

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

30320225-
38745 03-08-2017

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кордибенз плюс 20 mg/25 mg филмирани таблетки
Cordibenz plus 20 mg/25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 20 mg беназеприлов хидрохлорид (*benazepril hydrochloride*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат, рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Кордибенз плюс 20 mg/25 mg – овални, тъмнорозови на цвят, филмирани таблетки с диаметър 11 x 5,5 mm, с делителна черта от двете страни и маркирани с ВН.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония, когато е показано лечение с комбиниран продукт.
Фиксираната комбинация Кордибенз плюс не е подходяща за начална терапия или титриране на дозата, но е подходяща за заместване на свободна комбинация на 10 mg или 20 mg беназеприлов хидрохлорид и 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид при поддържаща терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Като основен принцип, лечението на високото артериално налягане трябва да започне с ниски и бавно повишаващи се дози на активните вещества поотделно.
Ако няма отговор към лечението, дозата на комбинацията не трябва да се повишава. В този случай лечението трябва да продължи с индивидуалните компоненти в подходящо съотношение.
Тъй като при повишаване на дозата на беназеприлов хидрохлорид може да настъпи ексцесивно спадане на артериалното налягане, особено при пациенти с изчерпване на солите и/или течностите (повръщане/диария, предходна диуретична терапия) или тежка хипотония, е необходимо наблюдение на пациента най-малко 6 часа.
Преди началото на лечението с тази комбинация трябва да се възстанови балансът на солите и телесните течности.
Дозата трябва да се адаптира към индивидуалните изисквания на пациента.
Интервалът между индивидуалното повишаване на дозата не трябва да е по-кратък от 3 - 4 седмици.



Фиксираната комбинация Кордобенз плюс от беназеприлов хидрохлорид 20 mg с хидрохлоротиазид 25 mg трябва да се прилага само след първоначално лечение със свободна комбинация беназеприлов хидрохлорид и хидрохлоротиазид и проведено след това подходящо титриране на дозата, при което е установено, че тази дозова форма е подходяща.

Обичайната доза при пациенти, при които е показана комбинирана терапия с тази дозова форма е 1 филмирана таблетка Кордобенз плюс 20 mg/25 mg дневно.

В изолирани случаи на високо артериално налягане, което се контролира трудно, може да се обсъди лечение с по 1 филмирана таблетка Кордобенз плюс 20 mg/25 mg два пъти дневно, сутрин и вечер.

Бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс > 30 ml/min: обичайната първоначална дозировка е една таблетка като еднократна дневна доза. При тези пациенти, обичайната медицинска практика се състои от периодичен контрол на калия и креатинина, например на всеки два месеца по време на терапевтичното стабилизиране.

Креатининов клирънс 30 – 60 ml/min или серумен креатинин > 1,2 < 1,8 mg/dl

При тези пациенти трябва да се проявява особено внимание при титриране на индивидуалните компоненти.

Креатининов клирънс под 30 ml/min: употребата е противопоказана.

Пациенти в старческа възраст

При тези пациенти трябва да се проявява особено внимание при титриране на индивидуалните компоненти.

Препоръчително е лечението да започне с прием на таблетка от 10 mg/12,5 mg.

Начин и продължителност на приложение

Перорално приложение.

Приемът на беназеприл/хидрохлоротиазид не зависи от приема на храна. Показаната дневна доза трябва да се приема сутрин с голямо количество течност.

Филмираните таблетки не трябва да се делят.

Продължителността на приложение се определя от лекуващия лекар.

4.3 Противопоказания

- Установена свръхчувствителност към беназеприл или към хидрохлоротиазид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Установена свръхчувствителност към някой друг ACE инхибитор или към други сулфонамид производни;
- Анамнеза за ангиоедем, който е свързан или не е свързан с предходна терапия с ACE инхибитори;
- Анурия, тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) и чернодробна недостатъчност;
- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Едновременната употреба на Кордобенз плюс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Анафилактоидни и свързани реакции

При пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, могат да настъпят различни нежелани лекарствени реакции, някои от които сериозни, вероятно защото инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим оказват влияние върху метаболизма на ейкозаноиди и полипептиди, включително и ендогенен брадикинин.

Ангиоедем

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително беназеприл се наблюдава ангионевротичен едем на лицето, устните, езика, глотиса и ларинкса, който може да настъпи по всяко време на лечението. В такива случаи лечението с беназеприл/хидрохлоротиазид трябва незабавно да се преустанови и да се осигурят подходяща терапия и наблюдение до пълно и трайно отзвучаване на признаците и симптомите. Когато отокът е ограничен и обхваща само областта на лицето и устните състоянието обикновено отзвучава без прилагане на терапия или само с назначаване на антихистамини. Ангиоедем, който включва и ларингеален едем може да бъде с фатален изход. При обхващане на езика, глотиса или ларинкса незабавно трябва да се приложи подходяща терапия, напр. подкожно инжектиране на адреналин 1:1 000 (0,3 - 0,5 ml) и се предприемат мерки за поддържане на проходими дихателни пътища. АСЕ инхибиторите предизвикват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, в сравнение с тези от бялата раса.

Съпътстваща употреба на инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

Пациенти, които приемат съпътстващо инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (т. е. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5).

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация

При двама пациенти, провеждащи десенсибилизация с отровата на хименоптера (отрова при ужилване от оса) са наблюдавани животозастрашаващи анафилактоидни реакции, по време на лечение с АСЕ инхибитори. Тези реакции са избегнати при временно прекратяване на лечението с АСЕ инхибитора.

Анафилактоидни реакции при използване на мембрани

При пациенти, диализирани с високопропускливи (high-flux) мембрани, провеждащи едновременно терапия с АСЕ инхибитор се съобщава за анафилактоидни реакции.

Анафилактоидни реакции са наблюдавани и при пациенти, провеждащи LDL (Low Density Lipoproteins – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат.

Симптоматична хипотония

Както при употреба на други АСЕ инхибитори, така и при употреба на беназеприл в редки случаи може да се наблюдава симптоматична хипотония, предимно при пациенти със загуба на соли и течности вследствие на продължително лечение с диуретици, ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане. Преди началото на лечение с беназеприл/хидрохлоротиазид трябва да се коригират загубите на течности и соли.

Беназеприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва внимателно при пациенти, лекувани едновременно с други антихипертензивни средства. Тиазидната компонента на комбинацията беназеприл/хидрохлоротиазид може да усилва действието на други антихипертензивни средства. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и ако е необходимо да се приложи интравенозно физиологичен разтвор. Лечението с беназеприл/хидрохлоротиазид може да бъде продължено след възстановяване на кръвното налягане и обема до нормалните.



При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, терапията с АСЕ инхибитори може да предизвика тежка хипотония, която да бъде придружена с олигурия, и/или прогресивна азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. При такива пациенти терапията трябва да се провежда под внимателно лекарско наблюдение. Пациентите се проследяват внимателно през първите две седмици от лечението и при повишаване на дозата на беназеприл или на диуретика.

Нарушена бъбречна функция

Комбинацията беназеприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с бъбречно заболяване. При такива пациенти тиазидите могат да предизвикат азотемия и ефектите след многократно дозиране могат да бъдат кумулативни. При потискане на системата ренин-ангиотензин от беназеприл при чувствителни пациенти могат да се появят промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин, лечението с АСЕ инхибитори (включително беназеприл) може да доведе до бъбречна дисфункция, олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) до остра бъбречна недостатъчност.

В малко проучване при пациенти с хипертония и стеноза на бъбречната артерия на един или на двата бъбрека са наблюдавани бъбречна недостатъчност, олигурия, увеличение на кръвната урея и серумния креатинин след лечение с беназеприл; тези промени са били обратими при прекратяване на лечението или понижаване на дозата на беназеприл, на диуретика или и на двете. Бъбречната функция трябва да се наблюдава през първите няколко седмици от лечението, ако такива пациенти се лекуват с комбинацията беназеприл/хидрохлоротиазид.

При някои пациенти с хипертония, получаващи беназеприл, които нямат изявено предхождащо бъбречно заболяване се наблюдават повишени стойности на кръвната урея и серумния креатинин (обикновено леки и преходни), особено когато беназеприл се прилага едновременно с диуретик. Възможно е да се наложи понижаване на дозата или прекратяване на лечението с беназеприл/хидрохлоротиазид. При оценка на състоянието на пациенти с хипертония е необходимо да се проследява бъбречната функция (вж. точки 4.3 Противопоказания и 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Агранулоцитоза/неутропения

След приложение на друг АСЕ инхибитор (каптоприл) се съобщава за агранулоцитоза и потискане на функцията на костния мозък; такива прояви се наблюдават по-често при пациенти с бъбречно увреждане, особено ако са съпроводени със съдова колагеноза, като лупус еритематозус или склеродерма. Няма достатъчно налични данни от клинични проучвания с беназеприл въз основа на които да се прецени дали беназеприл може да предизвика или не подобни случаи на агранулоцитоза.

При пациенти със съдови колагенози, особено ако са свързани с увредена бъбречна функция е необходимо да се наблюдава броят на левкоцитите.

Хепатит и чернодробна недостатъчност

При пациенти на лечение с АСЕ инхибитори в редки случаи се съобщава предимно за холестатичен хепатит и в изолирани случаи за поява на остра чернодробна недостатъчност, някои от които фатални. Механизмът не е изяснен. Пациентите, приемащи АСЕ инхибитори, при които се развие жълтеница или се наблюдава значително повишение на чернодробните ензими трябва да прекратят лечението с АСЕ инхибитора и да останат под медицинско наблюдение.

Нарушена чернодробна функция

Беназеприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо заболяване на черния дроб, тъй като



незначителни изменения на водно-електролитния баланс могат да ускорят появата на чернодробна кома (вж. Чернодробна недостатъчност).

Системен лупус еритематозус

Има съобщения, че тиазидните диуретици могат да обострят или да активират системен лупус еритематозус.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамид или лекарства, производни на сулфонамид, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, която води до преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Въпреки че хидрохлоротиазид е сулфонамид, досега с хидрохлоротиазид са съобщавани само изолирани случаи на остра закритоъгълна глаукома, без определена причинна връзка. Симптомите са остра поява на намалена зрителна острота или болка в очите и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на терапията с лекарствения продукт. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Основното лечение е да се прекрати приема на лекарствения продукт възможно най-бързо. Може да се наложи незабавна медицинска помощ или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остава неповлияно. Рисков фактор за поява на остра закритоъгълна глаукома може да бъде анамнеза за алергия към сулфонамид или пеницилин.

Предпазни мерки

Промени в серумните електролити

По време на лечение с АСЕ инхибитори в редки случаи е наблюдавано повишение на серумния калий. Лечението с тиазидни диуретици е свързано с хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тези нарушения понякога са съпроводени с един или няколко от следните симптоми: сухота в устата, жажда, слабост, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и гадене, ксеростомия, астения, сомнолентност, мускулни спазми.

Хипокалиемията може да повиши чувствителността или да усилва реакцията на сърцето към токсичните ефекти на дигиталис. Рискът от хипокалиемия е по-висок при пациенти, страдащи от цирроза на черния дроб, при пациенти с форсирана диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и пациенти, провеждащи едновременно лечение с кортикостероиди или АСТН. За да се установят всякакви нарушения на електролитния дисбаланс трябва да се извърши първоначално и периодично мониториране на серумните електролити на подходящи интервали.

При пациенти, приемащи АСЕ инхибитор и тиазиден диуретик, включително беназеприл/хидрохлоротиазид, трябва да се избягва лечение с калиева сол или калий-съхраняващ диуретик, освен ако не се счита за необходимо (вж. точка 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Независимо че при прилагането на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, особено



при пациенти с форсирана диуреза или с тежка цироза, едновременното лечение с фозиноприл може да редуцира диуретик-индуцираната хипокалиемия.

Хиперкалиемия:

По време на лечение с АСЕ инхибитори може да възникне хиперкалиемия. Пациентите с риск за развитие на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хипоалдостеронизъм, които приемат същевременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварска сол или тези пациенти, които употребяват лекарствени продукти, свързани с повишаване стойностите на калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол). Ако се счита за подходящо прилагането на описаните по-горе продукти се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Тиазидите понижават калциевата екскреция. При няколко пациента след продължително лечение с тиазиди са наблюдавани патологични промени във функцията на паратиреоидните жлези с хиперкалциемия и хипофосфатемия. При поява на хиперкалциемия е необходимо допълнително уточняване на диагнозата. Не са наблюдавани честите усложнения, характерни при хиперпаратиреоидизъм, като бъбречна литиаза, костна резорбция, пептични язви. Установено е, че тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да предизвика хипомагнезиемия.

Други метаболитни нарушения

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациенти с диабет може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или на пероралните хипогликемични средства. По време на лечението с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет. Тиазидната диуретична терапия може да бъде свързана с повишени стойности на холестерола и триглицеридите, въпреки че при доза от 12,5 mg, която се съдържа в комбинацията беназеприл/хидрохлоротиазид са съобщавани минимални или никакви ефекти. При някои пациенти, приемащи тиазиди може да се наблюдава хиперурикемия или да възникне подагра.

Кашлица

При лечение с АСЕ инхибитори, вероятно поради потискане на разграждането на ендогенния брадикинин може да се появи кашлица, която е непродуктивна, персистираща и винаги отзвучава след прекратяване на лечението. Предизвиканата от АСЕ инхибитори кашлица трябва да бъде включена в диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/анестезия

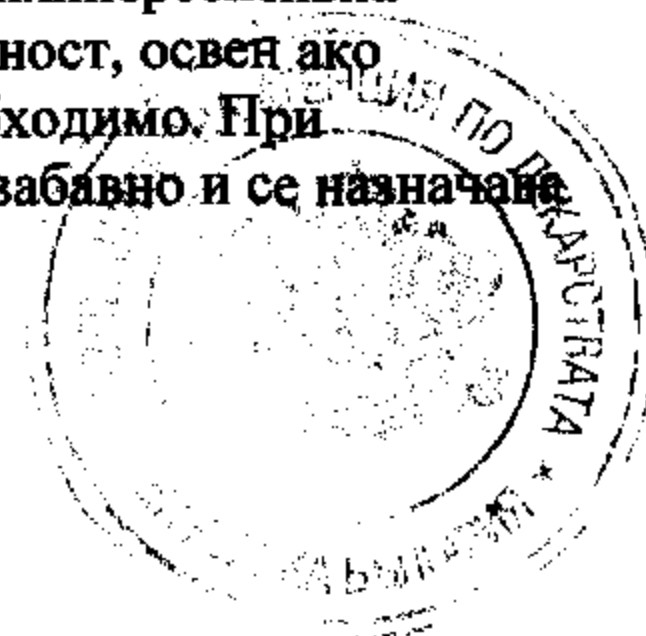
Преди операция анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът провежда терапия с АСЕ инхибитор. По време на анестезия със средства, които предизвикват хипотония, АСЕ инхибиторите може да блокират образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Хипотонията, възникваща по този механизъм, трябва да се коригира чрез увеличаване на вливанията.

Аортна или митрална стеноза

Както при всички други вазодилататори, включително АСЕ инхибитори е необходимо повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза.

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на подходяща алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитори не се счита за крайно необходимо. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори се прекратява незабавно и се назначава



подходяща алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Рициновото масло в състава на продукта може да причини стомашно разстройство и диария.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на **АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен** се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Не се препоръчва едновременната употреба на **калий-съхраняващи диуретици** (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, тъй като това може да увеличи риска от хиперкалиемия. Ако въпреки това се счита за необходимо да се приложат, като съпътстваща мярка се препоръчва мониториране на серумния калий.

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с **циклоспорин и хепарин** може да настъпи хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Едновременното лечение с **циклоспорин** може да повиши риска от хиперурикемия и усложненията, свързани с подагратата. В литературата има съобщения за хемолитична анемия, която се наблюдава при едновременна употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.

По време на терапия с **литий** при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори (вкл. беназеприл) се съобщава за повишени стойности на литий в серума и за симптоми на литиева интоксикация.

Тъй като бъбречният клирънс на литий се редуцира от тиазидите, се предполага, че рискът от литиева токсичност се увеличава допълнително, когато тиазиден диуретик се приема едновременно с АСЕ инхибитор, следователно и при терапия с беназеприл/хидрохлоротиазид. При едновременно приложение на беназеприл/хидрохлоротиазид и литий се препоръчва повишено внимание и често проследяване на стойностите на литий в серума.

В редки случаи, при пациенти с диабет, приемащи едновременно АСЕ инхибитори (включително беназеприл) и **инсулин или перорални антидиабетни средства** може да се появи хипогликемия. Следователно при едновременно приложение на беназеприл/хидрохлоротиазид е възможно да се наложи корекция на дозата на инсулина или на пероралното антидиабетно средство. Поради това такива пациенти трябва да бъдат информирани за възможността от хипогликемични реакции и трябва да бъдат проследявани внимателно.

Злато: При пациенти, провеждащи едновременно лечение с инжекционни разтвори, съдържащи злато (натриев ауротиомалат) и АСЕ инхибитори се съобщава за нитритни реакции (симптомите са зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония).

Тиазидите потенцират действието на **кураре-производните**. Тиазидите (включително хидрохлоротиазид) потенцират действието на **антихипертензивните лекарствени продукти** (напр. гванетидин, метилдопа, бета-блокери, вазодилататори, калциеви антагонисти, АСЕ инхибитори).



Хипокалиемичният ефект на диуретиците (включително хидрохлоротиазид) може да се усилва от **кортикостероиди; АСТН, амфотерицин и карбеноксолон** (вж. също точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Тиазид предизвикана **хипокалиемия или хипомагнезиемия** могат да се наблюдават като нежелани реакции, които улесняват появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Тиазидните диуретици (включително хидрохлоротиазид) могат да нарушат **глюкозния толеранс**. Възможно е да се наложи коригиране на дозата на инсулина и на пероралните антидиабетни средства.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина, използвана като противовъзпалително средство: Когато АСЕ инхибиторите се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства, може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с вече нарушена бъбречна функция. При използване на комбинациите е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстваща терапия и периодично след това.

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на **анион-обменни смоли**.

Еднократни дози от смолите **холестирамин или колестипол** свързват хидрохлоротиазид и редуцират абсорбцията му от гастроинтестиналния тракт съответно с до 85% и 43%.

Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към **алопуринол**, и може да намали бъбречната екскреция на **цитотоксични лекарствени продукти** (например циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

mTOR инхибитори: Рискът от ангиоедем може да е повишен при пациенти, които получават едновременно АСЕ инхибитори и mTOR инхибитори (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

Едновременната употреба на тиазидни диуретици (включително хидрохлоротиазид) може да повиши риска от нежелани лекарствени реакции, причинени от **амантадин** и може да усилва хипергликемичния ефект на **диазоксид**.

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се увеличи от **антихолинергични средства** (например атропин, бипериден), очевидно поради намаляване на стомашно-чревната перисталтика и скоростта на изпразване на стомаха.

Приемът на тиазидни диуретици с **витамин D** или с **калциеви соли** може да потенцира повишаването на серумния калций.



При пациенти, приемащи хидрохлоротиазид едновременно с карбамазепин, може да се наблюдава хипонатриемия. По тази причина такива пациенти трябва да бъдат информирани за възможността от поява на хипонатриемични реакции и трябва да бъдат внимателно мониторирани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на беназеприл/хидрохлоротиазид е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3 Противопоказания).

АСЕ инхибитори:

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Използването на АСЕ инхибитори е противопоказано по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след прием на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, въпреки това слабо повишен риск не може да бъде изключен. Пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на подходяща алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитори не се счита за крайно необходимо. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори се прекратява незабавно и се назначава подходяща алтернативна терапия.

Известно е, че приемането на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър от бременността води до фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидроамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При лечение с АСЕ инхибитори по време на втория триместър от бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са били изложени на АСЕ инхибитори по време на бременността трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид:

Опитът с прилагане на хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено по време на първия триместър. Проучванията върху животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Като се има предвид фармакологичният механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му по време на втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопения.

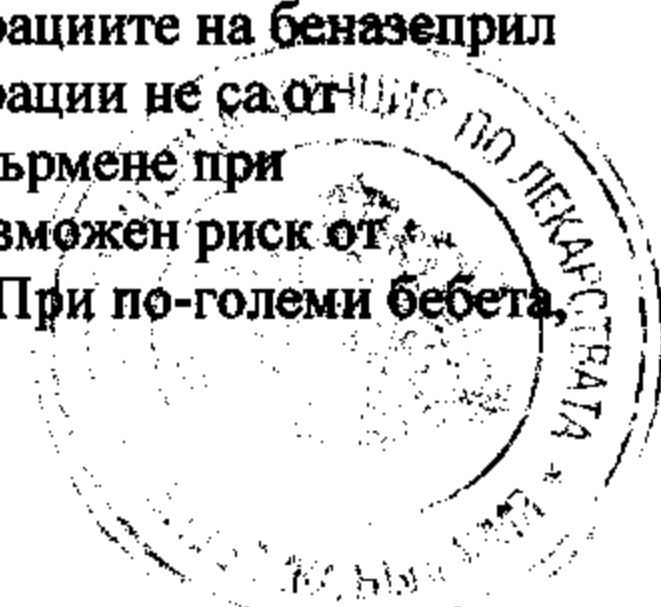
Хидрохлоротиазид не трябва да се употребява за терапия на гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от понижаване на плазменния обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки ситуации, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Беназеприл:

Данните от ограничени фармакокинетични проучвания показват, че концентрациите на беназеприл в майчиното мляко са много ниски (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации не са от клинично значение не се препоръчва употребата на беназеприл по време на кърмене при недоносени деца и през първите няколко седмици след раждането, поради възможен риск от кардиоваскуларни и бъбречни ефекти и липса на достатъчно клиничен опит. При по-големи бебета,



беназеприл може да се прилага по време на кърмене, ако лечението за майката е необходимо, като децата трябва да се наблюдават за нежелани лекарствени реакции.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в майчиното мляко в малки количества. Тиазидите във високи дози водят до интензивна диуреза и могат да потиснат лактацията. Употребата на беназеприл/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако по време на кърмене се налага лечение с беназеприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага възможно най-ниската доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Препоръчва се повишено внимание при шофиране или работа с машини, тъй като може да се наблюдава вертиго след приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти, особено ACE-инхибитори.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценка на честотата: много редки (< 0,01%), редки $\geq 0,01\%$ до < 0,1%, нечести $\geq 0,01\%$ до, < 1%), чести $\geq 1\%$ до < 10%), много чести $\geq 10\%$).

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с беназеприл/хидрохлоротиазид, са същите като тези, които са съобщавани с беназеприл или хидрохлоротиазид и обикновено са леки и преходни. Нежеланите реакции, съобщавани с беназеприл/хидрохлоротиазид са изброени по-долу.

Нарушения на имунната система

Редки: ангиоедем, оток на устните и/или лицето (вж. "Предупреждения: Анафилактоидни и свързани реакции").

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: хипокалиемия.

Много редки: хипонатриемия.

Психични нарушения

Редки: нервност, тревожност.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, виене на свят.

Редки: безсъние, световъртеж, парестезии, сънливост.

Много редки: тинитус.

С неизвестна честота: синкоп

Сърдечни нарушения

Чести: сърцебиене.

Редки: болка в гърдите.

Съдови нарушения

Чести: ортостатична хипотония

Редки: хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: кашлица, симптоми от страна на дихателните пътища.



Стомашно-чревни нарушения

Чести: дискомфорт в коремната област.

Редки: диария, запек, гадене, повръщане, болки в областта на корема.

Много редки: нарушения във вкуса.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив, зачервяване на кожата, сърбеж, фоточувствителност.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: артралгия, артрит, миалгия, мускулноскелетни болки.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: полакиурия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора.

Изследвания

Редки: повишени стойности на пикочна киселина в кръвта, увеличение на кръвната урея, повишен креатинин в кръвта, които са обратими след преустановяване на лечението. По-вероятно е тези промени да се появят при пациенти със стеноза на бъбречната артерия (виж "Предупреждения").

Незначителни увеличения на уреята в кръвта (BUN) и серумния креатинин, които са обратими след преустановяване на лечението, са наблюдавани при пациенти, приемащи беназеприл/хидрохлоротиазид 20/25 mg или по-високи дози (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). В някои клинични проучвания се наблюдава слабо намаление на средните стойности на серумния калий и само при 0,2% от пациентите, лекувани с беназеприл/хидрохлоротиазид се наблюдава хипокалиемия (повече от 0,5 mmol/l под нормалните граници). При пациенти, приемащи беназеприл/хидрохлоротиазид са докладвани също хипонатриемия, повишена пикочна киселина и намаление на хемоглобина.

Беназеприл

При монотерапия с беназеприл и/или други АСЕ-инхибитори с по-голям постмаркетингов опит са съобщавани и следните допълнителни нежелани реакции.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: тромбоцитопения (виж "Предупреждения: Агранулоцитоза/неутропения"), хемолитична анемия.

С неизвестна честота: агранулоцитоза, неутропения.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактични реакции

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: хиперкалиемия

Сърдечни нарушения

Редки: ангина пекторис, аритмия

Много редки: инфаркт на миокарда

Стомашно-чревни нарушения

Много редки: панкреатит

С неизвестна честота: ангиоедем на тънкото черво



Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит (предимно холестатичен), холестатична жълтеница (вж. "Предупреждения: чернодробна недостатъчност").

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: пемфигус

Много редки: синдром на Стивънс-Джонсън

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: бъбречно увреждане

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се предписва широко в продължение на много години, понякога в по-високи дози от тези, съдържащи се в беназеприл/хидрохлоротиазид. Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани само с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид.

Електролити и метаболитни нарушения

Вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Други

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: тромбоцитопения, понякога с пурпура

Много редки: левкопения, агранулоцитоза, костномозъчна недостатъчност, хемолитична анемия

С неизвестна честота: апластична анемия

Нарушения на имунната система

Много редки: свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: намален апетит

Психични нарушения

Редки: нарушения на съня, депресия

Нарушения на нервната система

Редки: главоболие, замаяност, парестезия

Нарушения на очите

Редки: Зрителни увреждания, особено през първите няколко седмици от лечението

С неизвестна честота: остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сърдечни нарушения

Редки: аритмия

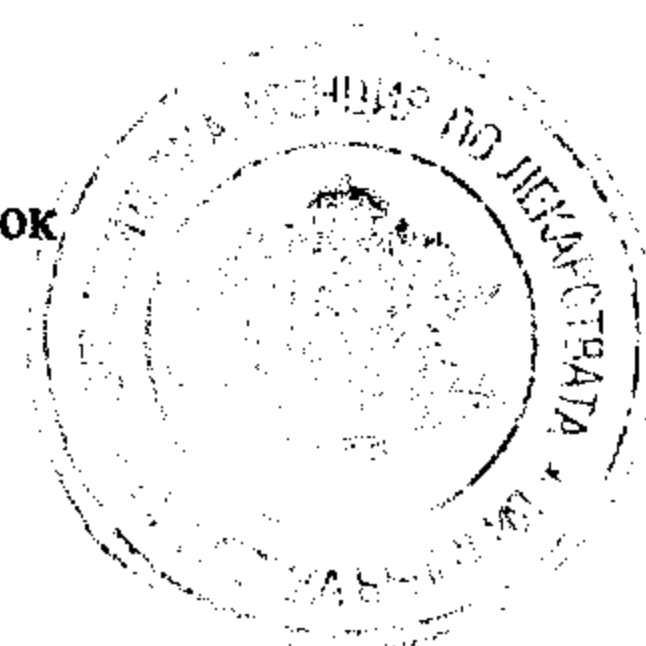
Съдови нарушения

Чести: ортостатична хипотония, която може да бъде усилена от алкохол, анестетици или седативи

Много редки: некротизиращ васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток



Стомашно-чревни нарушения

Чести: слабо гадене и повръщане

Редки: абдоминален дискомфорт, запек, диария

Много редки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Редки: Холестаза, жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: уртикария и други форми на обрив

Редки: реакции на фоточувствителност

Много редки: токсична епидермална некролиза, кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематозус

С неизвестна честота: еритема мултиформе

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота: мускулни спазми

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: еректилна дисфункция.

Нарушения на бъбреците и тикочните пътища

Нечести: остра бъбречна недостатъчност

С неизвестна честота: бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: пирексия, астения

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми на предозиране

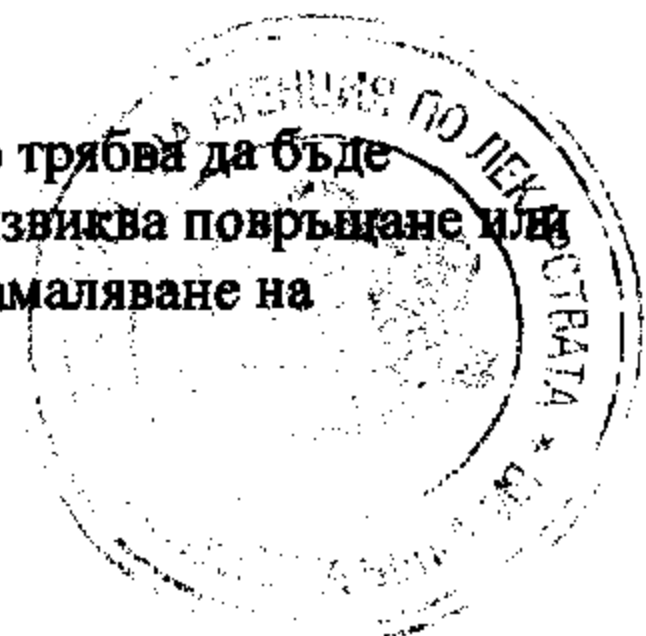
Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с беназеприл/хидрохлоротиазид.

При отравяне поради предозиране на хидрохлоротиазид, могат да възникнат следните признаци и симптоми: световъртеж, гадене, сънливост, хиповолемия, хипотония и електролитни нарушения свързани със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

Въпреки, че има ограничен опит с предозиране на беназеприл, основният признак, който трябва да се очаква е изразена хипотония, която може да е свързана с електролитен дисбаланс и бъбречна недостатъчност.

Лечение на предозирането

Няма специфичен антидот за хидрохлоротиазид или беназеприл. Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Ако продуктът е погълнат наскоро се предизвиква повръщане или се извършва стомашна промивка. Може да се приложи активен въглен за намаляване на



абсорбцията. Краката на пациента трябва да се държат повдигнати и да се извърши заместителна терапия на течности и електролити. Бъбречната функция трябва да се мониторира, докато състоянието на пациента се възстанови до нормалното.

Въпреки, че активният метаболит беназеприлат е само слабо диализируем, диализата може да помогне за нормално елиминиране при пациентите с предозиране и с тежко увредена бъбречна функция (вж. точка 4.3 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). При силно изразена хипотония се прилага подходящо лечение.

След прием на свръхдоза е желателно приемане в интензивно отделение, за да се коригира хипотонията, (която може да бъде продължителна) чрез интравенозно приложение на плазмозаместителни средства или ако резултатът е недостатъчен - и на катехоламини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори и диуретици, АТС код: С09ВА07

Механизъм на действие

Беназеприл хидрохлорид:

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

Потискането на АСЕ води до намаляване образуването на вазоконстриктора ангиотензин II в тъканите и плазмата. Като резултат настъпва редукция на секрецията на алдостерон и оттам повишаване на концентрацията на калий в серума. Отстраняването на обратната връзка на ангиотензин върху рениновата секреция води до повишаване на плазмената активност на ренина. Тъй като АСЕ метаболизира също и брадикинина, вазопресорен пептид, потискането на АСЕ води до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининова система (оттам и активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да участва в антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите и да е отговорен за определени нежелани реакции.

Хидрохлоротиазид:

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

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

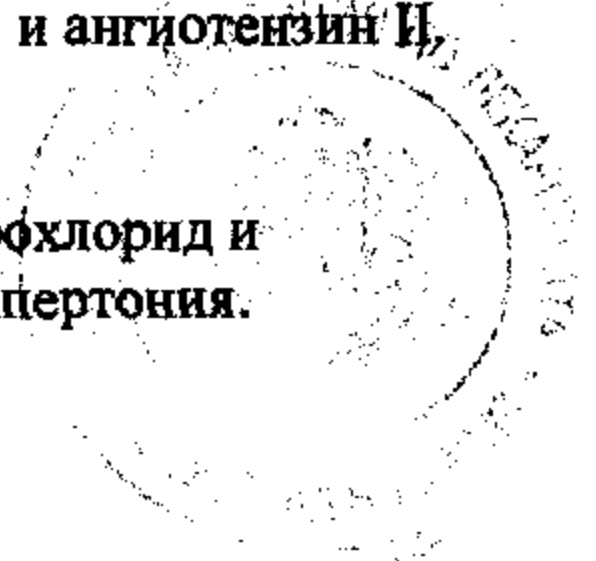
По време на лечение с хидрохлоротиазид може да се развие метаболитна ацидоза.

Хидрохлоротиазид се екскретира активно в проксималните тубули. Диуретичният ефект остава непроменен при метаболитна ацидоза или метаболитна алкалоза.

Като възможен механизъм на антихипертензивно действие на хидрохлоротиазид се дискутират промени в натриевия баланс, намаляване на екстрацелуларната течност и плазменния обем, промени в резистентността на бъбречните съдове и потиснат отговор към норадреналин и ангиотензин II.

Фармакодинамично действие

Кордибенз плюс има антихипертензивен и диуретичен ефект. Беназеприл хидрохлорид и хидрохлоротиазид се прилагат самостоятелно и в комбинация за лечение на хипертония.



Антихипертензивният ефект на двете съставки е адитивен, беназеприл хидрохлорид редуцира загубата на калий, свързана с хидрохлоротиазид.

Беназеприл хидрохлорид:

При пациенти с хипертония, беназеприл хидрохлорид води до спадане на артериалното налягане в легнало и изправено положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота. В изследвания на хемодинамиката, беназеприл хидрохлорид причинява значимо намаляване на периферно-съдовата резистентност. Като правило, не настъпват клинично-значими промени в бъбречния плазмен кръвоток или в степента на гломерулната филтрация.

При повечето пациенти, антихипертензивният ефект настъпва около 1 час след перорален прием беназеприл хидрохлорид и достига максимума си след 2–4 часа.

Максималният антихипертензивен ефект на доза беназеприл хидрохлорид се доказва обикновено след 3–4 седмици.

Антихипертензивният ефект се поддържа с продължително лечение при прилагане на препоръчаната дневна доза. Прекъсването на приема на беназеприл хидрохлорид не води до ексцесивно и бързо повишаване на артериалното налягане (rebound хипертония).

Хидрохлоротиазид:

Електролитната и водна екскреция, индуцирана от хидрохлоротиазид започва след 2 часа, достига максимума си след 3 – 6 часа и продължава 6 – 12 часа.

Антихипертензивният ефект не настъпва преди 3 – 4 дни и продължава до 1 седмица след края на лечението.

Клинична ефикасност и безопасност

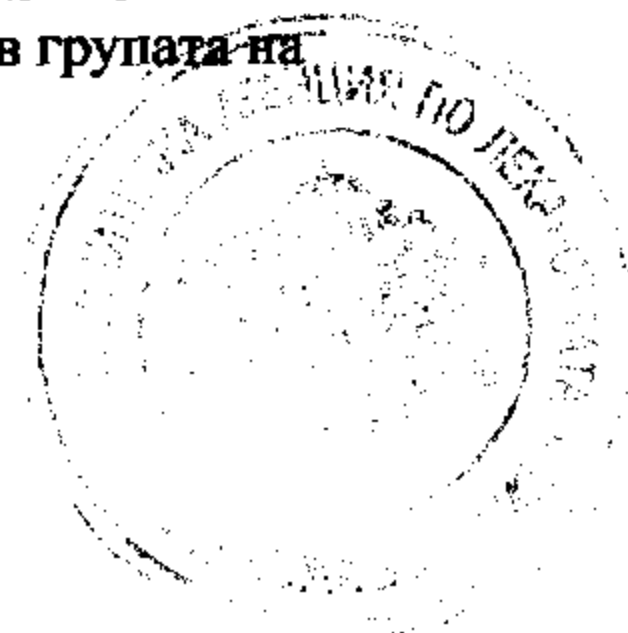
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



5.2 Фармакокинетични свойства

Беназеприл хидрохлорид:

Беназеприл хидрохлорид се резорбира бързо след перорален прием и максимални плазмени концентрации на непроменен беназеприл хидрохлорид се достигат след около 30 минути. Резорбираната част – измерима чрез откриване на беназеприл хидрохлорид и метаболитите му в урината – съставлява най-малко 37 % от приетата доза. Приемането на храна забавя резорбцията на беназеприл хидрохлорид, но няма влияние върху резорбираното количество. Беназеприл хидрохлорид може да бъде приеман по време или независимо от приема на храна. След това започва бърза активация за формиране на фармакологично активния метаболит беназеприлат, който достига максимална плазмена концентрация след 1,5 h. AUC на беназеприлат е 10 пъти по-висока от тази на беназеприл хидрохлорид. След прием на единична перорална доза беназеприл хидрохлорид, кинетиката се характеризира с бързо елиминиране на непроменената субстанция (завършва след 4 часа) и бифазно елиминиране на метаболита беназеприлат. Крайната елиминационна фаза на беназеприлат след 24 часа може би повлиява силното свързване на субстанцията към ангиотензин-конвертиращия ензим. Кинетиката не се променя след прием на многократни дози (5 – 20 mg дневно). При продължително лечение с еднократни дневни дози не се наблюдава кумулиране. Ефективният полуживот на беназеприлат, който е основен за достигане на равновесни концентрации на активната субстанция в плазмата, е 10 – 11 часа. Равновесни концентрации се достигат след 2 – 3 дни. След перорален прием на доза беназеприл хидрохлорид, в урината се откриват само следи от непроменен беназеприл хидрохлорид, докато около 20 % от дозата се екскретира като беназеприлат. Двата други метаболита са ацетилирани глюкуронидни деривати на беназеприл хидрохлорид и беназеприлат. При дози от 5 – 20 mg, AUC и максималните плазмени концентрации на беназеприл хидрохлорид и беназеприлат са пропорционални на стойностите на приетата доза. Изследванията показват, че при дози между 2 и 80 mg настъпват малки, но статистически значими отклонения на тази пропорционалност. Това може да е резултат от насищането свързване на беназеприлат към ангиотензин конвертиращия ензим. Свързването с плазмените протеини на беназеприл хидрохлорид и беназеприлат е около 95 %. При хипертоници равновесните концентрации беназеприлат корелират със стойностите на дневната доза. При по-възрастни пациенти и при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min), кинетиката на беназеприл хидрохлорид и беназеприлат се повлиява много слабо. Промяна на дозата при такива пациенти не е необходима. Кинетиката на беназеприлат се повлиява при тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min); това води до по-бавно елиминиране и относително значимо кумулиране, изискващо редукция на дозата. Дори при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, беназеприл хидрохлорид и беназеприлат се елиминират от плазмата в параметри, подобни на тези при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция. Беназеприлат не се диализира в клинично значима степен. Бионаличността на беназеприл хидрохлорид не се повлиява от едновременния прием на следните лекарства: хидрохлоротиазид, фуросемид, хлорталидон, дигоксин, пропранолол, атенолол, нифедипин, напроксен или циметидин. Също така, едновременно приемане на беназеприл хидрохлорид не повлиява бионаличността на тези лекарства (кинетиката на циметидин не е изследвана).

Кърмене:

При девет жени, приемали перорална доза от 20 mg беназеприл дневно в продължение на 3 дни (времето след раждането не е посочено), 1 час след прилагане на дозата са установени максимални стойности от 0,9 μ g/l беназеприл в млякото и 1,5 часа след прилагане на дозата – 2 μ g/l на неговия активен метаболит беназеприлат.

Смята се, че кърмачето ще получи дневна доза по-малко от 0,14 % от коригираната спрямо теглото на майката доза беназеприл.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се резорбира в 60 – 75 % след перорален прием.



Максимални плазмени концентрации на хидрохлоротиазид в количества до 70 ng/ml се достигат 1,5 – 4 часа след перорален прием на 12,5 mg хидрохлоротиазид, 142 ng/ml 2 – 5 часа след перорален прием на 25 mg хидрохлоротиазид и 260 ng/ml 2 – 4 часа след перорален прием на 50 mg хидрохлоротиазид. Хидрохлоротиазид се свързва в около 65 % с плазмените протеини; относителният обем на разпределение е до 0,5 – 1,1 l/kg.

Хидрохлоротиазид се екскретира през бъбреците почти напълно непроменен (повече от 95 %); след единична перорална доза, 50 – 70 % от дозата се екскретира за 24 часа, като само след 60 минути се количествата в урината са определяеми.

Времето на полуживот е 6 – 8 часа.

При бъбречна недостатъчност екскрецията намалява и полуживотът се удължава. Бъбречният клирънс показва тясна корелация с креатининовия клирънс.

При чернодробна цироза няма значими промени във фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

Бионаличност

Абсолютната бионаличност на беназеприлат след перорален прием на беназеприл хидрохлорид около 28 %.

Бионаличността на хидрохлоротиазид съставлява около 60 % след перорален прием.

Бионаличността на беназеприлат и хидрохлоротиазид не се повлиява от едновременно приемане на беназеприл хидрохлорид и хидрохлоротиазид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базирани на изследвания върху фармакологията, хронична токсичност, генотоксичност и карциногенен потенциал, не показват особен риск за хора. Не са провеждани изследвания на репродуктивна токсичност с комбинацията беназеприл и хидрохлоротиазид.

Изследвания при животни, проведени с всяка от съставките, показват ембриотоксичност (беназеприл), но не и тератогенна токсичност при три животински вида (беназеприл, хидрохлоротиазид). Други АСЕ-инхибитори са показали, че индуцират нежелани реакции върху късното развитие на плода, водещи до смърт и конгенитални ефекти, особено засягащи черепа.

Докладвани са фетотоксичност, втрематочно забавяне на растежа на плода и отворен ductus arteriosus. Счита се, че тези аномалии отчасти се дължат на директното действие на АСЕ инхибиторите върху феталната ренин-ангиотензинова система и отчасти на исхемия вследствие на хипотония на майката, намаляване на фетално-плацентарното кръвоснабдяване и намален приток на кислород/хранителни вещества към плода.

При изследвания при животни хидрохлоротиазид преминава през плацентата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

Прежелатинизирано нишесте

Кроскармелоза натрий

Рициново масло, хидрогенирано

Таблетна обвивка

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 8000

Талк

Червен железен оксид (E172)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 филмирани таблетки в блистер от Al/Al фолио.

По 1, 2 или 3 блистера в опаковка.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20090275

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08.06.2009 г.

Дата на последно подновяване: 28.04.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

