

**Cibacen<sup>®</sup> divisible film-coated tablets 10 mg & 20 mg**

**Цибацен филмирани таблетки с делителна черта 10 mg & 20 mg**

**Кратка характеристика на продукта**

Вид документ:	Кратка характеристика
Статус на документа:	Окончателен
Дата на последната редакция:	07.08.2006
Брой страници:	13



*КАП 2/26.06.07*

1. Име на лекарстения продукт

**Cibacen® / Цибацен**

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: 3-[(1-(ethoxycarbonyl)-3-phenyl-(1S)-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-охо-1H-(3S)-benzazepine-1-acetic acid monohydrochloride (=benazepril HCl).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1 Списък на помощните вещества.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки с делителна черта от **10 и 20 mg**.

4. Клинични характеристики

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония.

Адювантна терапия на застойна сърдечна недостатъчност (New York Heart Association (NYHA) клас II-IV).

Прогресивна хронична бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min).

4.2 Дозировка и начин на приложение

**Хипертония**

Препоръчителната начална доза при пациенти нелекувани с тиазидни диуретици е 10 mg веднъж дневно. Дневната доза може да бъде повишена до 20 mg дневно. Дозата трябва да бъде променена в зависимост от отговора по отношение на кръвното налягане, обикновено през интервал от 1 до 2 седмици. При някои пациенти антихипертензивният ефект може да отслабне към края на междудозовия интервал. При тези случаи, общата дневна доза следва да бъде разделена в два приема (на две равни дози). Максималната препоръчвана дневна доза на Cibacen при пациенти с хипертония е 40 mg, приложена в един или два приема.

Ако Cibacen като самостоятелна терапия не води до постигане на желаня терапевтичен ефект, може да се приема едновременно с друго антихипертензивно лекарство, напр. тиазиден диуретик или калциев антагонист (първоначално в ниска доза). В случай на предхождаща терапия с диуретици, приемът на диуретик трябва да бъде преустановен 2-3 дни преди започване на лечението с Cibacen и в последствие да се приема при необходимост. Ако не е възможно да се преустанови приемът на диуретик, началната доза Cibacen трябва да бъде понижена (5 mg вместо 10 mg), за да се избегне хипотония (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Обичайната доза Cibacen се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min.



### **Пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min:**

Началната доза е 5 mg; може да се повиши до 10 mg дневно. При необходимост от допълнително понижение на кръвното налягане трябва да се добави нетиазиден диуретик или друго антихипертензивно лекарство.

### **Застойна сърдечна недостатъчност**

Препоръчителната дневна доза е 2.5 mg веднъж дневно. Поради риск от внезапно понижение на кръвното налягане в отговор на първата доза, пациентите, приемащи Cibacen за първи път, трябва да бъдат наблюдавани внимателно (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Дозата може да бъде повишена до 5 mg веднъж дневно след 2-4 седмици, ако симптомите на сърдечна недостатъчност не са адекватно овладяни и при условие, че пациентът не е развил симптоматична хипотония или други нежелани лекарствени реакции. В зависимост от клиничния отговор дозата може да бъде повишавана през подходящи интервали и над 10 mg (до 20 mg) веднъж дневно.

Обикновено, еднократна дневна доза е ефективна. Някои пациенти е възможно да се повлияват по-добре от двукратен дневен прием. Контролирани клинични проучвания показват, че пациентите с по-тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас IV) обикновено се нуждаят от по-ниски дози Cibacen, в сравнение с пациентите с лека до умерена сърдечна недостатъчност (NYHA клас II и III).

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс <30 ml/min дневната доза може да се повиши до 10 mg, но е възможно и началната ниска доза (2.5 mg веднъж дневно) да се окаже оптимална (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

### **Прогресивна хронична бъбречна недостатъчност (ПХБН)**

Препоръчителната доза при продължително лечение за забавяне на прогресията на хронично бъбречно заболяване, с или без хипертония, е 10 mg веднъж дневно. Ако е необходимо допълнително понижение на кръвното налягане, може да се използват други антихипертензивни лекарства в комбинация с Cibacen.

### **Деца**

Безопасността и ефикасността на Cibacen не са били проучени при деца.

### **Пациенти в напреднала възраст**

Препоръчителната дозировка и специалните предупреждения при пациенти в напреднала възраст са същите, както при възрастни пациенти (вж. също точка 5.1 Фармакокинетични свойства).

## **4.3 Противопоказания**

- Анамнеза за свръхчувствителност към benazepril или някое от помощните вещества на Cibacen.
- Анамнеза за ангиоедем, във връзка с предшестваща терапия с ACE-инхибитори.
- Бременност (вж точка 4.6 Бременност и кърмене).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### **Предупреждения**



### ***Анафилактични и други подобни реакции***

Предполага се, че при пациентите, лекувани с АСЕ-инхибитори (в това число Cibacen), може да възникнат различни нежелани лекарствени реакции, някои от които сериозни, поради факта, че инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим повлияват метаболизма на ейкозаноидите и полипептидите, в това число и ендогенния брадикинин.

### ***Ангиоедем***

Има доклади за ангиоедем на лицето, устните, езика, глотиса и ларинкса при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, в т.ч. Cibacen. В тези случаи терапията с Cibacen трябва да бъде преустановена незабавно и да се осигури подходяща терапия и наблюдение до пълното и окончателно отшумяване на симптомите. При случаите, при които има подуване на лицето и устните, състоянието отшумява без допълнителна терапия или при лечение с антихистаминови лекарствени продукти. Ангиоедем с ларингеален едем е възможно да доведе до фатален изход. Когато са засегнати езика, глотиса или ларинкса трябва незабавно да се осигури адекватна терапия, напр. подкожно приложение на адреналин 1:1000 (0.3-0.5 ml) и/или да се вземат мерки за осигуряване на проходимостта на дихателните пътища на пациента.

По време на терапия с АСЕ-инхибитори е била докладвана поява на ангиоедем с по-голяма честота при пациенти от черната раса с африкански произход, отколкото при пациенти от другите раси.

### ***Анафилактични реакции по време на десенсибилизация***

При двама пациенти, подложени на десенсибилизиращо лечение с отрова от ципокрили по време на терапия с АСЕ-инхибитори са наблюдавани животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции. При същите пациенти тези реакции са били избегнати, чрез временно преустановяване на лечението с АСЕ-инхибитори, но са възникнали отново след възстановяване на терапията.

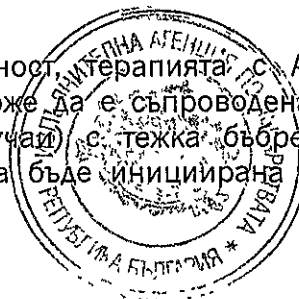
### ***Анафилактични реакции по време на диализа***

Докладвани са анафилактични реакции при пациенти на диализа с мембрани с висока пропускливост, по време на терапия с АСЕ-инхибитори. Анафилактични реакции са били докладвани и при пациенти, подложени на ниско-плътна липопротеинова анафореза с абсорбция на декстранов сулфат.

### ***Симптоматична хипотония***

Както и при другите АСЕ-инхибитори, симптоматична хипотония се наблюдава в редки случаи, най-често при пациенти с хиповолемия или загуба на соли в резултат от продължителна диуретична терапия, диета с ограничаване на приема на готварска сол, диализа, диария или повръщане. Хиповолемията и недостигът на соли трябва да бъдат коригирани преди започване на лечение с Cibacen. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи физиологичен разтвор i.v. Лечението с Cibacen може да бъде продължено след възстановяване на нормалните стойности на обема и кръвното налягане.

При пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност терапията с АСЕ-инхибитори може да причини силна хипотония, която може да е съпроводена от олигурия и/или прогресивна азотемия, и (в редки случаи) с тежка бъбречна недостатъчност. При тези пациенти, терапията трябва да бъде иницизирана при



строг медицински контрол; препоръчва се строго наблюдение през първите 2 седмици от терапията и след повишаване на дозата на benazepril или диуретика.

### **Агранулоцитоза/неутропения**

Друг ACE-инхибитор - captopril - причинява агранулоцитоза и потискане на костния мозък; подобни ефекти е възможно да възникнат по-често при пациенти с бъбречни нарушения особено, ако присъства и колагенно-съдово заболяване като напр. системен лупус еритематозус или склеродерма. Данните от клинични проучвания са недостатъчни, за да се направи заключение дали benazepril причинява подобна поява на агранулоцитоза или не. При пациенти с колагенно-съдово заболяване трябва да се има предвид наблюдение на броя на левкоцитите особено, ако колагенно-съдовото заболяване е съпроводено с нарушена бъбречна функция.

### **Хепатит и чернодробна недостатъчност**

При пациенти лекувани с ACE-инхибитори има редки съобщения за преобладаващо холестатичен хепатит, както и изолирани случаи на тежка чернодробна недостатъчност, някои с фатален изход. Механизмът не е известен. При пациентите на терапия с ACE-инхибитори, при които се наблюдава поява на жълтеница или отчетливо повишение на чернодробните ензими, трябва да се преустанови терапията с ACE-инхибитор и да се осигури лекарско наблюдение на тези болни.

## **Предупреждения**

### **Нарушена бъбречна функция**

При предразположени пациенти е възможно да възникнат промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензиновата система, лечението с ACE-инхибитори може да бъде съпроводено с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с тежка бъбречна недостатъчност. В малко проучване на пациенти с хипертония и бъбречна артериална стеноза на единия бъбрек или билатерална бъбречна артериална стеноза, терапията с Cibacen се свързва с повишение на уреиния азот в кръвта и серумния креатинин, като тези промени търпят обратно развитие при преустановяване на приема на Cibacen диуретика, или и двата лекарствени продукта. Ако такива пациенти са лекувани с ACE-инхибитори, бъбречната функция трябва да бъде наблюдавана по време на първите няколко седмици от терапията. При някои пациенти с хипертония, без очевидна анамнеза за бъбречно съдово заболяване, се забелязва повишение на уреиния азот в кръвта и нивата на серумния креатинин (обикновено леки и преходни), особено, когато Cibacen се приема с диуретик. Това възниква най-често при пациенти с анамнеза за бъбречно нарушение. Може да се наложи понижение на дозата на Cibacen и/или спиране на диуретика. Оценката за състоянието на пациента трябва винаги да включва и оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

### **Кашлица**

Персистираща суха кашлица се докладва при терапия с ACE-инхибитори, основно поради инхибиране на разграждането на ендогенния брадикинин. Тази кашлица винаги отшумява след преустановяване на лечението. Кашлицата, предизвикана от терапия с ACE-инхибитор трябва да се има предвид при диференциална диагноза на кашлицата.



### **Хирургична намеса/анестезия**

Преди хирургична намеса анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът получава АСЕ-инхибитор. По време на анестезията с лекарствени продукти, които е възможно да индуцират хипотония, АСЕ-инхибиторът може да блокира образуването на ангиотензин II, в резултат от компенсаторно отделяне на ренин. Хипотонията, възникваща по този механизъм трябва да бъде коригирана чрез увеличаване на обема.

### **Хиперкалиемия**

По време на лечението с АСЕ-инхибитори, са наблюдавани редки случаи на повишение на серумните нива на калий. Не са докладвани случаи на преустановяване на терапията с Cibacen поради хиперкалиемия в хода на клинични проучвания. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия може да включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременна употреба на лекарствени продукти за лечение на хипокалиемия (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). В хода на клинично проучване на пациенти с прогресивно хронично бъбречно заболяване, някои пациенти са прекъснали курса на лечение поради хиперкалиемия. При пациенти с прогресивно хронично бъбречно заболяване, трябва да се наблюдават серумните нива на калия.

### **Стеноза на аортата и митралната клапа**

Както и при другите вазодилататори, при терапия с Cibacen се препоръчва особено внимание при пациентите, страдащи от аортна или митрална стеноза.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

При пациенти, приемащи диуретици, или пациенти с хиповолемия, е възможно силно понижение на кръвното налягане при започване на терапия с АСЕ-инхибитори. Вероятността за възникване на хипотония при тези пациенти може да се сведе до минимум като се преустанови терапията с диуретик 2-3 дни преди започване на лечението с Cibacen (вж. точки 4.2 Дозировка и начин на приложение и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триаметрен, амилорид), калиеви добавки или заместители на готварска сол, съдържащи калий, не се препоръчва при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, тъй като това може да доведе до значително повишение на серумния калий. Все пак, ако е необходима комбинирана терапия, се препоръчва често наблюдение на серумния калий.

Повишени серумни нива на лития и симптоми на литиева токсичност са докладвани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори по време на терапия с литий. Необходимо е повишено внимание при прилагането на тези лекарствени продукти в комбинация; препоръчва се често наблюдение на серумните нива на лития. Ако се прилага и диуретик, рискът от литиева токсичност може да бъде повишен.

Доказано е, че хипотензивният ефект на АСЕ-инхибиторите може да бъде понижен при едновременна употреба с индометацин. В контролирано клинично проучване, индометацинът не оказва влияние върху антихипертензивния ефект на Cibacen.

## **4.6 Бременност и кърмене**



Cibacen е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3 Противопоказания).

### **Бременност**

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат фетална и неонатална морбидност и смъртност при приложение при бременни жени. В световната литература са съобщени няколко десетки такива случая.

Употребата на АСЕ инхибитори през втория и третия семестър на бременността е свързана с фетално и неонатално увреждане в това число хипотония, неонатална хипоплазия на черепните кости, анурия, обратима или необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Съобщени са също и случаи на олигохидроамнион, вероятно в следствие на увредена фетална бъбречна функция. Олигохидроамнионите в тези случаи са свързани с фетални контрактури на крайниците, краниофациални деформации и развитие на хипопластичен бял дроб. Съобщени са също и случаи на недоносеност, интраутеринно забавяне на растежа и персистиращ дуктус артериозус, въпреки че не е изяснено дали се дължат на влиянието на АСЕ инхибиторите. В допълнение, употребата на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността, е свързана с потенциално повишен риск от вродени дефекти.

При установяване на бременност, приемът на АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановен възможно най-скоро и през редовни интервали от време трябва да се провежда следене на феталното развитие. АСЕ инхибиторите (включително Cibacen) не трябва да бъдат употребявани при жени, които планират да забременеят. Жените в детородна възраст трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск и АСЕ инхибитори (включително Cibacen) трябва да се прилагат само след внимателно обсъждане и преценка на индивидуалните ползи и рискове.

### **Кърмене**

Benazepril и benazeprilat се екскретират с кърмата, но максималните концентрации са едва 0.3% от тези, които се откриват в плазмата. Фракцията на benazeprilat, достигнала общото кръвообращение при новородени, би следвало да бъде нищожна. Все пак, въпреки, че нежеланите лекарствени реакции при кърмачета са малко вероятни, употребата на Cibacen не се препоръчва при кърмещи жени.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Както и при другите антихипертензивни лекарствени продукти, при употреба на Cibacen се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Оценка на честотата: много редки: < 0.01%; редки:  $\geq$  0.01% до < 0.1%; нечести:  $\geq$  0.1% до < 1%; чести  $\geq$  1% до < 10%; много чести:  $\geq$  10%.

Cibacen се понася добре. Нежеланите лекарствени реакции, свързани с Cibacen и други АСЕ-инхибитори са изброени по-долу.

#### **Сърдечносъдова система**

Чести: сърцебиене, ортостатична хипотония.

Редки: симптоматична хипотония, болки в гърдите, angina pectoris, аритмии.

Много редки: миокарден инфаркт.

#### **Стомашно-чревен тракт**



Чести: неспецифични стомашно-чревни нарушения.

Редки: диария, гадене, констипация, повръщане, коремна болка.

Много редки: панкреатит.

### **Кожа**

Чести: обрив, зачервяване, пруритус, фоточувствителност.

Редки: Докладвани са редки случаи на пемфигус при пациенти, лекувани с ACE-инхибитори.

Много редки: Синдром на Stevens-Johnson.

### **Черен дроб и жлъчни пътища**

Редки: хепатит (главно холестатичен), холестатична жълтеница (вж. точка

Предупреждения: чернодробна недостатъчност).

### **Пикочополова система**

Чести: често уриниране.

Редки: повишение на уреиния азот в кръвта, повишение на серумния креатинин.

Много редки: нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

### **Дихателни пътища**

Чести: кашлица, други симптоми от страна на дихателните пътища.

### **Централна нервна система**

Чести: главоболие, замаяност, умора.

Редки: сънливост, безсъние, изнервеност и парестезии.

### **Кръв**

Много редки: хемолитична анемия; тромбоцитопения (вж. също точка Предупреждения: агранулоцитоза/неутропения).

### **Сетивни органи**

Много редки: шум в ушите и нарушения във вкуса.

### **Алергични и имунни реакции**

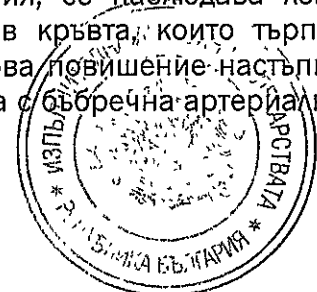
Редки: ангиоедем, едем на устните и/или лицето (вж. точка Предупреждения: Анафилактични и други подобни реакции).

### **Мускулно-скелетна система**

Редки: артралгия, артрит, миалгия.

### **Лабораторни резултати**

Както при другите ACE-инхибитори, при <0.1% от пациентите с есенциална хипертония, които се лекуват с Cibacen като монотерапия, се наблюдава леко повишение на серумния креатинин и на уреиния азот в кръвта, които търпят обратно развитие при преустановяване на терапията. Такова повишение настъпва по-често при пациентите, приемащи и диуретици или такива с бъбречна артериална





стеноза (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **4.9 Предозиране**

##### **Признаци и симптоми**

Въпреки, че няма опит с предозиране на Cibacen, като основен признак се предполага хипотонията.

##### **Терапия**

При скорошно поглъщане - да се предизвика повръщане. Въпреки, че активният метаболит benazeprilat се диализира в малка степен, диализата може да се разглежда като възможност за засилване на нормалното елиминиране при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). В случай на значителна хипотония, да се приложи физиологичен разтвор i.v.

#### **5. Фармакологични свойства**

##### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Терапевтичен/фармакологичен клас: инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Cibacen (benazepril HCl) е предлекарство, което след хидролиза до активното вещество benazeprilat, инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и по този начин блокира превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II. Това предизвиква понижаване на всички физиологични ефекти, медирирани от ангиотензин II - т.е. вазоконстрикция и продукция на алдостерон, който медира реабсорбцията на натрий и вода в бъбречните тубули и повишава обема на изтласкване на сърцето. Cibacen понижава рефлексната симпатиковата стимулация на сърдечната честота, която възниква в резултат от вазодилатацията.

##### **Хипертония**

Както и другите ACE-инхибитори, Cibacen инхибира разграждането на вазодилататора брадикинин от киназа; това инхибиране може да допринесе за усилване на антихипертензивния ефект.

Cibacen понижава кръвното налягане при всички степени на хипертония в изправено, легнало и седнало положение. При повечето пациенти антихипертензивният ефект се появява около 1 час след приемане на еднократна перорална доза, като максималният ефект се наблюдава след 2-4 часа. Антихипертензивният ефект трае поне 24 часа след приема. След неколкочратен прием, максималното понижаване на кръвното налягане с всяка доза обикновено се достига след 1 седмица и се запазва при дългосрочна терапия. Антихипертензивните ефекти се запазват постоянни, независимо от раса, възраст или изходна плазмена активност на ренина. Антихипертензивните ефекти на Cibacen не се различават значително при пациентите получаващи големи или малки количества натрий с диетата.

Внезапното преустановяване на лечението с Cibacen не се свързва с бързо покачване на кръвното налягане. В проучване със здрави доброволци, еднократна



доза Cibacen предизвиква повишение на бъбречния кръвен ток и не оказва влияние върху скоростта на гломерулна филтрация.

Антихипертензивните ефекти на Cibacen и тиазидните диуретици са синергични. Едновременната употреба на Cibacen с други антихипертензивни лекарствени продукти, в т.ч. бета-блокери и калциеви антагонисти, обикновено предизвиква допълнително понижение на кръвното налягане.

### **Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)**

При пациенти, лекувани в миналото с дигиталисови гликозиди и диуретик, Cibacen води до повишение на обема на изтласкване на сърцето и увеличаване на способността за физическа активност, както и до понижение на белодробното напречно налягане, общата съдова резистентност и кръвното налягане. Леко се понижава сърдечната честота. Лечението с Cibacen при пациенти със сърдечна недостатъчност намалява и умората, хриповете, едема и води до подобрение в NYHA класа. Клиничните проучвания показват, че подобрението на хемодинамичните параметри трае 24 часа при еднократна дневна доза.

### **Прогресивна хронична бъбречна недостатъчност**

В хода на мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 3 години, 583 пациента с бъбречно заболяване с различна етиология и серумен креатинин между 1.5 и 4 mg/dl (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min) с или без хипертония, са рандомизирани към плацебо или Cibacen 10 mg веднъж дневно. За да се постигне контрол на кръвното налягане се прилагат допълнително други антихипертензивни лекарства, според нуждите на пациентите в двете групи. При групата на Cibacen се наблюдава 53%-но понижение на относителния риск от достигане на крайния критерий, дефиниран като удвояване на серумния креатинин или нужда от диализа. Тези благоприятни ефекти са съпроводени от понижение на кръвното налягане и значително понижение на протеинурията. При пациентите с полицистично бъбречно заболяване не е наблюдавано забавяне на загубата на бъбречната функция, в резултат от терапията с Cibacen. Все пак, Cibacen може да се използва за лечение на хипертония при тези пациенти.

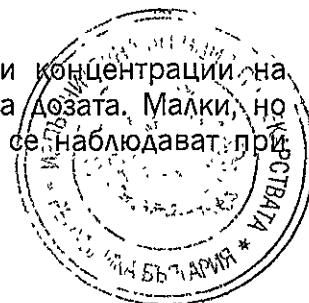
## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Абсорбция и плазмени концентрации**

Минималното, количество от пероралната доза benazepril HCl, което се абсорбира е 37%. След това предлекарството бързо се превръща във фармакологично активен метаболит - benazeprilat. След прием на benazepril HCl на празен стомах, пиковите плазмени концентрации на benazepril и benazeprilat се достигат съответно след 30 и 60-90 мин.

Абсолютната бионаличност на benazeprilat след перорален прием на benazepril HCl е около 28% от бионаличността след i.v. прилагане на самия метаболит. Приемането на таблетките след хранене забавя абсорбцията, но не повлиява количеството на абсорбция и преобразуването до benazeprilat. Benazepril HCl може да се приема с или без храна.

В дозов интервал от 5 до 20 mg, AUC и пиковите плазмени концентрации на benazepril и benazeprilat са приблизително пропорционални на дозата. Малки, но статистически значими отклонения от тази пропорционалност се наблюдават при



по-голям дозов интервал от 2-80 mg. Това може да се дължи на насищането на свързващия капацитет на benazeprilat към ACE.

Кинетиката не се променя по време на многократно дозиране (5-20 mg дневно). Benazepril не кумулира в организма. Benazeprilat кумулира в слаба степен; AUC в steady-state е около 20% по-голяма, отколкото наблюдаваната по време на първия 24-часов дозов интервал. Ефективният полуживот на кумулиране на benazeprilat е 10-11 часа. Steady-state концентрации се постигат след 2-3 дни.

### **Разпределение**

Около 95% от benazepril и benazeprilat се свързват с човешките серумни протеини (главно албумин). Степента на свързване не зависи от възрастта. Обемът на разпределение в steady-state на benazeprilat е около 9 L.

### **Биотрансформация**

Benazepril се метаболизира изцяло. Основният му метаболит е benazeprilat. Счита се, че това превръщане се осъществява чрез ензимна хидролиза, главно в черния дроб. Два други метаболита са ацил-глюкуронидните конюгати на benazepril и benazeprilat.

### **Елиминиране**

Benazepril се елиминира главно чрез метаболитен клирънс. Benazeprilat се елиминира през бъбреците и жлъчката; бъбречната екскреция е главният път на елиминиране при пациенти с нормална бъбречна функция. Метаболитният клирънс на системно наличния benazeprilat е от второстепенно значение. В урината, benazepril е по-малко от 1%, а benazeprilat - около 20% от приетата p.o. доза. Benazepril се елиминира напълно от плазмата след 4 часа. Елиминирането на benazeprilat протича в две фази с начален полуживот от 3 часа и краен полуживот от около 22 часа.

Фазата на крайно елиминиране (след 24-тия час) предполага висока степен на свързване на benazeprilat с ACE.

### **Специални популации пациенти**

#### ***Пациенти с хипертония***

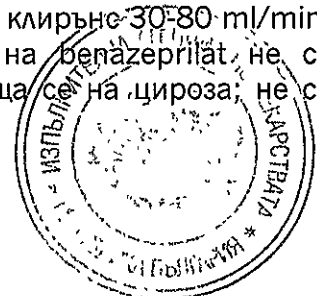
Плазмените концентрации при steady-state на benazeprilat корелират с дневната доза.

#### ***Пациенти със застойна сърдечна недостатъчност***

Абсорбцията на benazepril и неговото превръщане в benazeprilat не се повлияват. Тъй като елиминирането е малко по-бавно, концентрациите в steady-state на benazeprilat показват тенденция за повишение при тази група, спрямо здрави индивиди или пациенти с хипертония.

#### ***Напреднала възраст, лека до умерена бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром и чернодробна дисфункция***

Кинетиката на benazepril и benazeprilat не се повлиява съществено от напреднала възраст, леко до умерено бъбречно нарушение (креатининов клирънс 30-80 ml/min) или нефротичен синдром. Кинетиката и бионаличността на benazeprilat не се променят при пациенти с чернодробна дисфункция, дължаща се на цироза; не се налага промяна в дозата при тези пациенти.



### **Тежка бъбречна недостатъчност и терминално бъбречно нарушение/заболяване**

Кинетиката на benazeprilat се повлиява в значителна степен от тежко бъбречно нарушение/заболяване (креатининов клирънс < 30 ml/min), което води до необходимост от понижение на дозата като резултат от по-бавното елиминиране и по-голямата степен на кумулиране. Benazepril и benazeprilat се елиминират от плазмата, дори и при пациенти с терминално бъбречно увреждане, като кинетиката е подобна на тази при пациенти с тежко бъбречно нарушение/заболяване. Не-бъбречният (т.е. жлъчният или метаболитният) клирънс частично компенсират недостатъчния бъбречен клирънс.

### **Хемодиализа**

Периодичната хемодиализа, която започва поне 2 часа след прием на benazepril HCl не засяга значително плазмените концентрации на benazepril и benazeprilat, което означава, че след диализа не е необходимо да се прилага по-висока доза. Количеството benazeprilat, което се елиминира от тялото чрез диализа, е малко.

### **Комбинирана терапия**

Фармакокинетиката на benazepril HCl не се повлиява от следните лекарства: hydrochlorothiazide, furosemide, chlorthalidone, digoxin, propranolol, atenolol, nifedipine, amlodipine, naproxen, aspirin, cimetidine. Съответно, приемът на benazepril HCl не повлиява в значителна степен фармакокинетиката на тези лекарства (кинетиката на cimetidine не е изследвана).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### **Проучвания за репродуктивна токсичност**

Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху репродуктивната способност при мъжки и женски плъхове, лекувани с до 500 mg/kg/т.т дневно benazepril HCl.

Не е отчетен и директен ембриотоксичен, фетотоксичен или тератогенен ефект при мишки, на които се прилага до 150 mg/kg/дневно, при плъхове - с до 500 mg/kg/дневно, както и при зайци, на които се прилага до 5 mg/kg/дневно.

### **Мутагенност**

Не е установен мутагенен потенциал в серии от *in vitro* и *iv vivo* тестове.

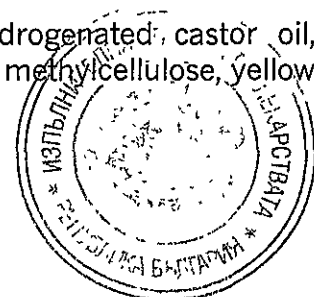
### **Карциногенност**

Няма данни за туморогенен ефект на benazepril HCl, прилаган на плъхове в дози до 150 mg/kg/т.т. дневно (250 пъти максималната препоръчителна дневна доза при хора). Няма данни за карциногенност на benazepril HCl, прилаган в продължение на 104 седмици при мишки в същите дози.

## **6 Фармацевтични характеристики**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Cibacen 10 mg: silica aerogel, cellulose microcrystalline, hydrogenated castor oil, lactose, pregelatinised maize starch, crospovidone, hydroxypropyl methylcellulose, yellow iron oxide (E172), macrogol 8000, talc, titanium oxide.



*Cibacen 20 mg*: silica aerogel, cellulose microcrystalline, hydrogenated castor oil, lactose, pregelatinised maize starch, crospovidone, hydroxypropyl methylcellulose, red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), macrogol 8000, talc, titanium oxide.

## 6.2 Несъвместимости

Не са познати.

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия за съхранение

Да се пази от влага и топлина (под 30° C).

Cibacen трябва се съхранява на недостъпни за деца места.

## 7. Притежател на разрешението за употреба

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Germany

## 8. Производители

### Cibacen 10 mg

Novartis Farma S.p.A., Torre Annunziata. (Napoly), Italy

Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nuernberg, Germany

Novartis Pharma GmbH, Oeflingerstrasse 44, D-79664 Wehr, Germany

### Cibacen 20 mg

Novartis Pharmaceutica S.p. A., Ronda Santa Maria 160, Planta de Produccion Barbera del Valles, Barcelona, Spain

Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nuernberg, Germany

Novartis Pharma GmbH, Oeflingerstrasse 44, D-79664 Wehr, Germany

## 9. Регистрационен No

**Cibacen 10 mg: 20050047 ; Cibacen 20 mg: 20050048**

10. Дата на първа регистрация в България: 29.11.1994 г.

11. Дата на последната редакция на текста: 07.08.2006 г.

