

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Lotensin 5 mg filmtabletta
Lotensin 10 mg filmtabletta
Lotensin 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Lotensin 5 mg filmtabletta: 5,00 mg benazepril-hidroklorid (megfelel 4,605 mg benazepril-nak) filmtablettánként. Segédanyag: laktóz-monohidrát.
Lotensin 10 mg filmtabletta: 10,00 mg benazepril-hidroklorid (megfelel 9,21 mg benazepril-nak) filmtablettánként. Segédanyag: laktóz-monohidrát.
Lotensin 20 mg filmtabletta: 20,00 mg benazepril-hidroklorid (megfelel 18,42 mg benazepril-nak) filmtablettánként. Segédanyag: laktóz-monohidrát.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lotensin 5 mg filmtabletta: világossárga, ovális, mindkét oldalukon kissé domború felületű, kissé metszett élű, mindkét oldalukon felezővonallal ellátott filmbevonatú tabletták. Törési felületük fehér színű.

Lotensin 10 mg filmtabletta: sötét sárga, kerek, mindkét oldalukon kissé domború felületű, metszett élű filmbevonatú tabletták. Törési felületük fehér színű.

Lotensin 20 mg filmtabletta: világos narancsszínű, kerek, mindkét oldalukon kissé domború felületű, kissé metszett élű filmbevonatú tabletták. Törési felületük fehér színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hypertonia felnőttekben, valamint 7 éves vagy annál idősebb gyermekekben és serdülőkben.
Pangásos szívelégtelenség adjuváns kezelése (New York Heart Association /NYHA/ II-IV. stádium).
Progresszív krónikus veseelégtelenség (kreatinin-clearance 30-60 ml/perc).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Hypertonia

Ajánlott kezdő adagja *diuretikus kezelésben nem részesülő* betegeknek: 10 mg naponta egyszer. Az adag napi 20 mg-ig emelhető. Az adagolást a vérnyomás alakulásától függően kell beállítani, általában 1-2 hetes időközökben módosítva az adagot. Egyes betegekben az antihypertensív hatás az adagolási intervallum vége felé csökkenhet. Ezen betegeknek a napi adagot 2 egyenlő részre osztva kell bevenni. A Lotensin maximális ajánlott adagja hypertóniás betegeknek naponta 40 mg, egy adagban vagy két részre osztva.

Ha a Lotensin monoterápiaként alkalmazva nem eredményez megfelelő vérnyomáscsökkenést, egyéb antihypertensív szerrel, pl. tiazid-diuretikummal, vagy kalciumcsatorna-blokkolóval (kis adaggal kezdve) egészíthető ki a kezelés.

Megelőző diuretikus kezelés esetén, a Lotensin-kezelés elkezdése előtt 2-3 nappal fel kell függeszteni a diuretikum adását. Később, szükség szerint a diuretikus kezelés újratekinthető. Ha a diuretikum adása nem függeszthető fel, a Lotensin-kezelést kis adaggal kell kezdeni (5 mg adandó 10 mg helyett) a túlzott mértékű hypotonia kialakulásának megelőzésére. (lásd 4.4 pont).

Beszűkült vesefunkció

A Lotensin a szokásos adagban adható azokban az esetekben, ha a kreatinin-clearance nagyobb, mint 30 ml/min.

3446/55/08
3447/55/08
3448/55/08
924/41/09

Lotensin adagja 30 ml/min alatti kreatinin-clearance esetén:

Kezdő adag: 5 mg. A dózis naponta 10 mg-ig emelhető.

További vérnyomáscsökkentés céljából nem-tiazid diuretikummal vagy egyéb antihypertensiv szerrel egészíthető ki a kezelés.

Pangásos szívelégtelenség

Ajánlott kezdő adag 2,5 mg naponta egyszer. Súlyos szívelégtelenségben az első dózis hatására kialakuló túlzott vérnyomásesés veszélye miatt, az első adag adásakor a beteget szoros ellenőrzés alatt kell tartani. (lásd 4.4 pont). Az adag naponta egyszeri 5 mg-ig emelhető 2-4 hetes adagolás után, ha a szívelégtelenség tünetei nem javultak megfelelően, feltéve, ha nem jelentkezett szimptomás hypotonia vagy egyéb súlyos mellékhatás. A klinikai választól függően a dózis - megfelelő időközökben - tovább emelhető naponta egyszeri 10 mg-ig, esetleg 20 mg-ig.

A naponta egyszeri adás általában megfelelő. A betegek egy része jobban reagál a naponta 2-szeri adagolásra. A kontrollált klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a súlyosabb szívelégtelenségben (NYHA IV. stádium) szenvedő betegek általában kisebb adagokat igényelnek, mint az enyhe vagy mérsékelt szívelégtelenségben (NYHA II. és III. stádium) szenvedők.

Szívelégtelenség és 30 ml/min alatti kreatinin-clearance egyidejű fennállásakor a dózis legfeljebb naponta 10 mg-ig emelhető, de általában a kezdő adag (naponta 2,5 mg) alkalmazása a megfelelő.

Progresszív krónikus veseelégtelenség

A tartós kezelésre ajánlott adag - hypertóniával vagy a nélkül fennálló - krónikus veseelégtelenség progressziójának lassítására naponta egyszeri 10 mg. Amennyiben további vérnyomáscsökkentés szükséges, egyéb antihypertensivumokkal kiegészíthető a Lotensin-kezelés.

Gyermekkor

Hypertóniában szenvedő, 7 éves, vagy annál idősebb gyermekek és serdülők, akiknek a testsúlya ≥ 25 kg.

A Lotensin ajánlott kezdő adagja 0,2 mg/ttkg (maximun 10 mg-ig) naponta egyszer. Az adagolást a vérnyomás alakulásától függően kell módosítani. A 0,6 mg/ttkg (vagy a napi 40 mg-ot meghaladó) adagokat gyermekeken nem vizsgálták.

A Lotensin filmtabletta nem ajánlott 7 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére, vagy azoknak az idősebb gyermekeknek, akik nem tudják a filmtablettát lenyelni, illetve azoknak a gyermekeknek, akiknél a számított adag nem adható be az elérhető hatásereőségű tablettákkal. A Lotensin kezelés nem javasolt azoknál a gyermekeknél, akiknél a glomeruláris filtrációs ráta < 30 ml, mivel az adagolásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat ebben a csoportban, A hosszútávú Lotensin kezelés hatásait a növekedésre és a fejlődésre nem vizsgálták.

A Lotensin filmtabletta hatékonysága pangásos szívbetegekben és előrehaladott krónikus vesekárosodásban nem megalapozott.

Időskorú betegek

Az időskorú betegekre a fenti adagolási javaslatok és figyelmeztetések érvényesek (lásd 5.2 pont)

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Előzetes ACE-gátló kezeléssel összefüggő angiooedema az anamnézisben.
- A terhesség 2.és 3. trimesztere (lásd 4.4 pont és 4.6 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Anafilaktoid és hasonló reakciók

Valószínűleg az eicosanoidok és polipeptidek (beleértve a bradikinint is) metabolizmusára kifejtett gátló hatásuk miatt az ACE-gátlók különféle mellékhatásokat okozhatnak, melyek egy része súlyos lehet.

Angiooedema

Az arc, az ajkak, a nyelv, a glottis és a larynx angioedemájának kialakulását észlelték ACE-gátlóval

történő - beleértve a Lotensint is - kezelés során. Ilyen esetekben a Lotensin adását azonnal le kell állítani, megfelelő kezelést kell biztosítani, és a beteget a tünetek teljes és tartós visszafejlődéséig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a kezelés az arcra és az ajkakra lokalizálódik, a tünetek kezelés nélkül vagy antihisztamin hatására általában megszűnnek. A gégeoedemával járó angiooedema fatális lehet. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, azonnal megfelelő terápiát kell alkalmazni, pl. 1:1000 hígítású epinefrin (0,3-0,5 ml) kell adni subcutan, és/vagy szabad légutakat kell biztosítani. Az ACE-gátló kezelés során fellépő angiooedema incidenciáját fekete bőrű betegekben magasabbnak találták.

Anafilaktoid reakció deszenzibilizáció során

2 betegnél, akik ACE-gátló kezelés alatt Hymenoptera méreggel történő deszenzibilizációs kezelésben részesültek, életveszélyes anafilaktoid reakciót észleltek. Ugyanezen a betegeknél nem jelentkezett a fenti reakció, amikor az ACE-gátló kezelést felfüggesztették, azonban újra kialakult az ACE-gátló - figyelmenlenségéből történő - ismételt adásakor.

Dializáló membrán hatására kialakuló anafilaktoid reakciók

Anafilaktoid reakció kialakulását észlelték olyan betegekben, akik ACE-gátló kezelés folyamán nagy átteresztőképességű membránnal történő dialízis kezelésben részesültek. Anafilaktoid reakciót dextránszulfát abszorpcióval történő LDL (low density lipoprotein) apheresisen áteső betegekben is leírtak.

Szimptomás hypotonia

Egyéb ACE-gátlókhoz hasonlóan, ritkán szimptomás hypotensio alakulhat ki, főként - *tartós diuretikus kezelés, diétás sómegszorítás, dialízis, diarrhoea, hányás okozta* - volumen-, vagy nátriumhiány esetén. A Lotensin-kezelés megkezdése előtt a volumen- és/vagy nátriumhiányt rendezni kell.

Hypotonia kialakulása esetén, a beteget hanyatt kell fektetni, és amennyiben szükséges iv. fiziológiás NaCl oldatot kell adni. A folyadékháztartás és a vérnyomás normalizálása után a Lotensin-kezelés folytatható.

Súlyos pangásos szívelégtelenségben az ACE-gátló kezelés kifejezett hypotoniát okozhat, ami oliguriával és/vagy progresszív azotaemiával és (ritkán) akut veseelégtelenséggel járhat együtt. Ezért ezeknek a betegeknek a kezelése csak szoros orvosi felügyelet mellett kezdhető el, és a betegeket a kezelés első két hetében, valamint a benazepril vagy a diuretikum adagjának emelésekor gondosan kell ellenőrizni.

Agranulocytosis/neutropenia

Egy másik ACE-gátló, a kaptopril esetében leírták az agranulocytosis és csontvelő-depresszió előfordulását, melyek gyakrabban fordultak elő vesebetegségben szenvedő betegekben, főként, ha ezek a betegek kollagén-vaszkuláris betegségben (pl. systemás lupus erythematosus vagy scleroderma) is szenvedtek. A klinikai vizsgálatok alapján nem áll rendelkezésre elegendő adat arra vonatkozóan, hogy a benazepril is előidézheti az agranulocytosis hasonló előfordulását vagy sem. Collagen-vaszkuláris betegségben szenvedő betegek fehérvérsejtszámának ellenőrzése megfontolandó - főként, ha az beszűkült vesefunkcióval jár együtt.

Hepatitis és májelégtelenség

ACE-gátlót szedő betegekben ritkán (főként cholestatikus) icterust és egyes esetekben akut májelégtelenséget írtak le, ami néhány esetben fatális volt. Ennek mechanizmusa nem tisztázott. Ha ACE-gátló kezelés során icterus vagy jelentős májenzim szint emelkedés jelentkezik, az ACE-gátló alkalmazását abba kell hagyni és a beteget orvosi megfigyelés alatt kell tartani.

Beszűkült vesefunkció

Veseműködési zavarok előfordulhatnak arra hajlamos betegekben. Súlyos kongesztív szívelégtelenségben szenvedő betegekben - akiknek a veseműködése a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ, az ACE-gátló kezelés oliguriával és/vagy progresszív azotaemiával és (ritkán) akut veseelégtelenséggel járhat együtt.

Kétoldali arteria renalis stenosisban, ill. egy vese mellett fennálló egyoldali arteria renalis stenosisban szenvedő hypertoniás betegek ACE-gátlóval való kezelése során emelkedik a szérum karbamidnitrogén- és kreatininszintje, ami reverzibilis az ACE-gátló vagy a diuretikum vagy mindkettő adásának megszüntetésekor. Ha ilyen beteget Lotensinnel kezelnek, a veseműködést a

kezelés első néhány hetében monitorozni kell.

Néhány olyan hypertoniás betegnél, akinek nem volt előzetesen ismert veseér-betegsége, emelkedett a szérum karbamidnitrogén-, és kreatinin szintje (általában enyhén és átmenetileg), amikor a Lotensint diuretikummal együtt kapta. Ez nagyobb valószínűséggel fordulhat elő előzetesen fennálló vesebetegség esetén. Ilyenkor a Lotensin adagjának a csökkentése és/vagy a diuretikum adásának felfüggesztése válhat szükségessé. A hypertoniás betegek vizsgálatához mindig hozzá kell tartoznia a veseműködés értékelésének is (lásd 4.2 pont).

Köhögés

ACE-gátlók adása során perzisztáló, nem-produktív köhögést írtak le, ami valószínűleg az endogen bradikinin lebomlásának gátlása következtében alakul ki. A köhögés a kezelés abbahagyása után mindig megszűnik. Az ACE-gátló indukálta köhögést a köhögés differenciál diagnosztikájában figyelembe kell venni.

Műtét/anesztézia

Műtét előtt az aneszteziológust tájékoztatni kell arról, hogy a beteg ACE-gátló kezelésben részesül. Hypotóniát okozó szerekkel történő anesztézia esetén az ACE-gátlók blokkolhatják a kompenzatorikus renin felszabadulás okozta angiotenzin II képződést. Ezen mechanizmus alapján kialakuló hypotonia volumenpótlással korrigálható.

Hyperkalaemia

ACE-gátló kezelés során ritkán a szérum káliumszintjének emelkedését figyelték meg. Hypertoniás betegeken végzett klinikai vizsgálatokban nem volt szükség a Lotensin-kezelés felfüggesztésére hyperkalaemia miatt. A hyperkalaemia kialakulásának rizikófaktorai közé tartoznak a veseelégtelenség, diabetes mellitus, a hypokalaemia kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd. 4.5 pont). Egy vizsgálatban, melyben progresszív krónikus vesebetegségben szenvedő betegek is részt vettek, néhány betegnek abba kellett hagyni a kezelést hyperkalaemia miatt. Progresszív krónikus vesebetegségben szenvedő betegek kezelésekor a szérum káliumszintet monitorozni kell.

Aortastenosis/mitralis stenosis

Egyéb vasodilatatorokhoz hasonlóan, a Lotensin is különös elővigyázatossággal adható aortastenosis vagy mitralis stenosis esetén.

Terhesség

ACE-gátlókkal történő kezelés nem kezdhető a terhesség ideje alatt. Az ACE-gátló kezelés terhesség alatt csak abban az esetben folytatható, ha az egyértelműen szükséges. Azoknál a betegeknél, akik terhességet terveznek, olyan ahtihipertenzív szerre kell váltani, aminek a biztonságossága terhességben bizonyított. A terhesség megállapításakor az ACE-gátló alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell elkezdni. (lásd 4.3 és 4.6 pont)

A készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Diuretikus kezelés alatt álló vagy folyadékhiányos betegeknél az ACE-gátló kezelés elkezdésekor nagymértékű vérnyomásesés alakulhat ki. A hypotenzio hatás csökkenthető, ha a Lotensin kezelés elkezdése előtt 2-3 nappal a diuretikus kezelést felfüggesztik (lásd 4.2 pont és 4.4 pont).

Káliummegtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, triamteren, amilorid), káliumpótlók, vagy káliumtartalmú sópótlók adása nem ajánlott ACE-gátlót szedő betegeknél, mivel ezek a szérum káliumszint szignifikáns emelkedéséhez vezethetnek. Ha együttadásuk mégis szükséges, a szérum káliumszint gyakori ellenőrzése ajánlott.

Lítium kezelésben részesülő betegeknél az ACE-gátló adása során a szérum lítiumszintjének emelkedését és lítium toxicitás tüneteit észlelték. Kombinált kezelésben így óvatosan adhatók együtt, a szérum lítiumszintjének gyakori ellenőrzése mellett. A lítium toxicitás veszélye tovább nő, ha diuretikumot is kap a beteg.

Az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatékonysága csökkenhet indometacinnal való együttes adáskor. Egy kontrollált klinikai vizsgálatban az indometacin nem befolyásolta a Lotensin vérnyomáscsökkentő hatására.

Antidiabetikumok

Az ACE-gátlók és az antidiabetikumok (inzulin vagy orális antidiabetikumok) együtt adva fokozott vércukorszint csökkenést idézhetnek elő, fokozva a hypoglykaemia veszélyét. Ez a jelenség legnagyobb valószínűséggel a kombinált kezelés első heteiben jelentkezhet a károsodott veseműködésű betegekben.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

ACE-gátlók alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem ajánlott (lásd 4.4 pont). ACE-gátlók alkalmazása a terhesség 2. és 3. trimeszterében ellenjavallt. (lásd 4.3 pont és 4.4 pont).

Epidemiológiai adatok alapján nem bizonyított, hogy a terhesség első trimeszterében az ACE-gátló expozíció növeli teratogenitás kockázatát, bár kockázat kismértékű emelkedése nem zárható ki. Az ACE-gátló kezelés terhesség alatt csak abban az esetben folytatható, ha az egyértelműen szükséges. Azoknál a betegeknél, akik terhességet terveznek, olyan antihipertenzív szerre kell váltani, aminek a biztonságossága terhességben bizonyított. A terhesség megállapításakor az ACE-gátló alkalmazását azonnal abba kell hagyni és alternatív kezelést kell elkezdeni.

Az ACE-gátlók alkalmazása a terhesség 2. és 3. trimeszterében bizonyítottan magzati károsodást (csökkent veseműködés, oligohydramnion, retardált koponyacsontosodás) és neonatalis toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzio, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Ha előfordulna ACE-gátló expozíció a terhesség első trimesztere után, akkor ultrahangos magzati vese és koponya vizsgálat javasolt.

Azokat az újszülötteket, akiknek édesanyja ACE-gátlót szedett, gondosan meg kell vizsgálni a hipotenzio miatt.

Az ACE-gátlók alkalmazása terhesség időszaka alatt foetalis és neonatalis morbiditást és mortalitást okozhat. Több ilyen esetről számol be a szakirodalom.

Szoptatás

Korlátozott számú farmakokinetikai adat utal arra, hogy a benazepril nagyon kis koncentrációban megjelenik az anyatejben (lásd 5.2 pont). Habár ez a koncentráció klinikailag jelentéktelennek tűnik, a benazepril alkalmazása nem javasolt koraszülött csecsemők szoptatásakor és a születés utáni első néhány hétben a kardiovaszkuláris és renális hatások elméleti kockázata és a klinikai tapasztalatok hiánya miatt. Idősebb csecsemők szoptatásakor a benazepril alkalmazása a szoptató anyánál megfontolható, ha a kezelés szükséges, és a gyermeknél figyelik a nemkívánatos hatások megjelenését.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyéb antihipertenzív szerekhez hasonlóan, óvatosság szükséges gépjárművezetés és gépek kezelése során.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Gyakoriság jelölése:

Nagyon gyakori: $\geq 1/10$

Gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$

Nem gyakori: $\geq 1/1000 - < 1/100$

Ritka: $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$

Nagyon ritka: $< 1/10\ 000$

A mellékhatások előfordulása gyermekeknél hasonló a felnőttekéhez. A hosszútávú Lotensin kezelés növekedésre, pubertásra és az általános fejlődésre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nincsenek adatok. A farmakokinetikai adatok korlátozott számú betegből származnak.

A Lotensinnel és egyéb ACE-gátlókkal összefüggésbe hozható mellékhatások az alábbiak:

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Gyakori: palpitatio, orthostaticus hypotonia.

Ritka: szimptomás hypotonia, mellkasi fájdalom, angina pectoris, arrhythmiák.

Nagyon ritka: myocardialis infarctus.

Érbetegségek és tünetek

Gyakori:: kipirulás.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: nem specifikus gyomor-bélműködési zavarok.

Ritka: diarrhoea, obstipatio, hányinger, hányás, hasi fájdalom.

Nagyon ritka: pancreatitis.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: kiütés, pruritus, fényérzékenység.

Ritka: ACE-gátlót szedő betegeken ritkán pemphigus kialakulását írták le.

Nagyon ritka: Stevens-Johnson syndroma.

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Ritka: hepatitis (főként cholestatikus), cholestatikus icterus (lásd 4.4 pont).

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Gyakori: gyakori vizeletürítés.

Ritka: szérum karbamidnitrogén- és kreatininszint emelkedése.

Nagyon ritka: károsodott veseműködés (lásd 4.4 pont).

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Gyakori: köhögés, légúti tünetek.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: fejfájás, szédülés,.

Ritka: aluszékonyság, .

Pszichiátriai kórképek

Ritka :álmatlanság, idegesség, paraesthesiák.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon ritka: haemolytikus anaemia, thrombocytopenia, (lásd 4.4 pont).

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nagyon ritka: tinnitus, ízérvészavar.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori:: fáradtság.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: angiooedema, ajak- és/vagy arcoedema (lásd 4.4 pont).

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Ritka: arthralgia, arthritis, myalgia.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Lotensin monoterápiában részesülő, essentialis hypertoniás betegek kevesebb, mint 0,1 %-ában - egyéb ACE-gátlókhöz hasonlóan - a szérum karbamidnitrogén-, és kreatininszintjének kismértékű emelkedése (mely a terápia megszakításakor reverzibilis volt) fordult elő. Ezen eltérések valószínűsége nagyobb az egyidejű diuretikum kezelésben is részesülőknél, vagy arteria renalis stenosisban szenvedők esetében (lásd 4.4 pont).

4.9 Túladagolás

Tünetei:

Túladagolástól nem számoltak be. Várhatóan kifejezett hypotonia tünetei jelentkezhetnek.

Kezelése:

Ha a gyógyszer bevétel nemrég történt, hánytatás javasolt. Bár az aktív metabolit, a benazeprilát csak kismértékben dializálható, súlyosan beszűkült vesefunkció esetén a dialízis megfontolandó az elimináció támogatása érdekében. Jelentős hypotonia esetén fiziológiás NaCl oldat iv. adása javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin konvertáló enzim-inhibitorok, ATC kód: C09AA07

A Lotensin hatóanyaga, a benazepril ún. "prodrug", amiből hidrolízis útján képződik az aktív hatóanyag, a benazeprilát, ami gátolja az angiotenzin konvertáló enzimet (ACE), ezáltal az angiotenzin I átalakulását angiotenzin II-vé. Így csökkenti az angiotenzin II által előidézett összes hatást, pl. a vasoconstrictiót, az aldosteron termelődését (ami a nátrium és víz reabszorpcióját segíti elő a vesetubulusokban), és növeli a szív perctérfogatát.

A Lotensin csökkenti a vasodilatatio következtében létrejövő reflexes eredetű szimpatikus szívfrekvencia fokozódást.

Hypertonia

Egyéb ACE-gátlókhöz hasonlóan a Lotensin is gátolja a vasodilatator hatású bradikinin kinináz által történő lebomlását. Ez is hozzájárul az antihypertensiv hatáshoz.

A Lotensin csökkenti a vérnyomást ülő, álló és fekvő testhelyzetben is a hypertonia minden stádiumában. A legtöbb betegben az antihypertensiv hatás egyszeri per os adag bevétele után egy órán belül jelentkezik, és a maximális vérnyomáscsökkenés 2-4 órán belül alakul ki. Az antihypertensiv hatás az alkalmazást követően legalább 24 órán keresztül fennáll. Ismételt adagolás után a maximális vérnyomáscsökkenő hatás bármely adag esetén 1 hét után alakul ki, és hosszútávú kezelés során is megmarad. Az antihypertensiv hatás tartóssága független nemtől, kortól és a plazma bazális renin aktivitásától. A Lotensin antihypertensiv hatása nem különbözik észrevehetően a magas-, ill. alacsony sótartalmú diétát folytató betegek esetében.

A Lotensin hirtelen megvonása nem okoz gyors vérnyomásemelkedést (rebound).

Egészséges egyénekben végzett vizsgálatban a Lotensin egyszeri per os adagjai a vese vérátáramlásának növekedését okozták, és nem befolyásolták a glomeruláris filtrációs rátát.

A Lotensin és a tiazid típusú diuretikumok antihypertensiv hatása között szinergizmus áll fenn. A Lotensin együttadása egyéb antihypertensivumokkal (úgy mint béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók) általában a vérnyomás további csökkenését okozta.

Egy klinikai vizsgálatban, amelybe 107 olyan 7-16 éves gyermeket vontak be, akiknél a szisztolés vagy a diasztolés vérnyomásuk 95-ös percentilis érték feletti volt, a beteg 0,1 vagy 0,2 mg/ttkg benazepril-hidrokloridot kaptak, majd 0,3 vagy 0,6 mg/ttkg-mal titrálva emelték a maximális napi, szisztémás egyszer 40 mg adag eléréséig.

A dózisemelési szakaszban a betegek 8 napig kis dózisban, 7 napig közepes dózisban és 14 napig nagy dózisban kapták a benazepril-hidrokloridot. Ezután a minden beteg esetében, mindkét súlycsoportban szignifikánsan, 10,8 Hgmm-rel csökkent a szisztolés vérnyomás a kezdeti értékekhez viszonyítva. A diasztolés vérnyomás szintén szignifikánsan, 9,3 Hgmm-rel csökkent minden beteg esetében.

Pangásos szívelégtelenség

Digitális és diuretikum-kezelés alatt álló betegeket vizsgálva a Lotensin a szív perctérfogatának és a terhelési toleranciának a növekedéséhez, valamint a pulmonalis éknyomás, a szisztémás vasculáris rezisztencia és a vérnyomás csökkenéséhez vezetett. A szívfrekvencia kismértékben csökkent. A Lotensin-kezelés congestív szívelégtelenségben szenvedő betegekben csökkentette a fáradtságot, a pangásos szörtyözereket, az oedemát, és javította a NYHA osztályozás szerinti besorolást. A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a hemodinamikai jellemzők javulása napi egyszeri adagolás mellett 24 órán át fennállt.

Progresszív krónikus veseelégtelenség

Egy 3 éven át tartó, multicentrikus, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban, melyben 583 különböző etiológiájú vesebetegségben szenvedő (hypertoniás és nem-hypertoniás) beteg vett részt, akiknek a szérum kreatininszintje 1,5-4 mg/dl között volt (kreatinin clearance 30-60 ml/min), a betegek randomizált csoportosítás alapján placebot vagy naponta egyszer 10 mg Lotensint kaptak. A megfelelő vérnyomáscsökkenés eléréséhez, szükség szerint kiegészítő antihypertensív kezelést is alkalmaztak mindkét csoportban. A vizsgálat végpontja a szérum kreatininszint megkétszereződése vagy a dialízis kezelés szükségessé válása volt. A Lotensin csoportban 53 %-os relatív kockázat csökkenést mutattak ki a vizsgálat végpontjának elérésében. Ezt az előnyös hatást vérnyomáscsökkenés és a proteinuria jelentős mértékű csökkenése kísérte. Polycystás vesebetegség esetén a Lotensin-kezelés nem lassította a veseműködés romlását, de a hypertonia kezelésére e betegeknek is adható.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás:

A benazepril per os adagjának legalább 37 %-a felszívódik.

A "prodrug" ezután gyorsan átalakul a farmakológiailag aktív metabolittá, benazepriláttá. Ez az átalakulás valószínűleg enzimatisz hidrolízis útján megy végbe, főleg a májban. A benazepril és a benazeprilát 2 további metabolitja acil-glukuroniddal képezett konjugátumok.

A gyógyszert éhgyomorral bevéve a benazepril, ill. a benazeprilát 30 perc, ill. 60-90 perc múlva éri el a csúcskoncentrációt a plazmában.

A benazeprilát biohasznosulása per os alkalmazás után az iv. alkalmazott benazeprilát biohasznosulásának 28 %-a. Étkezés után bevéve a filmtablettát, az abszorpció lelassul, de ez a hatóanyag felszívódó és benazepriláttá átalakuló mennyiségét nem befolyásolja. Ezért a Lotensin bevehető étellel és anélkül is.

5-20 mg közti dózistartományban, a benazepril és a benazeprilát AUC-ja és plazma csúcskoncentrációja a dózis nagyságával megközelítően arányos. Szélesebb, 2-80 mg közti dózistartományban kis dózisarányosság (de statisztikailag szignifikáns eltérés) figyelhető meg. Ez a benazepril ACE-hez való kötődésével, az enzim telíthetőségével lehet összefüggésben.

A kinetika nem változik ismételt adagolás során (5-20 mg naponta egyszer). A benazepril nem kumulálódik. A benazeprilát csak kismértékben kumulálódik, a steady-state AUC kb. 20 %-kal magasabb, mint az alkalmazás első 24 órás időszakában. A benazeprilát effektív kumulációs felezési ideje kb. 10-11 óra. A steady-state szintet 2-3 nap után éri el.

Megoszlás:

A benazepril és a benazeprilát kb. 95 %-ban kötődik plazmafehérjékhez (főként albuminhoz). A kötődést az életkor nem befolyásolja. A benazeprilát steady state megoszlási térfogata kb. 9 liter.

Metabolizmus:

A benazepril metabolizmusa kifejezett, legnagyobb részt benazepriláttá alakul. Ez az átalakulás leginkább enzimatisz hidrolízis által történik, legfőképp a májban. További metabolitok is képződnek, ezek a benazepril és a benazeprilát glukuronsavval történő konjugátumai.

Kiürülés:

A benazepril főként metabolizmus útján eliminálódik. A benazeprilát a vesén és az epén keresztül választódik ki. Normál veseműködés esetén a kiválasztás főként a vesén keresztül történik. A benazeprilát metabolikus clearance-e másodlagos jelentőségű. A vizeletben az oralis adag kevesebb, mint 15 %-a mutatható ki benazepril formájában és kb. 20 %-a benazeprilát formájában. A benazepril 4 óra múlva teljesen eliminálódik a plazmából.

A benazeprilát eliminációja bifáziszos, kezdeti eliminációs felezési ideje kb. 3 óra, terminális felezési ideje kb. 22 óra. A terminális eliminációs fázisz (24 óra után) a benazeprilát ACE-hoz való erős kötődésére utal.

Speciális betegcsoportok farmakokinetikai adatai:Gyermekek

7-16 éves hypertoniás gyermekekben (N=45), ismételt adagolás során (0,1-0,5 mg/ttkg benazepril-hidroklorid naponta) a benazeprilát clearance 0,35 l/h/kg volt a 7-12 éves gyermekekben, ami több mint kétszer magasabb, mint az egyszer 10 mg-ot kapó egészséges felnőttekben (0,13 l/h/kg). Serdülőknél (13-16 éves) a clearance 0,17 l/h/kg volt, ami 27%-kal magasabb, mint egészséges felnőttekben. A benazeprilát terminális felezési ideje gyermekeknél kb. 5 óra, ami egyharmada a felnőttek felezési idejének.

Hypertoniás betegek

A benazeprilát maradék plazmakoncentrációja a steady-state kialakulása után a napi adag nagyságával korrelál.

Pangásos szívelégtelenség

A benazepril abszorpciója és átalakulása benazepriláttá nem változik. Mivel az elimináció kissé lelassul, a benazeprilát steady-state maradék koncentrációja kissé magasabb ebben a betegcsoportban, mint egészséges egyéneknél vagy hypertoniás betegekben.

Idősorú, enyhe vagy mérsékelt veseelégtelenség, nephrosis syndroma és májműködési zavar

Idősorú, enyhe vagy mérsékelt vesekárosodás (kreatinin clearance 30-80 ml/perc) vagy nephrosis syndroma nem befolyásolja a benazepril és a benazeprilát kinetikáját. A benazeprilát kinetikája és biohasznosulása nem változik cirrhosis következtében kialakuló májműködési zavar esetén sem, és nem szükséges e betegek esetében a dózis módosítása.

Súlyos veseelégtelenség és végstádiumú vesebetegség

Súlyos veseelégtelenség (kreatinin-clearance <30 ml/perc) a benazeprilát kinetikája alapvetően befolyásolja, a lassabb elimináció és a megnövekedett kumuláció dóziscsökkentést tesz szükségessé. A plazmából történő benazepril, benazeprilát elimináció végstádiumú vesebetegségben is megtörténik, a súlyos veseelégtelenségben tapasztalt farmakokinetikával megegyezően. A veseműködés csökkenéséből adódó hiányosságokat a nem veséken történő (epén keresztüli, metabolikus) kiürülés részlegesen kompenzálja.

Haemodialysis

Legalább 2 órával a benazepril HCl bevétele után kezdett, rendszeresen végzett haemodialízis nem befolyásolja szignifikánsan a benazepril és a benazeprilát plazmakoncentrációját, tehát a dialízis után nem szükséges kiegészítő adag adása.

Gyógyszerek együttes adása

A benazepril farmakokinetikáját nem befolyásolják az alábbi gyógyszerek: hidroklorotiazid, furosemid, klortalidon, digoxin, propranolol, atenolol, nifedipin, amlodipin, naproxen, aspirin, cimetidin. Hasonlóképpen a benazepril sem befolyásolja lényegesen ezen gyógyszerek kinetikáját (a cimetidin kinetikáját nem vizsgálták).

Szoptatás

9 női betegnek (a szülés után eltelt időt nem jelezték) adtak napi 20mg benazeprilt per os 3 napig. A maximális benazepril koncentráció az anyatejben az adag beadása után 1 órával 0,9µg/l volt, az aktív metabolit benazeprilát koncentrációja pedig 2µg/l-t ért el másfél órával a beadás után. Becslések szerint a szoptatott csecsemő az anyai testsúlyarányos napi dózis 0,14%-át kaphatja az anyatejjel.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményeiReprodukciós toxicitási vizsgálatok

A benazepril 500mg/ttkg/nap dózisban hím és nőstény patkány egyedekben a reprodukciós képességre nem gyakorolt hatást.

Nincs közvetlen embriotoxikus, foetotoxikus vagy teratogén hatása egéren (max. 150 mg/ttkg/nap), patkányon (max. 500mg/ttkg/nap) és nyúlra (max. 5mg/ttkg/nap) végzett kísérletekben.

Mutagenitás

In vitro és in vivo tesztsorozat vizsgálatokban nem volt mutagén hatás kimutatható.

Carcinogenitás

Patkány kísérletben max. 150mg/ttkg/nap (a humán maximálisan javasolt dózis 250-szerese) adagban nem tapasztalták, hogy a benazepril tumorképző hatással rendelkezne. Egér-kísérletben ezen dózis 104 héten keresztül történő alkalmazásakor nem tapasztalták, hogy a benazepril carcinogen hatással rendelkezne.

Toxicitás fiataloknál

A benazepril hidroklorid fiatalkori lehetséges toxicitására vonatkozó preklinikai vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Lotensin 5 mg filmtabletta: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, kukoricakeményítő, hidrogénezett ricinusolaj, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, sárga vas-oxid (E 172), makrogol 8000, titán-dioxid (E 171), talkum, hipromellóz.

Lotensin 10 mg filmtabletta: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, hidrogénezett ricinusolaj, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát. Bevonat: sárga vas-oxid (E 172), makrogol 8000, titán-dioxid (E 171), talkum, hipromellóz.

Lotensin 20 mg filmtabletta: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, kukoricakeményítő, hidrogénezett ricinusolaj, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, vörös vas-oxid (E 172), sárga vas-oxid (E 172), makrogol 8000, titán-dioxid (E 171), talkum, hipromellóz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Lotensin 5 mg filmtabletta: nedvességtől védve, legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Lotensin 10 mg és 20 mg filmtabletta: nedvességtől védve legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Lotensin 5 mg filmtabletta: 28 db filmtabletta PVC/PE/PVDC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

Lotensin 10 mg filmtabletta: 28 db filmtabletta PVC/PE/PVDC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

Lotensin 20 mg filmtabletta: 14 db filmtabletta PVC/PE/PVDC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Megjegyzés ✘ (egy keresztes)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Meda Pharma Hungary Kft., 1139 Budapest Váci út 91.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-1886/01 (Lotensin 5 mg filmdoboz 28 db)
OGYI-T-1886/02 (Lotensin 10 mg filmdoboz 28 db)
OGYI-T-1886/03 (Lotensin 20 mg filmdoboz 14 db)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2003. szeptember 25./2009. július 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2009. július 21.