



## Benazepril - 1 A Pharma® comp Filmtabletten

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Benazepril - 1 A Pharma® comp  
10 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Benazepril - 1 A Pharma® comp  
20 mg/25 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Benazepril - 1 A Pharma comp  
10 mg/12,5 mg*

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 106,9 mg Lactose (als Monohydrat).

*Benazepril - 1 A Pharma comp  
20 mg/25 mg*

Jede Filmtablette enthält 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 213,6 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Benazepril - 1 A Pharma comp  
10 mg/12,5 mg*

Runde, rosafarbene Filmtabletten, konvex mit einer Bruchkerbe auf einer Seite. Die Filmtablette kann in 2 gleiche Dosen geteilt werden.

*Benazepril - 1 A Pharma comp  
20 mg/25 mg*

Weiß bis cremefarbene, runde Filmtabletten, konvex mit einer Kreuzbruchkerbe auf einer Seite. Die Filmtablette kann in 4 gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Patienten mit essentieller Hypertonie, die auf eine Behandlung mit Benazepril als Monotherapie unzureichend ansprechen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Gabe der fixen Kombination von Benazepril und Hydrochlorothiazid wird in der Regel nach Dositration mit den einzelnen Wirkstoffen empfohlen. Wenn klinisch angemessen, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie zur fixen Kombination in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten, die auf eine Monotherapie mit Benazepril 1-mal täglich (10 oder 20 mg Benazeprilhydrochlorid) unzureichend ansprechen, sollte die Therapie auf ½ Filmtablette Benazepril - 1 A Pharma comp 10 mg/12,5 mg umgestellt werden. Wenn der Blutdruck nach 3-4 Wochen nicht ausreichend behandelt ist, kann eine Dosiserhöhung auf 10 mg Benazeprilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid durchgeführt werden. Wird nach demselben Zeitraum der Blutdruck noch immer nicht ausreichend kontrolliert, kann die Dosis bis auf 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid erhöht werden.

Bei Patienten, für die dieses Dosierungsschema nicht ausreicht und bei Patienten mit schwerer Hypertonie oder schwer einzustellender Hypertonie kann eine Dosierung von 2-mal täglich Benazepril - 1 A Pharma comp 20 mg/25 mg in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Gabe eines 2. Diuretikums wird nicht empfohlen.

#### Diuretische Vorbehandlung

Patienten, die bereits mit Hydrochlorothiazid oder einem Thiazid-Diuretikum behandelt werden und kein ausreichendes Ansprechen zeigen, können durch die Substitution mit Benazepril - 1 A Pharma comp 10 mg/12,5 mg möglicherweise eine weitere deutliche Blutdrucksenkung erfahren. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit dem Diuretikum mindestens 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Benazepril - 1 A Pharma comp 10 mg/12,5 mg abgesetzt werden. Patienten, die mit 25 oder 50 mg Hydrochlorothiazid 1-mal täglich behandelt werden, sollten auf 1-mal täglich Benazepril - 1 A Pharma comp 10 mg/12,5 mg umgestellt werden. Die Dosierung sollte dann entsprechend der blutdrucksenkenden Wirkung angepasst werden.

#### Substitutionstherapie

Bei Patienten, die bereits Benazepril und Hydrochlorothiazid als separate Tabletten erhalten, können die einzelnen Arzneimittel durch Benazepril - 1 A Pharma comp ersetzt werden. Wenn der Blutdruck mit der freien Kombination kontrolliert werden kann, kann die Behandlung auf eine Dosis von Benazepril - 1 A Pharma comp, die derselben Menge Benazepril entspricht, umgestellt werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion und ältere Patienten

Entsprechend klinischer Studien ist Benazepril - 1 A Pharma comp sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten wirksam und gut verträglich. Die normale Do-

sierung von Benazepril - 1 A Pharma comp wird für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/min (Serumkreatinin < 3 mg/dl oder 265 µmol/l) empfohlen.

Bei älteren Patienten und Patienten mit einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min), sollte die Doseinstellung mit Vorsicht abhängig von der klinischen Wirkung erfolgen (siehe pharmakokinetische Eigenschaften von Hydrochlorothiazid). Wenn eine diuretische Behandlung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) notwendig ist, wird eine Kombination von Benazepril mit einem Schleifendiuretikum und nicht mit einem Thiazid-Diuretikum empfohlen. Benazepril - 1 A Pharma comp wird daher für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt noch keine Erfahrungen bezüglich der Gabe von Benazepril - 1 A Pharma comp bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre).

#### Art der Anwendung

Benazepril - 1 A Pharma comp sollte jeden Tag um dieselbe Uhrzeit, vorzugsweise morgens, mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannte Überempfindlichkeit gegen andere ACE-Hemmer, Sulfonamide oder Thiazide (mögliche Kreuzreaktion)
- Anurie, schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Leberfunktionsstörungen
- refraktäre Hypokaliämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie
- Angioödem in der Vorgeschichte mit oder ohne vorheriger ACE-Hemmer-Behandlung
- Die gleichzeitige Anwendung von Benazepril - 1 A Pharma comp mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Benazepril - 1 A Pharma comp darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5)



**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Warnhinweise**

Anaphylaktoide 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 Benazepril - 1 A Pharma comp) einige unerwünschte und zum Teil schwerwiegende Reaktionen auftreten.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Unter der Behandlung mit ACE-Hemmern, darunter auch Benazepril, wurden Angioödem im Gesicht, an den Lippen, der Zunge, Glottis und Larynx beobachtet. Kommt es zu derartigen Erscheinungen, sollte Benazepril - 1 A Pharma comp 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 Angioödem während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer häufiger beobachtet als bei Patienten mit anderer Hautfarbe.

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Benazepril - 1 A Pharma comp begonnen werden. Eine Behandlung mit Benazepril - 1 A Pharma comp darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktoide Reaktionen während der Desensibilisierung

2 Patienten, bei denen während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer eine Desensibilisierung mit dem Gift von Insekten der Ordnung Hymenoptera (Wespengift) 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 Salz-mangel aufgrund einer Langzeitbehandlung mit Diuretika, salzarmen Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen aufwiesen, ein symptomatischer Blutdruckabfall beobachtet. Ein Volumen- und/oder Salz-mangel sollte vor Behandlungsbeginn mit Benazepril - 1 A Pharma comp ausgeglichen werden.

Benazepril - 1 A Pharma comp sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Blutdrucksenkern behandelt werden, vorsichtig angewendet werden. Die Thiazid-Komponente in Benazepril - 1 A Pharma comp 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 - 1 A Pharma comp 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 Behand-

lung 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.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenerkrankungen sollte Benazepril - 1 A Pharma comp 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 (selten) 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 Benazepril - 1 A Pharma comp behandelt werden, sollte die Nierenfunktion in den ersten Wochen der Behandlung überwacht werden. Hypertoniker ohne offensichtliche Nierengefäßerkrankung 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 von Benazepril - 1 A Pharma comp zu reduzieren oder Benazepril - 1 A Pharma comp 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 erythematodes 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

Sehr 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.

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder mit einer fortschreitenden Lebererkrankung sollte Benazepril - 1 A Pharma comp mit Vorsicht gegeben werden, da geringe Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe „Leberversagen“).

#### Systemischer Lupus erythematodes

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

#### Akute Kurzsichtigkeit und sekundäres Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid wurde in Verbindung gebracht eine idiosynkratische Reaktion auszulösen, die in akuter transients Kurzsichtigkeit und akutem Engwinkelglaukom resultiert. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Als Erstmaßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei länger anhaltendem unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillinen in der Krankengeschichte ein.

#### **Nicht-melanozytärer Hautkrebs**

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen

Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### **Vorsichtsmaßnahmen**

##### Veränderungen der Serumelektrolyte

##### Serumkalium

Während der Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Benazepril, sind Anstiege des Serumkaliumspiegels in seltenen Fällen bekannt geworden. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

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, Be-

nommenheit, 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 Thiazid-Diuretikum (einschließlich Benazepril - 1 A Pharma comp) erhalten, vermieden werden - außer es ist zwingend notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kalziumausscheidung 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 Hyperparathyreoidismus 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 Thiazid-Diuretika in Zusammenhang gebracht; es wurden jedoch bei einer Dosierung von 12,5 mg, wie sie in Benazepril - 1 A Pharma comp 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 verhinderten 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.

#### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

#### 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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### Doping

Die Anwendung des Arzneimittels Benazepril - 1 A Pharma comp kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Benazepril - 1 A Pharma comp zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

#### Lactose

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Benazepril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Benazepril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Benazepril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

#### Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen

Die hypokaliämische Wirkung von Diuretika (einschließlich Hydrochlorothiazid) kann durch Kortikosteroide, ACTH, Amphoterizin und Carboxolol verstärkt werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8)

#### Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

#### Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

#### Lithium

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 Benazepril - 1 A Pharma comp der Fall ist - ein Thiazid-Diuretikum zusammen mit einem ACE-Hemmer gegeben wird. Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Behandlung mit Benazepril - 1 A Pharma comp und Lithium erforderlich und häufige Kontrollen des Serumlithium-Spiegels werden empfohlen.

#### Antidiabetika

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 Benazepril - 1 A Pharma comp 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. Natriumauriothiomalat) behandelt wurden und eine ACE-Hemmer-Therapie erhielten.

#### Andere Antihypertensiva

Thiazide verstärken die Wirkung von Cumarin-Verbindungen. Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) verstärken die Wirkung von antihypertensiven Arzneimitteln (z. B. Guanethidin, Methylidopa, Beta-blocker, Vasodilatoren, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer).

#### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten



Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### Digitalsglykoside

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

#### Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich als Entzündungshemmer verwendete Acetylsalicylsäure

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

#### Ionenaustauschharze

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

#### Gallensäure-bindende Austauschharze

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

#### 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.

#### 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.

#### Anticholinerge Wirkstoffe

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

#### Kalzium/Vitamin D

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

#### Ciclosporin

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

#### Methyldopa

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

#### 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.

#### Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft ACE-Hemmer

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten

Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

#### 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. Aufgrund 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.

Aufgrund 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 essentieller 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 - 1 A Pharma comp in der Muttermilch erreicht werden (siehe



Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Benazepril - 1 A Pharma comp während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Benazepril - 1 A Pharma comp 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 Benazepril - 1 A Pharma comp während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Benazepril - 1 A Pharma comp 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**

Da bei antihypertensiven Arzneimitteln, 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**

Die Nebenwirkungen von Benazepril - 1 A Pharma comp entsprechen denen, die bei Benazepril und Hydrochlorothiazid berichtet wurden. Sie waren meist leicht ausgeprägt und vorübergehend. Die Nebenwirkungen, die unter der Einnahme von Benazepril - 1 A Pharma comp berichtet wurden, werden im Folgenden beschrieben.

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

**Erkrankungen des Immunsystems**

*Selten:* Angioödem, Ödeme der Lippen und/oder des Gesichts (siehe Abschnitt 4.4 unter „Anaphylaktoide und verwandte Reaktionen“)

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

*Selten:* Hypokaliämie  
*Sehr selten:* Hyponatriämie

**Psychiatrische Erkrankungen**

*Selten:* Nervosität, Angst

**Erkrankungen des Nervensystems**

*Häufig:* Kopfschmerzen, Schwindel  
*Selten:* Schlaflosigkeit, Vertigo, Parästhesien, Somnolenz  
*Sehr selten:* Tinnitus  
*Nicht bekannt:* Synkope

**Herzkrankungen**

*Häufig:* Palpitationen  
*Selten:* Brustschmerz

**Gefäßerkrankungen**

*Häufig:* orthostatische Hypotonie  
*Selten:* Hypotonie

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Häufig:* Husten, Atemwegsbeschwerden

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* Bauchbeschwerden  
*Selten:* Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen  
*Sehr selten:* Geschmacksstörungen

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Häufig:* Hautausschlag, Gesichtsröte (Flush), Pruritus, Photosensibilität

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

*Selten:* Arthralgie, Arthritis, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Häufig:* häufiger Harndrang

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Häufig:* Müdigkeit

**Untersuchungen**

*Selten:* Anstieg der Harnsäurespiegel im Blut und des Blutharnstoffs; erhöhte Blut-Kreatinin-Werte, welche nach Absetzen der Therapie reversibel waren. Diese Änderungen treten eher bei Patienten mit Nierenarterienstenose auf (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die Benazepril - 1 A Pharma comp 20 mg/25 mg oder höhere Dosen erhielten, wurden geringe Anstiege des Blutharnstoffstickstoffs (BUN) und des Serumkreatinins beobachtet, welche nach Absetzen der Therapie reversibel waren (siehe Abschnitt 4.4). Eine leichte Verringerung des durchschnittlichen Serumkaliums wurde in klinischen Studien beobachtet, und nur 0,2 % der Patienten, die mit Benazepril - 1 A Pharma comp behandelt wurden, ent-

wickelten eine Hypokaliämie (über 0,5 mmol/l unter dem normalen Wert). Hyponatriämie, erhöhte Harnsäure und vermindertes Hämoglobin wurden auch bei Patienten unter Benazepril - 1 A Pharma comp berichtet.

**Benazepril**

Für Benazepril als Monotherapie und/oder andere ACE-Hemmer liegen mehr Erfahrungen nach Markteinführung vor und folgende Nebenwirkungen wurden berichtet.

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

*Sehr selten:* Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4 unter „Agranulozytose, Neutropenie“), hämolytische Anämie  
*Nicht bekannt:* Agranulozytose, Neutropenie

**Erkrankungen des Immunsystems**

*Nicht bekannt:* anaphylaktoide Reaktionen

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

*Nicht bekannt:* Hyperkaliämie

**Herzkrankungen**

*Selten:* Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen  
*Sehr selten:* Herzinfarkt

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Sehr selten:* Pankreatitis  
*Nicht bekannt:* Angioödem des Dünnarms

**Leber- und Gallenerkrankungen**

*Selten:* Hepatitis (insbesondere cholestatische), cholestatischer Ikterus (siehe Abschnitt 4.4 unter „Hepatitis und Leberver-sagen“)

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Selten:* Pemphigus  
*Sehr selten:* Stevens-Johnson-Syndrom

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Sehr selten:* Nierenfunktionsstörungen

**Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid wurde seit vielen Jahren in großem Ausmaß verordnet, manchmal in höheren Dosierungen als es dem Anteil in Benazepril - 1 A Pharma comp entspricht.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die mit einem Thiazid-Diuretikum allein (einschließlich Hydrochlorothiazid) behandelt wurden, berichtet.



**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Siehe Abschnitt 4.4

**Weitere Nebenwirkungen**

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

*Nicht bekannt:* Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Selten:* Thrombozytopenie mit gelegentlicher Purpura

*Sehr selten:* Leukopenie, Agranulozytose, Myelosuppression, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

*Sehr selten:* Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Häufig:* Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen

*Selten:* Schlaflosigkeit, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

*Selten:* Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie

Augenerkrankungen

*Selten:* Sehstörungen (insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung)

*Nicht bekannt:* akute Kurzsichtigkeit und sekundäres akutes Engwinkelglaukom

Herzkrankungen

*Selten:* Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen

*Häufig:* orthostatische Hypotonie (dies kann durch den Genuss von Alkohol, Anästhetika oder Sedativa verstärkt werden)

*Sehr selten:* nekrotisierende Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Sehr selten:* Atembeschwerden einschließlich Pneumonitis und pulmonale Ödeme

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* milde Übelkeit und Erbrechen

*Selten:* Bauchschmerzen, Obstipation, Durchfall

*Sehr selten:* Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

*Selten:* Cholestase, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Häufig:* Urtikaria und andere Formen eines Ausschlags

*Selten:* Photosensitivität

*Sehr selten:* toxische epidermale Nekrolyse, kutane Lupus erythematoses-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses

*Nicht bekannt:* Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

*Nicht bekannt:* Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

*Gelegentlich:* akutes Nierenversagen

*Nicht bekannt:* Nierenversagen und Nierenfunktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

*Häufig:* erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Nicht bekannt:* Pyrexie, 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 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

**Symptome**

Es liegen keine spezifischen Erfahrungen mit der Behandlung von Überdosierungen mit Benazepril - 1 A Pharma comp vor.

Im Falle einer Intoxikation aufgrund einer Überdosierung von Hydrochlorothiazid können die folgenden Anzeichen und Symptome auftreten: Schwindel, Übelkeit, Schläfrigkeit, Hypovolämie, Hypotension und Elektrolytstörungen verbunden mit Herzrhythmusstörungen und Myospasmus.

Obwohl begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen bei der Anwendung von Be-

nazepril vorliegen, ist das hauptsächlich zu erwartende Anzeichen starke Hypotonie, die mit Elektrolytstörungen und Nierenversagen einhergehen kann.

**Behandlung**

Es gibt weder für Benazepril noch für Hydrochlorothiazid ein spezifisches Antidot. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Liegt die Einnahme erst kurze Zeit zurück, kann Erbrechen ausgelöst oder eine Magenspülung durchgeführt werden, um die Resorption zu vermindern. Die Beine des Patienten sollten hochgelegt und Flüssigkeits- und Elektrolytverluste ausgeglichen werden. Die Nierenfunktion muss solange kontrolliert werden, bis der Patient seinen normalen Zustand wieder erlangt hat.

Obwohl der aktive Metabolit Benazeprilat nur geringfügig dialysierbar ist, kann bei Überdosierung eine Dialyse in Erwägung gezogen werden, um bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion die normale Ausscheidung zu unterstützen (siehe Abschnitt 4.3). Im Falle eines ausgeprägten Blutdruckabfalls muss eine entsprechende Behandlung erfolgen.

Nach der Einnahme einer Überdosis ist die Aufnahme auf eine Intensivpflegestation zur Korrektur der Hypotonie, welche länger andauern kann, empfehlenswert. Diese sollte dann durch die intravenöse Gabe von Plasmaersatzmitteln oder, wenn das Ergebnis unbefriedigend ist, durch Katecholamine erfolgen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Benazepril - 1 A Pharma comp ist eine Kombination aus einem ACE-Hemmer, Benazepril und einem Diuretikum, Hydrochlorothiazid. Die antihypertensive Wirkung beider Bestandteile ist synergistisch.

Nach oraler Gabe wird Benazeprilhydrochlorid schnell resorbiert und anschließend zu Benazeprilat hydrolysiert, einem Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE), welches Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt. Die Folgen dieser Enzymhemmung sind:

- Abfall der Bildung von Angiotensin II
- Anstieg der Vorstufen Angiotensin I und Renin
- Hypotension, hauptsächlich durch periphere Gefäßerweiterung; Gefäßerweiterung, Abfall der Aldosteronproduktion mit einem Anstieg der renalen



Ausscheidung von Natriumionen und Wasser sowie einem Abfall der renalen Ausscheidung von Kaliumionen

ACE ist identisch mit Kininase II.

Wie andere ACE-Hemmer kann Benazepril den Abbau des Vasodilators Bradykinin durch Kininase hemmen; diese Hemmung trägt möglicherweise zur antihypertensiven Wirkung bei.

Die Gabe von Benazepril an Patienten mit Hypertonie führt zu einer Blutdrucksenkung sowohl in liegender als auch in stehender Position mit normalerweise geringer oder keiner orthostatischen Hypotension. Nach Gabe einer einzelnen oralen Dosis setzt der blutdrucksenkende Effekt nach ca. 1 Stunde ein; die Hypotension hat ihr Maximum zwischen 2 und 4 Stunden nach der Gabe. Die blutdrucksenkende Wirkung hält mindestens 24 Stunden an. Während wiederholter Gabe wird die maximale Blutdrucksenkung im Allgemeinen nach 1 Woche erreicht und hält während der Dauertherapie an. Die blutdrucksenkende Wirkung ist unabhängig von Rasse, Alter oder basaler Plasmareninaktivität.

Das abrupte Absetzen von Benazepril ist nicht mit einem schnellen Anstieg des Blutdrucks verbunden.

In einer Untersuchung an gesunden Freiwilligen führten Einzeldosen von Benazepril zu einem Anstieg der renalen Perfusion ohne eine Wirkung auf die glomeruläre Filtrationsrate.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

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

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

Thiazid-Diuretika wirken insbesondere im distalen Teil des renalen Tubulus über die Hemmung der NaCl-Reabsorption (über einen Antagonismus am NaCl-Carrier). Eine erhöhte Menge Na<sup>+</sup> und Wasser im renalen Sammelrohr und/oder eine erhöhte Filtrationsrate führen zu einer erhöhten Sekretion und Exkretion von K<sup>+</sup> und H<sup>+</sup>. Außerdem wird die Resorption von Ca<sup>2+</sup> (über einen unbekanntenen Mechanismus) stimuliert.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wird die Diurese bereits nach der Gabe von 12,5 mg Hydrochlorothiazid stimuliert. Der resultierende Anstieg der Exkretion von Natrium und Chlorid im Urin und der relativ niedriger Anstieg von Kalium im Urin sind dosisabhängig. Die diuretische und natriuretische Wirkung tritt 1-2 Stunden nach der oralen Gabe von Hydrochlorothiazid ein, erreicht ihr Maximum nach 4-6 Stunden und kann für 10-12 Stunden andauern.

Eine durch Thiazide induzierte Diurese führt zu Beginn zu einem Abfall des Plasmavolumens, des Herzminutenvolumens und des systemischen Blutdrucks. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System kann aktiviert werden. Die blutdrucksenkende Wirkung bleibt mit fortgesetzter Behandlung erhalten, vermutlich aufgrund des geringeren peripheren Widerstandes; das Herzminutenvolumen kehrt zu Ausgangswerten zurück, und das Plasmavolumen bleibt etwas niedriger.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus

epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung  $\geq 50.000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

**Benazepril, Hydrochlorothiazid**

Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems durch Benazepril führt zu einer synergistischen antihypertensiven Wirkung mit Hydrochlorothiazid, in dem es der stimulierenden Wirkung von Hydrochlorothiazid entgegen wirkt. Die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems führt dazu, dass der Blutdruck stärker von der Konzentration an Angiotensin II abhängt, wodurch die Effektivität von Benazepril erhöht wird.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption**

Zwischen den Bestandteilen von Benazepril - 1 A Pharma comp (Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid) gibt es keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen und die Bioverfügbarkeit beider Bestandteile wird nicht durch die gleichzeitige Gabe beeinflusst. Die Kombinationstabletten von Benazepril - 1 A Pharma comp sind bioäquivalent zur Gabe der einzelnen Bestandteile.

Mindestens 37 % einer oralen Dosis von Benazeprilhydrochlorid werden resorbiert. Das Prodrug wird dann rasch in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Benazeprilat umgewandelt. Nach Gabe auf nüchternen Magen werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Benazepril und Benazeprilat nach 0,5 bzw. 1-1,5 Stunden erreicht. Hydrochlorothiazid wird nach





## Benazepril - 1 A Pharma® comp Filmtabletten

oralen Gabe zu 60-80 % resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 1,5-3 Stunden erreicht. Abweichungen in der Resorption von Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid aufgrund von Fasten sind von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs ist die systemische Verfügbarkeit von Benazepril, Benazeprilat und Hydrochlorothiazid nahezu direkt proportional zur Dosis. Mehrfachgabe hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid.

### Verteilung

Benazepril und Benazeprilat werden an menschliches Serumprotein (insbesondere Albumin) zu ungefähr 95 % gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady State von Benazeprilat beträgt ungefähr 9 l.

Hydrochlorothiazid akkumuliert in den Erythrozyten. Während der Eliminationsphase ist die Konzentration in den Erythrozyten 3-9-mal höher als im Plasma. Ungefähr 40-70 % des Hydrochlorothiazids werden an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen während der terminalen Eliminationsphase wird auf 3-6 l/kg (entsprechend 210-420 l bei einem Körpergewicht von 70 kg) geschätzt.

### Biotransformation

Benazepril wird zum größten Teil metabolisiert; der Hauptmetabolit ist Benazeprilat. 2 andere Metaboliten sind Acylglucuronidkonjugate von Benazepril und Benazeprilat.

Ein sehr kleiner Teil von Hydrochlorothiazid wird metabolisiert. Der einzige (in Spuren) gefundene Metabolit ist 2-Amino-4-chloro-*m*-benzendisulfonamid.

### Elimination

Benazepril wird innerhalb von 4 Stunden hauptsächlich durch Metabolisierung vollständig aus dem Plasma entfernt. Die Elimination von Benazepril verläuft biphasisch mit einer anfänglichen Halbwertszeit von ca. 3 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von ca. 22 Stunden. Die terminale Phase (von 24 Stunden) deutet auf eine starke Bindung von Benazepril an ACE hin. Benazeprilat wird über die Niere und Galle ausgeschieden; natürlicher Weise ist die renale Exkretion der Hauptweg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Nur 1 % der Dosis werden als unverändertes Benazepril über den Urin ausgeschieden; 20 % der Dosis werden als Benazeprilat ausgeschieden.

Die Elimination von Hydrochlorothiazid erfolgt biphasisch mit einer anfänglichen

Halbwertszeit von ungefähr 2 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von ungefähr 10 Stunden (10-12 Stunden). Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion findet die Elimination fast ausschließlich über die Niere statt. Im Durchschnitt werden 50-75 % einer oralen Dosis in unveränderter Form im Urin wiedergefunden.

### Andere spezielle Patientengruppen

#### Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz

Die Resorption von Benazepril und Umwandlung in Benazeprilat wird nicht beeinflusst. Da die Elimination etwas langsamer erfolgt, sind die minimalen Plasmakonzentrationen im Steady State in dieser Patientengruppe höher als bei gesunden Freiwilligen oder Bluthochdruck-Patienten.

#### Ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Benazepril und Benazeprilat wird weder durch höheres Alter noch durch eine leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid wird bei diesen Patienten deutlich beeinflusst. Die Clearance dieses Diuretikums ist deutlich vermindert, woraus ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentration resultiert. Eine reduzierte Clearance bei älteren Patienten ist auf eine verminderte Nierenfunktion zurückzuführen. Die wirksame Dosis kann bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger sein als bei jüngeren Patienten mit normaler Nierenfunktion. Benazepril - 1 A Pharma comp ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min kontraindiziert.

#### Leberfunktionsstörung

Die Kinetik von Benazeprilat und Hydrochlorothiazid wird durch eine Leberzirrhose nicht beeinflusst.

#### Stillzeit

Bei 9 Frauen (Zeitraum postpartum nicht erwähnt), die 3 Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Benazepril oral erhielten, betrug 1 Stunde nach Einnahme der Spitzenwert für die Konzentrationen in der Muttermilch 0,9 µg/L Benazepril und 1,5 Stunden nach Einnahme 2 µg/L für den aktiven Metaboliten Benazeprilat. Es wird geschätzt, dass ein gestilltes Kind eine tägliche Dosis von weniger als 0,14 % der der Mutter verabreichten Benazepril-Dosis aufnehmen würde.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 3 Spezies (Benazepril, Hydrochlorothiazid).

Andere ACE-Hemmer induzierten Nebenwirkungen 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 ebenfalls berichtet. Diese Entwicklungsanomalien werden teilweise auf die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf die durch eine maternale Hypotonie ausgelöste Ischämie mit anschließendem Abfall des fetalplazentaren 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

- Lactose-Monohydrat
- Crospovidon (Ph.Eur.)
- hydriertes Rizinusöl
- mikrokristalline Cellulose
- vorverkleisterte Stärke (Mais)
- hochdisperses Siliciumdioxid

#### Filmüberzug

- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose
- Macrogol 4000
- Titandioxid (E 171)

*Zusätzlich für Benazepril - 1 A Pharma comp 10 mg/12,5 mg*

- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)
- Eisen(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.



**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Filmtabletten sind in Aclar-PVC/Aluminium-Blisterverpackungen verpackt und in eine Faltschachtel eingeschoben.

Packungen mit  
28, 42, 60 und 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
82041 Oberhaching  
Telefon: (089) 6138825-0  
Telefax: (089) 6138825-65  
E-Mail: medwiss@1apharma.com

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Benazepril - 1 A Pharma comp*  
*10 mg/12,5 mg*  
61043.00.00

*Benazepril - 1 A Pharma comp*  
*20 mg/25 mg*  
61043.01.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen: 27. Januar 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 13. September 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig