serumkreatinins selbst bei Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose auftreten. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung im Krankenhaus unter strenger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen und sorgfältiger Dosistitration begonnen werden. Eine diuretische Behandlung ist abzubrechen und die Nierenfunktion in den ersten Wochen der Therapie zu überwachen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei prädisponierten Patienten kann eine Veränderung der Nierenfunktion auftreten.
Bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt, steht die Behandlung mit ACE-Hemmern in Zusammenhang mit dem Auftreten von Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen. In einer kleinen Studie an hypertensiven Patienten mit ein- oder beidseitiger Nierenarterienstenose kam es bei der Behandlung mit Benazepril zu einem Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Serumkreatinin, welcher nach Absetzen von Benazepril und/oder einer Diuretikatherapie reversibel war. Wenn solche Patienten mit einem ACE-Hemmer behandelt werden, sollte die Nierenfunktion in den ersten Wochen der Therapie überwacht werden.

Bei einige Patienten mit Hypertonie ohne erkennbare vorbestehende Nierengefäßerkrankungen kam es 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 die Entstehung höher. In diesen Fällen können eine Dosisreduktion von Benazepril und/oder Absetzen des Diuretikums erforderlich sein. Die Beurteilung von hypertensiven Patienten sollte immer die Beurteilung der Nierenfunktion miteinschließen (siehe Abschnitt 4.2).

Agranulozytose/Neutropenie
Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie wurden Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet.

Bei einem anderen ACE-Hemmer (Captopril) wurde das Auftreten von Agranulozytose und Knochenmarkdepression beobachtet; solche Wirkungen traten häufiger bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf, insbesondere bei Vorliegen einer Kollagenkrankheit wie systemischem Lupus erythematodes oder Sklerodermie. 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.

Benazepril muss bei Patienten mit Kollagenose bedingter Gefäßerkrankung, immunsuppressiver Therapie, unter Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Benazepril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sollten angewiesen werden, alle Anzeichen einer Infektion zu berichten.

Hepatitis und Leberinsuffizienz
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.

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).

Husten
Bei der Einnahme von ACE-Hemmern wurde von einem persistierenden, nicht produktiven 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.

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).

Operation/Anästhesie
Benazepril kann bei Patienten während einer größeren Operation oder unter Narkose durch die Verstärkung anderer blutdrucksenkender Wirkungen zu einer Hypotonie oder sogar zum hypotensiven Schock führen. Vor einer Operation muss der Anästhesist informiert werden, dass der Patient ACE-Hemmer einnimmt. Wenn ein Absetzen von Benazepril nicht möglich ist, sollte die Volumen-Bilanzierung mit Sorgfalt aufrechterhalten werden.

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

Proteinurie
Proteinurie kann insbesondere bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz oder unter relativ hohen Dosierungen von Benazepril auftreten.

Diabetiker
Bei mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelten Diabetikern sollte der Blutzuckerhaushalt während des ersten Monats einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)
Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht untersucht.

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

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.

Sonstige Bestandteile
Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Benazepril AL nicht einnehmen.

Benazepril AL 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) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Diuretika
Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, und besonders bei solchen mit Volumen- und/oder Salzmangel, kann es zu Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer gelegentlich zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des hypotensiven Effekts bei solchen Patienten kann vermindert werden durch ein Absetzen der Diuretika (mindestens drei Tage vor der Behandlung mit Benazepril), durch erhöhte Salzzufuhr vor Behandlungsbeginn und durch Einleitung der Therapie mit einer niedrigen Dosis des ACE-Hemmers. Weitere Dosissteigerungen sollten mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Antihypertonika, tricyclische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika
Die blutdrucksenkende Wirkung ist gewöhnlich additiv und ein übermäßiger Blutdruckabfall kann auftreten. Die gleichzeitige Einnahme mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann zu einer weiteren Senkung des Blutdruckes führen.

Sympathomimetika
Abschwächung der antihypertensiven Wirkung.

Allopurinol, Procainamid, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide und andere das Blutbild verändernde Arzneimittel
Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen, insbesondere Leukozytose, Leukopenie.

Lithium
Erhöhte Serum-Lithium-Spiegel und Symptome einer Lithiumtoxizität wurde bei Patienten berichtet, die während einer Lithium-Behandlung ACE-Hemmer erhielten. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen und eine häufige Überwachung der Serum-Lithium-Spiegel wird empfohlen.

Falls gleichzeitig ein Diuretikum verabreicht wird, kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöht sein.

Antidiabetika
Die gleichzeitige Verabreichung eines ACE-Hemmers und Antidiabetika (Insulin, orale blutzuckersenkende Wirkstoffe) kann die blutzuckersenkende Wirkung verstärken, mit dem Risiko der Hypoglykämie. Dieses Phänomen tritt mit größerer Wahrscheinlichkeit in den ersten Wochen einer kombinierten Behandlung und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf.

Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (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.

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 Angio-

ödems 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).

Alkohol
Verstärkte blutdrucksteigernde Wirkung und Verstärkung der Alkoholwirkung.

Kochsalz (Natriumchlorid)
Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung.

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

### 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).

Es wurde angegeben, dass ACE-Hemmer bei Verabreichung an schwangere Frauen zum Tod des Fetus oder Neugeborenen führten.

*Stillzeit*
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 Benazepril AL 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 kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

Hinsichtlich der Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen muss berücksichtigt werden, dass es gelegentlich zu Schwindelgefühl und Müdigkeit kommen kann.

### 4.8 Nebenwirkungen

Benazepril hat sich als gut verträglich erwiesen. Die Nebenwirkungen von Benazepril und anderen ACE-Hemmern sind im Folgenden aufgelistet. Das Nebenwirkungsprofil von Kindern und Jugendlichen scheint dem erwachsener Patienten ähnlich zu sein. Zur Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen und der Wirkungen auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung liegen keine Informationen vor. Die pharmakokinetischen Daten stammen von einer begrenzten Zahl Patienten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Therapie mit Benazepril und anderen ACE-Hemmern in den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*
Häufig: Abfall von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten.
Gelegentlich: Anämie, aplastische Anämie, Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4), Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose.
Sehr selten: Hämolytische Anämie.

*Erkrankungen des Immunsystems*
Selten: Überempfindlichkeit/Angioödem: Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx (siehe Abschnitt 4.4)

*Psychiatrische Erkrankungen*
Gelegentlich: Insomnie, Nervosität und Parästhesien

*Erkrankungen des Nervensystems*
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsstörungen, Schläfrigkeit, Apathie.
Gelegentlich: Gemütsveränderungen, Schwindel, Geschmacksveränderungen, Schlafstörungen, geistige Verwirrtheit, Impotenz, verschwommenes Sehen.
Sehr selten: Dysgeusie

*Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*
Sehr selten: Tinnitus

*Herzerkrankungen*
Häufig: Schwere Hypotonie mit orthostatischen Beschwerden, insbesondere bei Hochrisikopatienten, Ohnmacht, beeinträchtigtes Sehvermögen, Palpitationen.
Selten: Symptomatische Hypotonie, Brustschmerzen, Angina pectoris, Arrhythmie.
Sehr selten: Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläres Ereignis, möglicherweise infolge starken Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten, Tachykardie.

*Gefäßerkrankungen*
Häufig: Gesichtsrötung

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*
Häufig: Husten, Bronchitis, Symptome einer Infektion der oberen Atemwege.
Gelegentlich: Dyspnoe, Sinusitis, Rhinitis.
Sehr selten: Bronchospasmus, Glossitis, Xerostomie.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*
Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, unspezifische gastrointestinale Beschwerden.
Gelegentlich: Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung, Anorexie, intestinale Ödeme und Cholelithiasis, insbesondere bei bestehender Gallenblasenentzündung.
Sehr selten: Pankreatitis, Ileus.

*Leber- und Gallenerkrankungen*
Selten: Hepatitis (vorwiegend cholestatisch), Gelbsucht (siehe Abschnitt 4.4)

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*
Gelegentlich: Photosensibilitätsreaktionen, Hautausschlag, Pruritus.
Selten: Urtikaria, Pemphigus, Stevens-Johnson-Syndrom.
Sehr selten: Alopezie, Psoriasis, Raynaud-Syndrom.
Nicht bekannt: Verschlimmerung einer Psoriasis.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*
Selten: Gelenkschmerzen, Arthritis, Muskelschmerzen.

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*
Häufig: Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4), Pollakisurie.
Gelegentlich: Proteinurie, Verschlechterung einer Nierenfunktionsstörung.
Selten: akutes Nierenversagen, Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff, Anstieg des Serumkreatinins.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*
Häufig: Fatigue

Die folgenden Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit wurden nach der Markteinführung von Benazepril angegeben: Angioödem des Dünndarms, anaphylaktoide Reaktionen, Hyperkaliämie, Agranulozytose und Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4).

*Laboruntersuchungen*
Wie bei anderen ACE-Hemmern wurden bei 0,1% der Patienten mit essentieller Hypertonie, die ausschließlich mit Benazepril behandelt wurden, ein geringer Anstieg des Blutharnstoffs, und Serumkreatinins beobachtet, welcher nach Abbrechen der Therapie reversibel war.
Eine Erhöhung der Werte ist eher wahrscheinlich bei Patienten unter Diuretika-Therapie oder mit Nierenarterienstenose (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. Mögliche Symptome schließen ebenfalls Schock, Stupor, Bradykardie, Elektrolytstörungen, Dehydratation und Nierenversagen ein. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig überwacht werden.

*Therapie*
Im Fall der Einnahme einer Überdosis soll der Patient vorzugsweise auf einer Intensivstation überwacht werden.
Wenn die Einnahme der Filmtabletten erst kurze Zeit zurückliegt, werden Maßnahmen wie induziertes Erbrechen, Verabreichung von Aktivkohle und Gabe eines Laxans und/oder Magenspülung empfohlen.

Jegliche Dehydratation, Elektrolytverschiebung und Blutdruckabfall sollten angemessen behandelt werden, z.B. durch Plasmasubstitute oder – wenn das Ergebnis unzureichend ist – durch Katecholamine.

Obwohl der aktive Metabolit Benazeprilat nur leicht dialysierbar ist, sollte man eine Dialyse in Erwägung ziehen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, um eine normale Elimination zu unterstützen.

Im Fall einer ausgeprägten Hypotonie sollte physiologische Kochsalzlösung i.v. verabreicht werden.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, Monopräparate
ATC-Code: C09AA07

Benazepril ist ein wirksamer Inhibitor des Angiotensin-Konversion-Enzyms. Bei Patienten mit Bluthochdruck führt die Anwendung von Benazepril zu einer vergleichbaren Blutdrucksenkung im Liegen und Stehen, ohne dass es zu einem reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz kommt. Der periphere arterielle Widerstand wird vermindert entweder ohne Veränderung oder mit Anstieg der Auswurfleistung des Herzens.

Der renale Blutfluss nimmt zu, die glomeruläre Filtrationsrate bleibt gewöhnlich unverändert. Bei einigen Patienten bedarf es mehrerer Wochen bis eine optimale Blutdrucksenkung erreicht wird. Die blutdrucksenkende Wirkung bleibt während einer Langzeittherapie erhalten. Abruptes Absetzen der Therapie war nicht mit einem rapiden Anstieg des Blutdrucks verbunden. ACE-Hemmer sind auch bei Patienten mit Bluthochdruck bei niedrigem Reninspiegel wirksam. Obwohl blutdrucksenkende Effekte bei allen untersuchten ethnischen Gruppen gefunden wurden, wiesen schwarze Hypertoniker (normalerweise eine Bluthochdruckpopulation mit niedrigem Reninspiegel) eine geringere durchschnittliche Ansprechbarkeit gegenüber ACE-Hemmer-Monotherapie als nicht-schwarze Patienten auf. Dieser Unterschied verschwindet, wenn ein Diuretikum zusätzlich gegeben wird.

Die blutdrucksenkende Wirkung setzt 1 Stunde nach oraler Gabe ein und hält ungefähr 24 Stunden an.

Die Behandlung mit Benazepril verringert die Symptome bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Im Gegensatz zu anderen ACE-Hemmern wurden mögliche Effekte von Benazepril auf die Sterblichkeit nicht in placebokontrollierten Studien untersucht.

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).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

*Benazeprilhydrochlorid*
Das Prodrug Benazeprilhydrochlorid wird zu Benazeprilat metabolisiert (Hydrolyse, die hauptsächlich in der Leber stattfindet), dem einzig aktiven Metaboliten.

Nach oraler Gabe werden mindestens 37% der Dosis resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Benazeprilhydrochlorid beträgt ungefähr 28% im Vergleich zur intravenösen Gabe.

Benazeprilat wird hauptsächlich unverändert in Galle und Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Benazeprilat beträgt 10 bis 11 Stunden. Die Plasmaproteinbindung von Benazeprilhydrochlorid beträgt ungefähr 95%.
Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $<$30 ml/min) kommt es zu einer verminderten Elimination und dadurch erhöhten Akkumulation von Benazeprilat. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $>$30 ml/min) wurden nur geringe Änderungen der Pharmakokinetik beobachtet, die keiner Dosisanpassung bedurften.

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 Benazeprildosis aufnehmen würde.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien wurden keine mutagenen oder karzinogenen Effekte beobachtet.

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten, Kaninchen und Affen deuten auf kein terato-

genes Potenzial, aber auf embryotoxische Wirkungen von Benazepril hin.

Andere ACE-Hemmer induzierten negative Effekte auf die späte fetale Entwicklung, die zu fetalem Tod und kongenitalen Effekten führten, und die insbesondere den Schädel betrafen. Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsstörungen und ein offener Ductus arteriosus wurden ebenfalls berichtet. Diese Entwicklungsanomalien werden teilweise auf die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf die Ischämie aufgrund der maternalen Hypotension und des Abfalls des fetal-plazentaren Blutflusses und der Sauerstoff-/Nährstoffversorgung des Fetus zurückgeführt.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Croscarmellose-Natrium, Hydriertes Rizinusöl.
Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 8000, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × $H_2O$ (E 172).

*Zusätzlich für Benazepril AL 20 mg Filmtabletten*
Eisen(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Aluminium//Aluminium/Polyamid/PVC-Blister.

Originalpackung mit 28 Filmtabletten.
Originalpackung mit 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

63306.00.00
63306.01.00
63306.02.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Dezember 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
02. März 2010

## 10. Stand der Information

Oktober 2021

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin