

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Benazeplus STADA® 10 mg/12,5 mg Filmtabletten
Benazeplus STADA® 20 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Benazeplus STADA® 10 mg/12,5 mg Filmtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 139,5 mg Lactose-Monohydrat.

Benazeplus STADA® 20 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 117 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Benazeplus STADA® 10 mg/12,5 mg

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

Benazeplus STADA® 20 mg/25 mg

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

Die Tabletten dürfen nicht geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die fixe Kombination Benazeplus STADA® aus 10 mg Benazeprilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid bzw. 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid sollte erst nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination aus Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid angewendet werden, falls die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit

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

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

Vor Beginn der Therapie mit Benazeplus STADA® sollte jeglicher Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel ausgeglichen werden.

Die Dosierung ist den individuellen Erfordernissen des Patienten anzupassen. Die übliche Dosierung beträgt bei den Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, täglich 1 Filmtablette Benazeplus STADA® 10 mg/12,5 mg.

Wird der Blutdruck durch diese Kombination unzureichend gesenkt, kann nach schrittweiser Dosiserhöhung der Einzelkomponenten Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid mit täglich 2 Filmtabletten Benazeplus STADA® 10 mg/12,5 mg bzw. 1 Filmtablette Benazeplus STADA® 20 mg/25 mg behandelt werden.

In begründeten Einzelfällen kann bei schwer einstellbarem hohem Blutdruck eine Behandlung mit 2-mal täglich 2 Filmtabletten Benazeplus STADA® 10 mg/12,5 mg bzw. 2-mal täglich 1 Filmtablette Benazeplus STADA® 20 mg/25 mg morgens und abends in Betracht gezogen werden. Das zeitliche Intervall zwischen den einzelnen Dosiserhöhungen sollte 3 bis 4 Wochen nicht unterschreiten.

Dosierung bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min bzw. Serum-Kreatinin-Konzentration >1,2 bis <1,8 mg/dl und älteren Patienten (über 65 Jahre))

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme von Benazeplus STADA® kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesmenge sollte mit reichlich Flüssigkeit morgens eingenommen werden.

Die Filmtabletten sind nicht zur Teilung vorgesehen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bekannte Überempfindlichkeit gegen andere ACE-Hemmer,

- anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem oder sonstige Angioödeme mit oder ohne vorheriger ACE-Hemmer-Behandlung,
- Anurie, schwere Nierenfunktionsstörungen (Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min),
- Dialyse,
- Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere),
- Zustand nach Nierentransplantation,
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie,
- dekompensierte Herzinsuffizienz,
- primärer Hyperaldosteronismus,
- primäre Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz,
- klinisch relevante Elektrolytstörungen (Hyperkalzämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie),
- symptomatische Hyperurikämie,
- Kinder,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Benazeplus STADA® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Während der Behandlung mit der Kombination aus Benazepril und Hydrochlorothiazid darf keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylsulfonat)-high-flux-Membranen (z.B. „AN 69“) erfolgen. Im Falle einer notfallmäßigen Dialyse oder Hämofiltration muss deshalb vorher auf ein anderes Arzneimittel gegen Hypertonie – kein ACE-Hemmer – umgestellt werden oder eine andere Dialysemembran verwendet werden. Während einer LDL-(Low-density lipoprotein-)Apherese mit Dextransulfat können unter der Anwendung eines ACE-Hemmers lebensbedrohliche anaphylaktoidere Reaktionen auftreten.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktoidere und verwandte Reaktionen

Vermutlich wegen des Einflusses von ACE-Hemmern auf den Metabolismus von Eicosanoiden und Polypeptiden, einschließlich des endogenen Bradykinins, können unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer (einschließlich der Kombination aus Benazepril und Hydrochlorothiazid) einige unerwünschte und zum Teil schwerwiegende Reaktionen auftreten.

