

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20050055

Разрешение № 7-5727/31.05.2010

Одобрение № /

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cibadrex® 20 mg/25 mg film-coated tablets  
Цибадрекс 20 mg/25 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Cibadrex® 20 mg/25 mg съдържа 20 mg беназеприл хидрохлорид и 25 mg хидрохлоротиазид (20/25 mg).

Активни вещества: 3-[(1-(ethoxycarbonyl)-3-phenyl-(1S)-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-(3S)-benzazepine-1-acetic acid monohydrochloride (=benazepril HCl) и 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide (=hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Първа линия лечение: препоръчителната начална доза при пациенти с лека до умерена хипертония е Cibadrex 5/6.25 mg веднъж дневно. Ако не може да се постигне контрол върху кръвното налягане, дозата може да се повишава през интервали от 3-4 седмици до 20/25 mg веднъж дневно. При пациенти с тежка и резистентна на терапия хипертония, следва да се разгледа възможността за доза от 20/25 mg два пъти дневно. Ако все още не се постига адекватно понижение на кръвното налягане, може да се назначи допълнително антихипертензивно лекарство. Не се препоръчва едновременна употреба с друг диуретик.

Втора линия лечение: при пациенти, които не отговарят адекватно на монотерапия с ACE-инхибитори, може да се постигне значително по-голямо понижение на кръвното налягане при преминаване на лечение с Cibadrex. Пациентите, приемащи 10 mg (20 mg) беназеприл дневно могат да бъдат превключени на 10/12.5 mg (или 20/25 mg) Cibadrex веднъж дневно.

При пациенти, които приемат хидрохлоротиазид или друг тиазиден диуретик без да е постигнат необходимия контрол на кръвното налягане, допълнително, по-значително понижение на кръвното налягане може да се постигне при превключване на Cibadrex. При такива пациенти терапията с диуретик трябва да бъде преустановена поне 3 дни, преди началото на лечение с Cibadrex. Пациентите, превключени от хидрохлоротиазид 25 mg или 50 mg веднъж дневно трябва да започнат терапия с Cibadrex 10/12.5 mg, след което дозата може да бъде променена според нуждите на пациента.

При пациенти, чието кръвно налягане е адекватно контролирано с 25 mg дневно хидрохлоротиазид, но които са подложени на сериозна загуба на калий при този терапевтичен режим, може да се постигне подобен контрол на кръвното налягане без електолитен дисбаланс, ако се превключат на Cibadrex 5/6.25 mg. Въпреки това се препоръчва да се следят нивата на калия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Заместителна терапия: свободна комбинация от беназеприл и хидрохлоротиазид, приемани като отделни таблетки, може да се замени с Cibadrex. Ако се постига желаното понижение на кръвното налягане чрез прилагане на свободна комбинация от беназеприл и хидрохлоротиазид, пациентът може да бъде превключен на такава доза Cibadrex, която има същото съдържание на беназеприл.

## Употреба при бъбречни нарушения и пациенти в напреднала възраст

В хода на клинични проучвания не са били наблюдавани различия в ефикасността и безопасността между пациентите в напреднала възраст, лекувани с Cibadrex и по-млади пациенти. Обичайната доза Cibadrex, титрирана според клиничния отговор се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс над 30 ml/min (серумен креатинин под 3 mg/dl или 265 micromol/l). Дозата би следвало да се определи внимателно при пациенти в напреднала възраст и/или пациенти с лека бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min) (вж. точка 5.2 Фармакокинетични характеристики на хидрохлоротиазид). При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $\leq$  30 ml/min), при които е необходимо лечение с диуретик, се препоръчва да се прилага беназеприл в комбинация с бримков диуретик, а не с тиазиден диуретик. Поради тази причина Cibadrex не се препоръчва при пациенти с тежки нарушения на бъбречната функция (вж. точка 4.4 специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

### Деца

Безопасността и ефикасността на Cibadrex не са били проучвани при деца.

### 4.3 Противопоказания

- Анамнеза за свръхчувствителност към беназеприл, или хидрохлоротиазид или към някои от помощните вещества на Cibadrex .
- Анамнеза за свръхчувствителност към някои други АСЕ-инхибитори или други сулфонамидни производни.
- Анамнеза за ангиоедем с или без предишна терапия с АСЕ-инхибитори.
- Анурия, тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min) и чернодробна недостатъчност.
- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.
- Бременност (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Предупреждения

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

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

##### *Ангиоедем*

Ангиоедем на лицето, устните, езика, глотиса и ларинкса е бил докладван при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в т.ч. беназеприл. При тези случаи терапията с Cibadrex трябва да бъде преустановена незабавно и да се назначи подходяща терапия и лекарско наблюдение до пълното и окончателно отшумяване на симптомите. При случаите, при които има подуване на лицето и устните, състоянието отшумява или без 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 назначи съответна терапия, напр. подкожно адреналин 1:1000 (0.3-0.5 ml) и/или да се вземат мерки за осигуряване на проходимостта на дихателните пътища на пациента.

Появата на ангиоедем по време на терапия с АСЕ-инхибитори е била докладвана по-често 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 десенсибиализиращо лечение с отрова от ципокрили по време на терапия с АСЕ-инхибитори са наблюдавани животозастрашаващи нежелани

лекарствени реакции. Тези реакции са били избегнати, чрез временно преустановяване на лечението с АСЕ-инхибитори.

#### ***Анафилактични реакции по време на мембранна експозиция***

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 на ниско-плътостна липопротеинова анафореза с абсорбция на декстранов сулфат.

#### ***Симптоматична хипотония***

Както и при другите АСЕ-инхибитори, в редки случаи се наблюдава симптоматична хипотония, най-често при пациенти с хиповолемиа или загуба на соли в резултат от продължителна диуретична терапия, диета с ограничаване приема на сол, диализа, диария или повръщане. Хиповолемията и недостигът на соли трябва да бъдат коригирани преди започване на терапията с Cibadrex.

Cibadrex трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на комбинирана терапия с други антихипертензивни лекарства. Тиазидният компонент на Cibadrex може да индуцира действието на другите антихипертензивни лекарствени продукти. Ако възникне хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи физиологичен разтвор i.v. Терапията с Cibadrex може да се поднови след нормализиране на кръвното налягане.

При пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност, терапията с АСЕ-инхибитори може да причини силна хипотония, която може да е съпроводена с олигурия и/или прогресивна азотемия и (в редки случаи) с тежка бъбречна недостатъчност. При такива пациенти, лечението трябва да бъде иницирано под строг медицински контрол; препоръчва се лекарско наблюдение през първите 2 седмици от терапията и след повишение на дозата на беназеприл или диуретика.

#### ***Нарушена бъбречна функция***

Cibadrex трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно заболяване. Тиазидните диуретици може да преципитират азотемията при тези пациенти. Многократното дозиране може да доведе до кумулиране на лекарството в организма. Когато ренин-ангиотензиновата система се инхибира от беназеприл, е възможно да възникнат промени в бъбречната функция при предразположени пациенти. При пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензиновата система, лечението с АСЕ-инхибитори може да бъде съпроводено от олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) от тежка бъбречна недостатъчност. В малко проучване на пациенти с хипертония с бъбречна артериална стеноза на единия бъбрек или билатерална бъбречна артериална стеноза, терапията с беназеприл се свързва с повишение на урейния азот в кръвта и серумния креатинин, като тези промени са обратими при преустановяване на терапията с беназеприл или диуретика, или и двете. Ако такива пациенти са лекувани с Cibadrex, бъбречната функция следва да бъде мониторирана по време на първите няколко седмици от терапията.

Някои пациенти с хипертония без очевидна анамнеза за бъбречно съдово заболяване развиват повишение на урейния азот в кръвта и нивата на серумния креатинин (обикновено леки и преходни), особено, когато беназеприл се приема с диуретик. Може да се наложи понижение на дозата на Cibadrex. Оценката на състоянието на пациента трябва винаги да включва и преценка на бъбречната функция (вж. точка 4.3 Противопоказания и 4.2 Дозировка и начин на приложение).

#### ***Агранулоцитоза/неутропения***

Друг АСЕ-инхибитор - каптоприл - причинява агранулоцитоза и костно-мозъчна депресия; 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 беназеприл 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***

Има редки съобщения за предимно холестатичен хепатит и изолирани случаи на тежка чернодробна недостатъчност, някои с фатален изход, при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори. Механизмът не е познат. Пациентите на терапия с АСЕ-инхибитори, при които се наблюдава жълтеница или отчетливо повишение на чернодробните ензими, следва да прекъснат терапията с АСЕ-инхибитор и да бъдат поставени под лекарски контрол.

### ***Нарушена чернодробна функция***

Cibadrex трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водния и електролитен баланс може да преципитират чернодробна кома (вж. Чернодробна недостатъчност).

### ***Системен лупус еритематозус***

Има съобщения, че тиазидните диуретици влошават или активират системния лупус еритематозус.

## **Предупреждения**

### ***Серумни електролитни промени***

По време на лечението с АСЕ-инхибитори, в това число беназеприл, са наблюдавани редки случаи на повишение на серумните нива на калий. Лечението с тиазидни диуретици се свързва с хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тези нарушения причиняват понякога един или повече от следните симптоми: сухота в устата, жажда, слабост, сънливост, безпокойство, мускулни болки и крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и гадене. Хипокалиемията може също така да изостри или увеличи чувствителността на сърцето към токсичните ефекти на дигиталисовите гликозиди. Рискът от хипокалиемия е най-висок при пациенти страдащи от цироза на черния дроб, пациенти с бърза диуреза, пациенти, чийто перорален прием на електролити, както и пациентите на комбинирана терапия с кортикостероиди или АКТХ. Начално и периодично определяне на серумните електролити да се провежда през определен интервал, с цел навременно установяване на електролитен дисбаланс.

Лечението с калиеви соли или калий-съхраняващ диуретик трябва да се избягва при пациенти, на терапия с АСЕ-инхибитор и тиазиден диуретик, в това число Cibadrex, освен ако не е необходимо (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие).

Тиазидните диуретици понижават екскрецията на калций. При продължителна терапия с тиазидни диуретици при някои пациенти се наблюдават патологични промени в паратиреоидните жлези с хиперкалциемия и хипофосфатемия. В случай на поява на хиперкалциемия е необходимо по-нататъшно уточняване на диагнозата. Общите усложнения на хиперпаратиреоидизъм като бъбречна литиаза, костна резорбция и пептична язва, не са били наблюдавани.

Тиазидните диуретици повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезия.

### ***Други метаболитни нарушения***

Във високи дози, тиазидните диуретици може да понижат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина.

### ***Кашлица***

Персистираща суха кашлица се докладва при терапия с АСЕ-инхибитори, основно поради инхибиране на разграждането на ендогенния брадикинин. Тази кашлица винаги отшумява след

преустановяване на терапията. Кашлицата, предизвикана от терапия с АСЕ-инхибитор трябва да се има предвид при диференциална диагноза на кашлицата.

### *Хирургична намеса/анестезия*

Преди хирургична намеса анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът се лекува с АСЕ-инхибитор. По време на анестезията с лекарствени продукти, които е възможно да предизвикат 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.

### *Стеноза на аортата и митралната клапа*

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

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

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

Повишени серумни нива на лития и симптоми на литиева токсичност са докладвани при пациенти на АСЕ-инхибитори (в това число беназеприл) по време на терапия с литий. Тъй като реналния клирънс на лития е понижен при употреба на тиазидни диуретици, рискът от литиева токсичност е значително повишен, особено при терапия с Cibadrex (АСЕ-инхибитор с тиазиден диуретик). Да се прилага с особено внимание комбинирана терапия с Cibadrex и литий, препоръчва се и редовно наблюдения на серумните нива на лития.

В редки случаи пациентите с диабет, които получават едновременно лечение с АСЕ инхибитор (в това число беназеприл) и инсулин или перорални антидиабетни средства, могат да развият хипогликемия. По тази причина такива пациенти трябва да бъдат посъветвани за възможността от хипогликемични реакции и трябва да бъдат мониторираны по подходящ начин.

Тиазидните диуретици са индуктори на ефекта на производните на кураре лекарствени продукти.

Злато: Нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и понижаване на кръвното налягане) са били докладвани рядко при пациенти лекувани с инжекционно злато (натриев ауриотиомалат) и съпътстващо АСЕ инхибиторно лечение.

Тиазидните диуретици (в това число хидрохлоротиазид) потенцират действието на антихипертензивни лекарства (напр. гуанетидин, метилдопа, бета-блокери, вазодилататори, калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори).

Хипокалиемичният ефект на диуретиците (в това число хидрохлоротиазид) може да се усили от кортикостероиди, АКГХ, амфотерицин и карбеноксолон (вж. също точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 4.8 Нежелани реакции).

Хипокалиемия или хипомагнезия, предизвикана от тиазидни диуретици може да възникне като нежелан лекарствен ефект, благоприятстващ дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 4.8 Нежелани реакции).

Тиазидните диуретици (в това число хидрохлоротиазид) могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи промяна в дозирането на инсулин или пероралните антидиабетни лекарствени продукти.

Диуретичния, натриуретичен и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици може да бъде понижен при едновременна употреба с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти. При някои пациенти антихипертензивният ефект на АСЕ-инхибиторите може да бъде

понижен при едновременна употреба на индометацин. В контролирано клинично проучване, индометацин не повлиява антихипертензивния ефект на беназеприл.

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анион-обменни смоли. Еднократни дози от холестирамин или холестипол свързват хидрохлоротиазида и понижават неговата абсорбция от гастроинтестиналния тракт съответно с до 85% и 43%.

Едновременно прилагане на тиазидни диуретици може да повиши появата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол, и да намали бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат), както и да усилва техния миелосупресивен ефект.

Едновременно прилагане на тиазидни диуретици (в това число хидрохлоротиазид) може да увеличи риска от нежелани лекарствени реакции при употреба на амантадин и да засили хипергликемичния ефект на диазоксид.

Бионаличността на тиазидните диуретици може да бъде увеличена от антихолинергични лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаление стомашночревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Приемът на тиазидни диуретици с витамин Д или с калциеви соли може да предизвика повишение на серумния калций.

Комбинирана терапия с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложнения при подагра.

В литературата се съобщава за хемолитична анемия, възникваща при едновременна употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Пациентите, които получават хидрохлоротиазид едновременно с карбамазепон могат да развият хипонатремия. Следователно такива пациенти трябва да се съветват за възможността от възникване на реакции на хипонатремия и трябва да бъдат мониторираны по подходящ начин.

#### **4.5 Бременност и кърмене**

##### **Бременност**

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

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 (в това число Cibadrex) трябва да бъде преустановен възможно най-скоро и през редовни интервали от време трябва да се провежда следење на феталното развитие. АСЕ инхибиторите (включително Cibadrex) 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 Cibadrex) трябва да се прилагат само след внимателно обсъждане и преценка на индивидуалните ползи и рискове.

Вътрематочната експозиция на тиазидни диуретици се свързва с фетална или неонатална тромбоцитопения и може да е свързана с други нежелани реакции, които възникват при възрастни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата и концентрациите в пъпната вена се доближават до тези в майчината плазма. Кумулира в амниотичната течност, достигайки концентрации до 19 пъти по-високи от намерените в плазмата на пъпната вена.

### **Кърмене**

Беназеприл и беназеприлат се отделят с кърмата, но максималните концентрации са едва 0.3% от тези, които се откриват в плазмата. Предполага се, че фракцията на бензеприлат, която достига общото кръвообращение при новородени, е нищожна. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата и може да потисне лактацията. Употребата на Cibadrex не се препоръчва при кърмещи жени.

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

Както при другите антихипертензивни лекарства 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:  $\geq 10\%$ .

Нежеланите реакции на Cibadrex са същите като тези, докладвани за беназеприл и хидрохлоротиазид, обикновено са леки и преходни.

Нежеланите лекарствени реакции на Cibadrex са изброени по-долу.

#### **Сърдечносъдова система**

Чести: палпитации, ортостатична хипотония.

Редки: симптоматична хипотония, болки в гърдите.

#### **Стомашно-чревен тракт**

Чести: неспецифични стомашночревни нарушения.

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

#### **Кожа**

Чести: обрив, зачервяване, пруритус, фоточувствителност.

#### **Пикочополова система**

Чести: често уриниране.

Редки: хипокалиемия, повишения на уреиния азот в кръвта, повишение на серумния креатинин, които са обратими при прекъсване на терапията. Тези промени възникват по-често при пациенти със стеноза на бъбречната артерия (вж. Предупреждения).

Много редки: хипонатриемия.

#### **Метаболизъм**

Рядко: повишение на нивата на пикочна киселина в кръвта.

#### **Дихателни пътища**

Чести: кашлица, симптоми от страна на дихателните пътища,

#### **Централна нервна система**

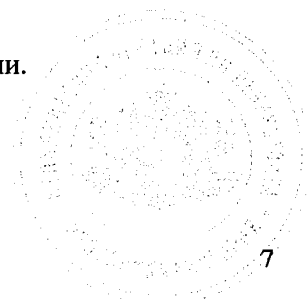
Чести: главоболие, замаяност, умора.

Редки: сънливост, безсъние, нервност, световъртеж, тревожност, парестезии.

#### **Сетивни органи**

Много рядко: звън в ушите и нарушения във вкуса.

#### **Алергични и имунни реакции**



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

### **Мускулноскелетна система**

Редки: артралгия, артрит, миалгия, мускулноскелетни болки.

### **Лабораторни резултати**

При пациенти, лекувани с Cibadrex 20/25 mg или по-високи дози, се наблюдават леки повишения в стойностите на серумния креатинин и уреиния азот в кръвта, които търпят обратно развитие при прекъсване на терапията (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба ). Леко понижение на средните стойности на серумния калий е било наблюдавано в хода на клинични проучвания и само 0,2% от пациентите, лекувани с Cibadrex са развили хипокалиемия (повече от 0,5 mmol/l под нормалните стойности). Съобщава се за хипонатриемия, повишение на пикочната киселина и понижение на хемоглобина при пациенти на Cibadrex.

### **Беназеприл**

При монотерапия с беназеприл и/или други АСЕ-инхибитори има по-голям клиничен опит и се наблюдават следните допълнителни нежелани лекарствени реакции:

Рядко: angina pectoris, аритмии, хепатит (главно холестатичен), холестатична жълтеница (вж. Предупреждения: чернодробна недостатъчност). Има съобщения за редки случаи на пемфигус при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори.

Много рядко: инфаркт на миокарда, панкреатит, нарушена бъбречна функция, тромбоцитопения (вж. Предупреждения: агранулоцитоза/тромбоцитопения), синдром на Stevens-Johnson, хемолитична анемия.

Неизвестна честота: ангиоедем на тънките черва, анафилактоидни реакции, хиперкалемия, агранулоцитоза, неутропения.

### **Хидрохлоротиазид**

Хидрохлоротиазид е бил прилаган в продължение на много години, понякога в по-високи дози от съдържащите се в Cibadrex. Следните нежелани лекарствени реакции са били докладвани при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици като самостоятелна терапия, включително хидрохлоротиазид.

### **Електролитни и метаболитни нарушения**

Вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

### **Други**

Често: уртикария и други форми на обрив, загуба на апетит, леко гадене и повръщане, постурална хипотония, която може да се усили при употреба на алкохол, анестетици или седативни лекарства, импотентност.

Рядко: фотосенсибилизация, коремна болка, констипация, диария и стомашно-чревен дискомфорт, интрахепатална холестаза или жълтеница, сърдечни аритмии, главоболие и замаяност, смущения в съня, депресия, парестезии, нарушения в зрението, особено през първите седмици на терапия; тромбоцитопения, понякога с пурпура.

Много рядко: некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, реакции подобни на кожен лупус еритематозус, реактивиране на кожен лупус еритематозус, панкреатит, левкопения, агранулоцитоза, костно-мозъчна депресия, хемолитична анемия, реакции на свръхчувствителност, дихателни нарушения, включително пневмонит и белодробен едем.

## **4.9 Предозиране**

### **Признаци и симптоми**

Няма данни за специфично лечение при предозиране с Cibadrex.





При отравяне, дължащо се на предозиране с хидрохлоротиазид, е възможно да възникнат следните признаци и симптоми: гадене, замаяност, сънливост, хиповолемия, хипотония, електролитни нарушения, свързани със сърдечни аритмии и мускулни спазми. Няма опит от предозиране с беназеприл. Основният признак би следвало да бъде хипотония.

### Лечение

Няма специфичен антидот нито за беназеприл, нито за хидрохлоротиазид. Терапията е симптоматична и поддържаща. При скорошно поглъщане - да се предизвика повръщане или да се направи стомашна промивка. Може да се приложи активен въглен, за да се понижи абсорбцията. Краката на пациента трябва да са повдигнати и загубените течности и електролити да бъдат възстановени. Да се мониторира бъбречната функция, докато състоянието на пациента се нормализира.

Въпреки, че активният метаболит беназеприлат 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 изразена хипотония, да се приложи съответна терапия.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Терапевтичен/фармакологичен клас: антихипертензивен агент (инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим и диуретик).

Cibadrex е комбинация от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим - беназеприл и диуретик - хидрохлоротиазид, чиито ефекти за понижаване на кръвното налягане са синергични.

Беназеприл е предлекарство, което след хидролиза до активния метаболит беназеприлат, инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и по този начин блокира превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II. Това предизвиква понижаване на всички ефекти медиранни от ангиотензин II - т.е. вазоконстрикция и продукция на алдостерон, който медира реабсорбцията на натрий и вода в бъбречните тубули и повишава минутния обем обема на изтласкване на сърцето. Беназеприл понижава рефлексната симпатиковата стимулация на сърдечната честота, което възниква в резултат от вазодилатацията. Както при другите АСЕ-инхибитори, беназеприл също инхибира разграждането на вазодилататора брадикинин чрез киназа; това инхибиране може да допринесе за усилване на антихипертензивния ефект.

Беназеприл понижава всички степени на хипертония в изправено, легнало и седящо положение. При повечето пациенти антихипертензивният ефект се появява около 1 час след приемане на еднократна перорална доза, като максимален ефект се постига след 2-4 часа. Антихипертензивният ефект трае поне 24 часа след приема. След неколнократен прием, максимално 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 изходната плазмена активност на ренина. Антихипертензивните ефекти на беназеприл не се различават значително между пациентите получаващи големи или малки количества натрий с диетата.

Внезапното преустановяване на терапията с беназеприл не се съпровожда от бързо покачване на кръвното налягане. В проучване на здрави доброволци, еднократна доза беназеприл предизвиква повишение на бъбречния кръвен ток и не оказва влияние върху скоростта на гломерулна филтрация.

Тиазидните диуретици действат основно върху дисталните бъбречни тубули, инхибирайки реабсорбцията на NaCl (като антагонизират Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> котранспорт) и спомагат за реабсорбцията на Ca<sup>++</sup> (по неизяснен механизъм). Повишената доставка на Na<sup>+</sup> и вода в коровите събирателни тубули и/или по-високия приток водят до повишена секреция и екскреция на K<sup>+</sup> и H<sup>+</sup>.

При пациенти с нормална бъбречна функция диурезата се увеличава след прием едва на 12.5 mg хидрохлоротиазид. Повишената, в резултат на това, екскреция на натриеви и хлоридни йони и по-слабо изразената екскреция на калиеви йони, са дозозависими. Диуретичните и

натриутетични ефекти се наблюдават 1-2 часа след перорално приложение на хидрохлоротиазид и достигат максимална стойност след 4-6 часа, като може да продължат 10-12 часа.

Диурезата, предизвикана от тиазидни диуретици първоначално води до понижение на плазмения обем, минутния обем на изтласкването на кръв от сърцето и общото кръвно налягане. Може да се активира ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Хипотоничният ефект се поддържа при продължително приемане, вероятно поради спад в общото периферно съпротивление; изтласкването на кръв от сърцето се връща към стойностите преди започване на терапията, плазменият обем остава леко понижен и активността на плазмения ренин може да повиши.

### **Беназеприл/хидрохлоротиазид**

Инхибирането на ренин-ангиотензиновата система от беназеприл има синергичен антихипертензивен ефект с хидрохлоротиазид, като блокира стимулитането на противодействащия регулаторен механизъм, индуцирано от диуретика. Стимулирането на ренин-ангиотензиновата система чрез хидрохлоротиазид предизвиква увеличаване на зависимостта на кръвното налягане от нивата на ангиотензин II, като по този начин увеличава ефективността на беназеприл.

В хода на контролирани клинични проучвания е доказано, че комбинацията от беназеприл и хидрохлоротиазид има ефективен стимулиращ ефект върху активността на плазмения ренин, както и адитивен инхибиторен ефект върху алдостерон.

Клинични проучвания сочат, че най-ниската доза Cibadrex (5/6,25 mg), приложена веднъж дневно, контролира кръвното налягане при голяма част от пациентите с лека до умерена хипертония и, че при такива пациенти Cibadrex 10/12.5 mg, приложен веднъж дневно предизвиква клинично значимо понижение на кръвното налягане. Cibadrex 20/25 mg веднъж дневно води до по-значително понижение на кръвното налягане, отколкото всеки от компонентите му по отделно, или отколкото Cibadrex 5/6,25 mg или 10/12,5 mg, приети веднъж дневно, но има еднакъв ефект с този на Cibadrex 10/12,5 mg, приет два пъти дневно. Cibadrex 20/25 mg два пъти дневно понижава кръвното налягане с 18 mm Hg 12 часа след прилагане.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Абсорбция и плазмени концентрации**

Няма фармакокинетично взаимодействие между компонентите на Cibadrex, т.е беназеприл и хидрохлоротиазид, биоактивността на всеки от компонентите не се засяга, когато се прилагат заедно. Фиксираните комбинации Cibadrex са биоеквивалентни на свободната комбинация от двата компонента.

Поне 37% от пероралната доза беназеприл хидрохлорид се абсорбира. След това предлекарството се преобразува бързо до фармакологично активен метаболит - беназеприлат. След прием на беназеприл хидрохлорид на празен стомах, пиковите плазмени концентрации на беназеприл и беназепролат се достигат съответно след 0.5 и 1-1.5 часа. Около 60-80% от пероралната доза хидрохлоротиазид се абсорбира. Пиковите плазмени концентрации на хидрохлоротиазид се достигат за 1.5 до 3 часа. Промените в абсорбцията на беназеприл HCl и хидрохлоротиазид, дължащи се на гладуване имат незначителна клинична проява.

В терапевтичния дозов интервал, общата наличност на беназеприл, беназеприлат и хидрохлоротиазид са приблизително пропорционални на дозата. Многократното дозиране не променя фармакокинетиката на беназеприл хидрохлорид и хидрохлоротиазид.

### **Разпределение**

Около 95% от беназеприл и беназеприлат се свързват с човешките серумни протеини (главно албумин). Обема на разпределение в steady-state на беназеприлат е около 9 L.

Хидрохлоротиазид кумулира в еритроцитите. Във фазата на елиминиране, концентрациите в еритроцитите са 3 до 9 пъти по-високи, отколкото в плазмата. Около 40-70% от приетата доза

хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение по време на крайната фаза на елиминиране се оценява на 3-6 L/kg (или 210-240 L при телесно тегло 70 kg).

### **Биотрансформация**

Беназеприл се метаболизира напълно, главният му метаболит е беназеприлат. Други два метаболита са ацил-глюкуронидните конюгати на беназеприл и беназеприлат.

Много малка част от хидрохлоротиазид се метаболизира. Единственият метаболит, от който се откриват следи е 2-амино-4-хлоро-*m*-бензендисулфонамид.

### **Елиминиране**

Беназеприл се елиминира напълно от плазмата след 4 часа, главно чрез биотрансформация. Елиминирането на беназеприлат е двуфазово 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 беназеприлат с АСЕ. Беназеприлат се елиминира през бъбреците и жлъчката; бъбречната екскреция е главният път на елиминиране при пациенти с нормална бъбречна функция. От приетата р.о. доза беназеприл хидрохлорид, в урината се откриват беназеприл - по-малко от 1% и беназеприлат - около 20%.

Елиминирането на хидрохлоротиазид е двуфазово, с начален полуживот от около 2 часа и краен полуживот от около 10 часа (след 10-тия - 12-тия час нататък). Елиминирането става почти изцяло през бъбреците при пациенти с нормална бъбречна функция. Средно, 50-75% от приетата р.о. доза се открива в урината в непроменен вид.

### **Специални групи пациенти**

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

Абсорбцията на беназеприл и неговото превръщане в беназеприлат не се засягат. Тъй като елиминирането е малко по-бавно, концентрациите в steady-state на беназеприлат показват тенденция за повишаване при тази група пациенти, спрямо здрави доброволци или пациенти с хипертония.

#### ***Пациенти в напреднала възраст и пациенти с бъбречно увреждане***

Фармакокинетиката на беназеприл и беназеприлат не се засяга съществено от напредналата възраст и леко до умерено бъбречно нарушение/заболяване (креатининов клирънс 30-80 ml/min). Фармакокинетиката на хидрохлоротиазид е значително променена при такива пациенти. Клирънсът на диуретика е значително понижен, което води до силно повишени плазмени концентрации. Предполага се, че пониженият клирънс при пациенти в напреднала възраст се дължи на нарушение в бъбречната функция. Ефективната доза Cibadrex при пациенти в напреднала възраст и пациенти с нарушена бъбречна функция може да е по-ниска от тази, при млади пациенти или пациентите с нормална бъбречна функция. Cibadrex е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min.

#### ***Пациенти с чернодробно нарушение***

Чернодробната цироза не променя фармакокинетиката на беназеприлат и хидрохлоротиазид.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### **Проучвания на репродуктивна токсичност**

При зайци не са установени тератогени ефекти в дози до 10 mg/kg. При плъхове, не се забелязват свързани с лечението ефекти при майките и потомството по време на пери- и постнаталния период. Отделните компоненти беназеприл хидрохлорид и хидрохлоротиазид са проучвани по отделно. Не са наблюдавани тератогенни ефекти с беназеприл при мишки, лекувани с дози до 150 mg/kg дневно, плъхове, лекувани с до 500 mg/kg дневно, както и при зайци лекувани с до 5 mg/kg дневно. Хидрохлоротиазид не е тератогенен при плъхове (до 1 000 mg/kg) или мишки (до 3 000 mg/kg).

### **Мутагенност**

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

## **Карциногенност**

Не са провеждани проучвания на карциногенността на Cibadrex. Отделните компоненти беназеприл и хидрохлоротиазид са били проучени поотделно. Няма данни за туморогенен ефект на беназеприл хидрохлорид прилаган на плъхове в дози до 150 mg/kg/т.г. дневно (250 пъти от максималната препоръчвана дневна доза при хора). Според данните, известни от експерименти, хидрохлоротиазид не показва вероятност за карциногенност. (При мишки се наблюдават хепатоцелуларни тумори само при високи дози, при мъжки индивиди; все пак появата не надвишава нивата, открити в контролите).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Хидрогенирано рициново масло; лактоза, безводна; кросповидон, хидроксипропил метилцелулоза, червен железен оксид (E172), макрогол 8000, талк, титаниев оксид.

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30 °C.

Да се пази от светлина и влага.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистер от PA/AL/PVC.

Опаковката съдържа 28 таблетки (2 блистера по 14 таблетки).

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Cibadrex 20/25 mg: 20050055

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

02.02.2005 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

19.03.2009 г.