Angioödem

Unter der Behandlung mit ACE-Hemmern, darunter auch Benazepril, wurden Angioödeme im Gesicht, an den Lippen, der Zunge, Glottis und Larynx beobachtet. Kommt es zu derartigen Erscheinungen, sollte Benazeplus STADA® sofort abgesetzt werden; außerdem ist eine geeignete Therapie einzuleiten und der Patient bis zur vollständigen und anhaltenden Rückbildung der Anzeichen und Symptome zu überwachen. Schwellungen, die sich auf Gesicht und Lippen beschränken, gehen im Allgemeinen auch ohne Behandlung oder nach Verabreichung eines Antihistaminikums wieder zurück. Ein mit Larynxödem einhergehendes Angioödem kann tödlich sein. Erstreckt sich das Ödem auf Zunge, Glottis oder Larynx, sollte sofort eine entsprechende Therapie, z.B. die subkutane Injektion von 0,3–0,5 ml einer Adrenalin-Lösung 1 : 1.000, durchgeführt und/oder Maßnahmen getroffen werden, um die Atemwege offen zu halten.

Bei dunkelhäutigen Patienten afrikanischer Abstammung wurden Angioödeme während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer häufiger beobachtet als bei Patienten mit anderer Hautfarbe.

Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko eines Angioödems (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktoide Reaktionen während der Desensibilisierung

2 Patienten, bei denen während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer eine Desensibilisierung mit dem Gift von Insekten der Ordnung Hymenoptera (Wespen Gift) durchgeführt wurde, zeigten lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen. Diese Reaktionen blieben aus, als der ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurde.

Anaphylaktoide Reaktionen während dem Kontakt mit Membranen

Während der Dialyse mit „High-Flux“-Membranen wurden anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten beobachtet, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Anaphylaktoide Reaktionen traten auch bei Patienten auf, bei denen eine Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese durch Dextransulfat-Absorption durchgeführt wurde.

Symptomatischer Blutdruckabfall

Wie bei anderen ACE-Hemmern wurde in seltenen Fällen, typischerweise bei Patienten, die einen Flüssigkeits- oder Salzverlust aufgrund einer Langzeitbehandlung mit Diuretika, salzarmen Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen aufwiesen, ein symptomatischer Blutdruckabfall beobachtet. Ein Volumen- und/oder Salzverlust sollte vor Behandlungsbeginn mit Benazepril und Hydrochlorothiazid.

Benazepril und Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Blut-

drucksenkern behandelt werden, vorsichtig angewendet werden. Die Thiazidkomponente in Benazeplus STADA® kann die Wirkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärken. Tritt ein Blutdruckabfall auf, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden. Die intravenöse Gabe physiologischer Kochsalzlösung kann notwendig sein. Die Behandlung mit Benazepril und Hydrochlorothiazid kann wieder fortgesetzt werden, sobald Blutdruck und Volumen wieder in den normalen Bereich zurückgekehrt sind.

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz kann der Gebrauch von ACE-Hemmern zu einem starken Blutdruckabfall führen, der mit Oligurie und/oder fortschreitender Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen verbunden ist. Bei solchen Patienten muss die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Sie sollten während der ersten 2 Wochen der Behandlung und bei jeder Dosiserhöhung von Benazepril oder des Diuretikums sorgfältig überwacht werden.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenerkrankungen sollte die Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden. Thiazide können bei diesen Patienten eine Azotämie begünstigen, und es können kumulative Effekte nach wiederholten Dosen entstehen. Infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems durch Benazepril können bei hierfür empfindlichen Patienten Veränderungen der Nierenfunktion auftreten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems abhängen kann, kann die Behandlung mit ACE-Hemmern (einschließlich Benazepril) zu einer Nierenfunktionsstörung, Oligurie und/oder fortschreitender Azotämie führen und zu akutem Nierenversagen führen.

In einer kleinen Studie an Patienten mit Hypertonie und ein- oder beidseitiger Nierenarterienstenose kam es unter der Behandlung mit Benazepril zu Nierenfunktionsstörungen, Oligurie, Erhöhungen des Harnstoff-Stickstoffs im Blut und des Serumkreatinins; diese Erhöhungen waren reversibel, wenn Benazepril, ein Diuretikum oder beide Arzneimittel abgesetzt oder deren Dosis reduziert wurde. Wenn solche Patienten mit der Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid behandelt werden, sollte die Nierenfunktion in den ersten Wochen der Behandlung überwacht werden.

Hypertoniker ohne offensichtliche Nierengefäßkrankung reagierten in einigen Fällen mit einer meist geringen und vorübergehenden Erhöhung des Harnstoff-Stickstoffs im Blut und des Serumkreatinins, und zwar vor allem, wenn Benazepril zusammen mit einem Diuretikum gegeben wurde.

Möglicherweise ist es erforderlich, die Dosierung der Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid zu reduzieren oder die Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid abzusetzen. Zur Beurteilung hypertensiver Patienten sollte immer auch die Nierenfunktion kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Agranulozytose, Neutropenie

Während der Behandlung mit Captopril, einem anderen ACE-Hemmer, wurden Agranulozytose und Knochenmarksuppression berichtet; derartige Effekte waren häufiger bei Patienten mit Niereninsuffizienz, insbesondere, wenn auch eine Kollagengefäßkrankheit (wie systemischer Lupus erythematoses oder Sklerodermie) vorlag. Die Daten aus klinischen Prüfungen reichen nicht aus, um beurteilen zu können, ob Benazepril mit ähnlicher Häufigkeit eine Agranulozytose verursacht. Bei Patienten mit einer Kollagengefäßkrankheit sollte, vor allem wenn diese mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion einhergeht, die Überwachung des weißen Blutbilds in Betracht gezogen werden.

Hepatitis und Leberversagen

Selten wurde über vorwiegend cholestatische Hepatitis und vereinzelt über akutes Leberversagen, in einigen Fällen mit letalem Ausgang, bei Patienten unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer berichtet. Der Mechanismus ist nicht bekannt. Wenn es während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer zu Ikterus oder einer starken Erhöhung der Leberenzyme kommt, sollte der ACE-Hemmer abgesetzt und der Patient ärztlich überwacht werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder mit einer fortschreitenden Lebererkrankung sollte die Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid mit Vorsicht gegeben werden, da geringe Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe auch unter Hepatitis und Leberversagen).

Systemischer Lupus erythematoses

Es wurde berichtet, dass Thiazid-Diuretika zu einer Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses führen können.

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann eine idiosynkratische Reaktion verursachen, die sich in akuter vorübergehender Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom äußert. Die Symptome beinhalten eine plötzliche Verschlechterung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und entwickeln sich in der Regel innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung. Ein nicht behandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die erste Maßnahme besteht im schnellstmöglichen Absetzen der Hydrochlorothiazid-Behandlung. Es sollte eine sofortige medizinische oder chirurgische Versorgung in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck nicht kontrolliert werden kann. Unter anderem haben Patienten mit einer Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese ein höheres Risiko, ein akutes Engwinkelglaukom zu entwickeln.

Hyperkaliämie

Während der Behandlung mit einem ACE-Inhibitor kann eventuell eine Hyperkaliämie auftreten. Zu den Patienten, für die das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören jene mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypoaldosteronismus oder jenen, die gleich-

zeitig kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzeratzstoffe anwenden; oder bei Patienten, die andere Wirkstoff anwenden, die mit einem erhöhten Serum-Kalium-Spiegel zusammenhängen (z.B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Sollte die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Wirkstoffe als angemessen erachtet werden, ist eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsichtsmaßnahmen

Veränderungen der Serumelektrolyte

Während der Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Benazepril, sind Anstiege des Serumkaliumspiegels in seltenen Fällen bekannt geworden. Die Behandlung mit Thiazid-Diuretika wurde mit Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose in Verbindung gebracht. Diese Störungen können gelegentlich mit einem oder mehreren der folgenden Symptome verbunden sein: Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Benommenheit, Ruhelosigkeit, Myalgie oder Myospasmen, Myasthenie, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Übelkeit, Xerostomie, Asthenie, Somnolenz, Muskelkrämpfe. Hypokaliämie kann auch die Reaktion des Herzens auf toxische Wirkungen von Digitalis sensibilisieren oder verstärken. Das Risiko für eine Hypokaliämie ist bei Patienten mit Leberzirrhose, starker Diurese, ungenügender Elektrolytzufuhr oder Patienten, die gleichzeitig mit Kortikoiden oder ACTH behandelt werden, erhöht. Serumelektrolyte sollten zu Beginn und regelmäßig in angemessenen Abständen kontrolliert werden, um Veränderungen des Serumelektrolytgleichgewichts festzustellen.

Die Behandlung mit Kaliumsalzen oder mit kaliumsparenden Diuretika sollte bei Patienten, die einen ACE-Hemmer und ein Thiaziddiuretikum (einschließlich Benazeplus STADA®) erhalten, vermieden werden – außer es ist zwingend notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Die Calciumausscheidung wird durch Thiazide reduziert. Veränderungen der Nebenschilddrüsenfunktion mit Hyperkalzämie und Hypophosphatämie wurden bei einigen Patienten beobachtet, die über einen längeren Zeitraum mit Thiaziden behandelt wurden. Wenn eine Hyperkalzämie auftritt, ist eine weitere diagnostische Beurteilung notwendig. Übliche Komplikationen eines Hyperparathyroidismus wie die Bildung von Nierensteinen, Knochenresorption und peptisches Ulkus wurden nicht beobachtet. Thiazide erhöhen die Ausscheidung von Magnesium im Harn, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Andere metabolische Störungen

Eine Behandlung mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern kann eine Anpassung der Dosis von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazid-Therapie manifest werden. Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel wurde mit Thiaziddiuretika in Zusammenhang gebracht; es wurden jedoch bei einer Dosie-

rung von 12,5 mg, wie sie in Benazeplus STADA® 10 mg/12,5 mg enthalten ist, minimale oder gar keine dieser Effekte berichtet. Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazid-Therapie eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Husten

Anhaltender, nicht produktiver Husten wurde unter ACE-Hemmern berichtet, vermutlich aufgrund eines verminderten Abbaus endogenen Bradykinins. Dieser Husten verschwindet immer nach dem Absetzen der Therapie. Durch ACE-Hemmer ausgelöster Husten muss bei der Differentialdiagnose eines Hustens in Betracht gezogen werden.

Operation/Anästhesie

Vor einer Operation sollte der Anästhesist darauf aufmerksam gemacht werden, wenn der Patient einen ACE-Hemmer einnimmt. Während der Anästhesie mit Mitteln, die eine Hypotonie bewirken, können ACE-Hemmer die Bildung von Angiotensin II hemmen, das infolge der kompensatorischen Reninfreisetzung entstehen würde. Ein Blutdruckabfall, der durch diesen Mechanismus hervorgerufen wird, sollte durch Volumenvergrößerung korrigiert werden.

Aorten- oder Mitralklappenstenose

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

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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

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

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, Hyperkalzämie 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.

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

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

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, Hyperkalzämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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

Kochsalz

Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung der Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid.

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

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung der Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid.

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

Die diuretischen, natriuretischen und antihypertensiven Wirkungen der Thiaziddiuretika können durch die gleichzeitige Anwendung von NSAR abgeschwächt sein. Bei manchen Patienten kann die antihypertensive Wirkung der ACE-Hemmer vermindert sein, wenn gleichzeitig Indometacin verabreicht wird. In einer kontrollierten klinischen Studie, zeigten sich keine Wechselwirkungen zwischen Indometacin und der antihypertensiven Wirkung von Benazepril.

Ionenaustauschharze

Bei gleichzeitiger Anwendung von anionischen Austauschharzen wird die Resorption von Hydrochlorothiazid verringert.

Hoch dosierte Salicylatgaben

Verstärkung der toxischen ZNS-Wirkung von Salicylaten durch Hydrochlorothiazid.

Kalium, kaliumsparende Diuretika

Die gleichzeitige Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren, Amilorid), Kaliumergänzungsmitteln, Kalium enthaltendem Salzersatz oder anderen Arzneimitteln, die ihrerseits zu einer erhöhten Serum-Kalium-Konzentration führen (z.B. Heparin) wird nicht empfohlen, da dadurch das Risiko einer Hyperkaliämie erhöht werden kann. Wird eine solche Begleitmedikation trotzdem als notwendig erachtet, wird eine Überwachung des Serumkaliums angeraten.

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

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

Eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kaliums und EKGs wird empfohlen, wenn die Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch Störung des Serum-Kaliums in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beeinflusst werden (z.B. Digitalis-Glykoside, Antiarrhythmika) oder mit anderen Arzneimitteln, wie den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln (einschließlich einiger Antiarrhythmika), die Torsade de pointes auslösen, wobei Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor ist

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

Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin, Adrenalin)

Die Wirkung kann abgeschwächt werden.

Tetracycline

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

Lithium

Erhöhte Serumlithiumspiegel und Symptome einer Lithium-Intoxikation wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie, die gleichzeitig mit Lithium behandelt wurden, berichtet. Da die renale Clearance von Lithium durch Thiazide reduziert wird, wird das Risiko einer Lithium-Intoxikation vermutlich zusätzlich erhöht, wenn – wie es bei einer Behandlung mit der Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid der Fall ist – ein Thiazid-Diuretikum zusammen mit einem ACE-Hemmer gegeben wird. Vorsicht ist bei

der gleichzeitigen Behandlung mit der Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid und Lithium erforderlich und häufige Kontrollen des Serumlithium-Spiegels werden empfohlen.

Alkohol

Verstärkung der Blutdrucksenkung und der Alkoholwirkung.

Digitalisglykoside

Wirkungen und Nebenwirkungen von Digitalisglykosiden können bei vorhandenem Kalium und/oder Magnesiummangel verstärkt werden.

Als unerwünschte Nebenwirkung kann eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie auftreten, wodurch die Entstehung Digitalis-induzierter Herzrhythmusstörungen begünstigt wird (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

Wirkungsabschwächung durch Hydrochlorothiazid sowie Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes durch Benazeprilhydrochlorid.

In seltenen Fällen kommt es bei Diabetikern, die einen ACE-Hemmer (einschließlich Benazepril) zusammen mit Insulin oder oralen Antidiabetika erhalten, zu einer Hypoglykämie. Eine Dosisanpassung von Insulin oder dem oralen Antidiabetikum kann erforderlich sein, wenn die Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid gleichzeitig verabreicht wird. Die Patienten sollten daher auf die Möglichkeit von hypoglykämischen Reaktionen hingewiesen und entsprechend überwacht werden.

Thiazid-Diuretika (einschließlich Hydrochlorothiazid) können die Glucosetoleranz beeinflussen. Eine erneute Dosisanpassung von Insulin und oralen Antidiabetika kann notwendig sein.

Goldverbindungen

Nitritoide Reaktionen (Symptome wie Flush, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die mit injizierbaren Goldverbindungen (z.B. Natriumaurothiomalat) behandelt wurden und eine ACE-Hemmer-Therapie erhielten.

Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylate oder Laxanzienabusus

Erhöhte Kalium- und/oder Magnesiumverluste durch Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Allopurinol, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide, Procainamid

Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat)

Verstärkte Knochenmarktoxizität (insbesondere Granulozytopenie) durch Hydrochlorothiazid.

Hypnotika, Narkotika, Anästhetika

Verstärkter Blutdruckabfall (der Anästhesist muss über die Therapie mit Benazeplus STADA® informiert werden).

Colestyramin oder Colestipol

Einzeldosen von entweder Colestyramin oder Colestipol-Harzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85% bzw. 43%.

Muskelrelaxanzien vom Curaretyp

Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung durch Hydrochlorothiazid (der Anästhesist muss über die Therapie mit Benazeplus STADA® informiert werden).

Andere Antihypertensiva

Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) verstärken die Wirkung von antihypertensiven Arzneimitteln (z.B. Guanethidin, Methyl dopa, Betablocker, Vasodilatoren, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer).

Methyldopa

Über hämolytische Anämie wurde in der Literatur bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Hydrochlorothiazid und Methyldopa berichtet.

Allopurinol und Zytostatika

Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika kann die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen. Und die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln (wie z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) kann vermindert und deren myelosuppressive Wirkung verstärkt werden.

Harnsäuresenkende Pharmaka

Wirkungsabschwächung durch Hydrochlorothiazid.

Amantadin und Diazoxid

Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika (einschließlich Hydrochlorothiazid) kann das Risiko für Amantadin-bedingte Nebenwirkungen erhöhen und die blutzuckersenkende Wirkung von Diazoxid verstärken.

Vitamin D, Calciumsalze

Die Gabe von Thiazid-Diuretika mit Vitamin D oder mit Calciumsalzen kann zu einem verstärkten Anstieg des Serumcalciums führen.

Ciclosporin

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie oder Gicht-artiger Komplikationen verstärken.

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden)

Die Bioverfügbarkeit von Diuretika des Thiazid-Typs kann durch anticholinerge Wirkstoffe erhöht sein, offensichtlich infolge einer Verminderung der gastrointestinalen Motilität und Magenentleerungsgeschwindigkeit.

Carbamazepin

Patienten, die gleichzeitig Hydrochlorothiazid und Carbamazepin erhalten, können eine Hyponatriämie entwickeln. Diese Patienten sollten daher über die Möglichkeit von hyponatriämischen Reaktionen informiert und entsprechend überwacht werden.

mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Benazepril

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 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, Hyperkalämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

Hydrochlorothiazid

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

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

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

Stillzeit

Benazepril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen

von Benazepril in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Benazeplus STADA® während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

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

Hydrochlorothiazid

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

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Reaktionsfähigkeit dermaßen beeinträchtigt sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Da bei antihypertensiven Mitteln, insbesondere bei ACE-Hemmern, Schwindel auftreten kann, ist es ratsam beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

Die unerwünschten Wirkungen, die mit der Kombination aus Benazepril und Hydrochlorothiazid auftraten, glichen denen, die bei Benazepril oder Hydrochlorothiazid festgestellt wurden; sie waren meist leichter und vorübergehender Natur. Nachfolgend sind die für die Kombination aus Benazepril und Hydrochlorothiazid berichteten Nebenwirkungen aufgelistet.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Angioödem, Ödeme des Gesichts und/oder der Lippen (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypokaliämie.

Sehr selten: Hyponatriämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Nervosität, Angstgefühle.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl.
 Selten: Insomnie, Drehschwindel, Parästhesien, Somnolenz.
 Sehr selten: Tinnitus
 Nicht bekannt: Synkope.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen.
 Selten: Schmerzen in der Brust.

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie.
 Selten: Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, Symptome einer Infektion der Atemwege.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen- und Darmbeschwerden.
 Selten: Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.
 Sehr selten: Dysgeusie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Hautrötung, Pruritus, Photosensibilisierungsreaktion.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Arthralgie, Arthritis, Mylgie, Schmerzen des Bewegungsapparates.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Pollakisurie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fatigue

Untersuchungen

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

Ein geringfügiger Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Serum-Kreatinin, der bei Absetzen der Therapie reversibel war, wurde bei Patienten beobachtet, die Benazeprilhydrochlorid/Hydrochlorothiazid in Dosen von 20 mg/25 mg oder mehr erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine leichte Verringerung der mittleren Serumkonzentration von Kalium wurde in einigen klinischen Studien festgestellt, und nur 0,29% der mit der Kombination Benazeprilhydrochlorid/Hydrochlorothiazid behandelten Patienten entwickelten eine Hypokaliämie (mehr als 0,5 mmol/l unter dem normalen Bereich). Hyponatriämie, erhöhte Harnsäure und verringertes Hämoglobin wurden ebenfalls bei Patienten berichtet, die die Kombination aus Benazeprilhydrochlorid mit Hydrochlorothiazid erhielten.

Benazepril

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie.
 Nicht bekannt: Agranulozytose, Neutropenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktoide Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperkaliämie.

Herzerkrankungen

Selten: Angina pectoris, Arrhythmien.
 Sehr selten: Myokardinfarkt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Pankreatitis.
 Nicht bekannt: Angioödem des Dünndarms.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Pemphigus.
 Sehr selten: Steven-Johnson-Syndrom.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Einschränkung der Nierenfunktion.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde in großem Umfang über viele Jahre verschrieben, manchmal in höheren Dosen als die in Benazeplus STADA® enthaltenen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, als Monotherapie behandelt wurden.

Elektrolyte und Stoffwechselstörungen

Siehe Abschnitt 4.4.

Andere Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura.

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

Nicht bekannt: aplastische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: verminderter Appetit.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Schlafstörungen, Depressionen.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Parästhesien.

Augenerkrankungen

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

Nicht bekannt: akute Myopie und sekundäres akutes Engwinkelglaukom.

Herzerkrankungen

Selten: Arrhythmien.

Gefäßerkrankungen

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

Sehr selten: nekrotisierende Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Atemnot einschließlich Lungenentzündung, Lungenödem.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: leichte Übelkeit, leichtes Erbrechen.
 Selten: Unwohlsein im Bauch, Obstipation, Diarrhö.

Sehr selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Cholestase, Gelbsucht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag.

Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktionen.

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

Nicht bekannt: Erythema multiforme.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: akutes Nierenversagen.

Nicht bekannt: Nierenfunktionseinschränkung und Nierenversagen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Fieber, Asthenie.

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 5

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit der Kombination von Benazepril und Hydrochlorothiazid.

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

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

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

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

Nach der Einnahme einer Überdosis ist die Einweisung in eine intensivmedizinische Station wünschenswert, um eine Hypotonie – die lang anhaltend sein kann – durch intravenöse Verabreichung von Plasmaersatzmitteln oder – wenn das Ergebnis unzureichend ist – mit Katecholaminen zu beheben.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkungsmechanismus

Benazeprilhydrochlorid

Benazeprilhydrochlorid wird in der Leber zu Benazeprilat hydrolysiert, welches ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms ist. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration kommen kann. Aus dem Wegfall der negativen Rückkoppelung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasminogenaktivität. Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial]) und „VA NEPHRON-

D^a [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 Vorge-schichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

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

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

Hydrochlorothiazid

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

Hydrochlorothiazid wird aktiv in den proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten. Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäß-

widerstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin und Angiotensin II diskutiert.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Kombination von Benazepril mit Hydrochlorothiazid hat sowohl eine antihypertensive als auch eine diuretische Wirkung.

Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid werden allein und kombiniert zur Hochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider Komponenten sind etwa additiv, Benazeprilhydrochlorid kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

Benazeprilhydrochlorid

Benazeprilhydrochlorid führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt. Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Benazeprilhydrochlorid eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmastrom und glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1 Stunde nach oraler Gabe von Benazeprilhydrochlorid, die maximale Wirkung wurde in der Regel nach ca. 2–4 Stunden erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Benazeprilhydrochlorid-Dosis war in der Regel nach 3–4 Wochen ersichtlich.

Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während der Langzeittherapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Benazeprilhydrochlorid führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Hydrochlorothiazid

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Benazeprilhydrochlorid

Die Resorption von Benazeprilhydrochlorid erfolgt schnell nach oraler Applikation, maximale Plasmakonzentrationen des unveränderten Benazeprilhydrochlorids werden nach 0,5 Stunden erreicht. Der resorbierte Anteil – bestimmbar über den Nachweis von Benazeprilhydrochlorid und der Metaboliten im Urin – beträgt mindestens 37% der applizierten Dosis. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert die Resorption von Benazeprilhydrochlorid, hat aber keinen Einfluss auf den resorbierten Anteil. Deshalb kann die Einnahme von Benazeprilhydrochlorid gleichzeitig mit oder unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Es erfolgt eine rasche biologische Aktivierung zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Benazeprilat, der seine maximale Plasmakonzentration nach 1,5 Stunden erreicht. Die AUC von Benazeprilat ist 10-mal größer

als die von Benazeprilhydrochlorid. Nach einer einzelnen oralen Dosis von Benazeprilhydrochlorid ist die Plasmakinetik gekennzeichnet durch eine schnelle Elimination der unveränderten Substanz (vollständig nach 4 Stunden) und eine biphasische Elimination des Metaboliten Benazeprilat. Die terminale Eliminationsphase des Benazeprilats nach Ablauf von 24 Stunden ist wahrscheinlich Ausdruck der starken Bindung von Substanz an das Angiotensin-Converting-Enzym. Die Kinetik ändert sich nicht nach wiederholter Applikation (5–20 mg täglich).

Bei Dauertherapie mit 1-mal täglicher Einnahme kommt es nicht zu einer signifikanten Akkumulation. Die effektive Halbwertszeit von Benazeprilat, die für das Erreichen der *Steady-State*-Wirkstoffkonzentrationen im Plasma maßgeblich ist, beträgt 10–11 Stunden. Ein *Steady State* wird nach etwa 2–3 Tagen erreicht.

Nach einer oralen Dosis von Benazeprilhydrochlorid finden sich nur Spuren von unverändertem Benazeprilhydrochlorid im Urin, wogegen ungefähr 20% der Dosis als Benazeprilat ausgeschieden werden. Zwei weitere Metaboliten sind acylierte Glukuronidabkömmlinge von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat.

Bei Dosierungen von 5–20 mg sind die AUC und die maximalen Plasmakonzentrationen von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat ungefähr proportional zur Höhe der applizierten Dosis. Untersuchungen haben gezeigt, dass es bei Dosen zwischen 2 und 80 mg zu kleinen, aber statistisch signifikanten Abweichungen von dieser Dosisproportionalität kommt. Das kann auf die gesättigte Bindung von Benazeprilat an das Angiotensin-Converting-Enzym zurückzuführen sein.

Die Plasmaproteinbindung von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat liegt ungefähr bei 95%. Bei hypertensiven Patienten korreliert die Tal-Plasmakonzentration von Benazeprilat im *Steady State* mit der Höhe der täglichen Dosis.

Bei älteren Patienten bzw. leichteren oder mäßigeren Einschränkungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) wird die Kinetik von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat nur sehr geringfügig beeinflusst. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patienten nicht notwendig.

Die Kinetik von Benazeprilat wird wesentlich beeinflusst durch eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min); es kommt zu einer langsamen Elimination und zu einer stärkeren Akkumulation, deshalb besteht die Notwendigkeit einer Dosisreduktion. Selbst bei Patienten mit einer im Endstadium befindlichen Nierenerkrankung werden Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat aus dem Plasma eliminiert mit einer Kinetik, die bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung ähnelt. Benazeprilat ist nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß dialysierbar.

Die Bioverfügbarkeit von Benazeprilhydrochlorid wird durch folgende Co-Medikation nicht beeinflusst: Hydrochlorothiazid, Furosemid, Chlortalidon, Digoxin, Propranolol,

Atenolol, Nifedipin, Naproxen oder Cimetidin. Ebenso beeinflusst die gleichzeitige Applikation von Benazeprilhydrochlorid nicht wesentlich die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel (die Kinetik von Cimetidin wurde nicht untersucht).

Stillzeit

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60–75% resorbiert.

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

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (mehr als 95%), nach oraler Einzeldosis werden 50–70% der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erschienen nachweisbare Mengen im Urin. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–8 Stunden. Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung vermindert und die Halbwertszeit verlängert. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid.

Bioverfügbarkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten haben kein spezifisches Gefährdungspotential für den Menschen basierend auf konventionellen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potential ergeben. Mit der Kombination aus Benazepril und Hydrochlorothiazid wurden keine Reproduktionstoxizitätsstudien durchgeführt. Tierstudien, die mit Benazepril oder Hydrochlorothiazid allein durchgeführt wurden, induzierten embryotoxische (Benazepril) aber keine teratogenen Wirkungen bei drei Spezies (Benazepril, Hydrochlorothiazid). Andere ACE-Hemmer hatten Einfluss auf die späte

fetale Entwicklung, die zu fetalem Tod und kongenitalen Effekten, insbesondere am Schädel führten. Über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsretardierung und offenen Ductus arteriosus wurde berichtet. Die Entwicklungsanomalien werden teilweise auf die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf eine durch eine maternale Hypotension ausgelöste Ischämie mit anschließendem Abfall des fetal-plazentaren Blutflusses und damit einer Minderversorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen, zurückgeführt.

In Untersuchungen am Tier überschreitet Hydrochlorothiazid die Plazenta.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
 Lactose-Monohydrat
 vorverkleisterte Stärke (Mais)
 hydriertes Rizinusöl

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

Benazeplus STADA® 10 mg/12,5 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 98 Filmtabletten.

Benazeplus STADA® 20 mg/25 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 98 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
 Stadastraße 2–18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888
 Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummern

56748.00.00
 56748.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 24. Mai 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

20. Januar 2011

10. Stand der Information

Juni 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin