

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 26050047
Разрешение № 18452 / 29. 08. 2012
Обсрбение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cibacen® 10 mg film-coated tablets
Цибацен 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg беназеприлов хидрохлорид (benazepril hydrochloride).
Помощни вещества: лактоза, рициново масло, хидрогенирано и др.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.
Филмираните таблетки са тъмно жълти, овални, леко двойно изпъкнали, като от едната страна е отпечатан надпис "H/O", а от другата – "C/G".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония.

Адювантна терапия при 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 дозовия 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 желаните терапевтични ефекти, може да се приема съвместно с друг антихипертензивен лекарствен продукт, напр. тиазиден диуретик или калциев антагонист (първоначално в ниска доза). При започване на лечение с Cibacen в случай на предхождаща терапия с диуретици, особено при пациенти с тежък натриев и/или обемнен дефицит, е необходимо особено внимание в схемата на дозиране или намаляване на дозата. Това може да включва временно намаляване на дозата или спиране на диуретичното лечение (напр. 2-3 дни) преди започване на лечението с Cibacen или намаляване на началната доза на 5 mg (вместо 10 mg), за да се избегне прекомерна хипотония. Обемният и/или електролитният дефицит трябва да се коригира преди започване на лечение с Cibacen (вж. точка 4.2.2. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Обичайната доза Cibacen се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс ≥ 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 друг антихипертензивен лекарствен продукт.

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).

Необходимо е внимание при определяне на дозата и наблюдение, когато Cibacen се добавя към предхождащо лечение с диуретици, особено при пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит. В зависимост от клиничния отговор може да се пристъпи към намаляване на дозата или временно спиране на лечението с диуретици преди започване на лечение с Cibacen. Обемния и/или солеви дефицит трябва да се коригира преди започване на лечение с Cibacen.

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, със или без хипертония, е 10 mg веднъж дневно. Ако е необходимо допълнително понижение на кръвното налягане, може да се използват други антихипертензивни лекарствени средства в комбинация с Cibacen.

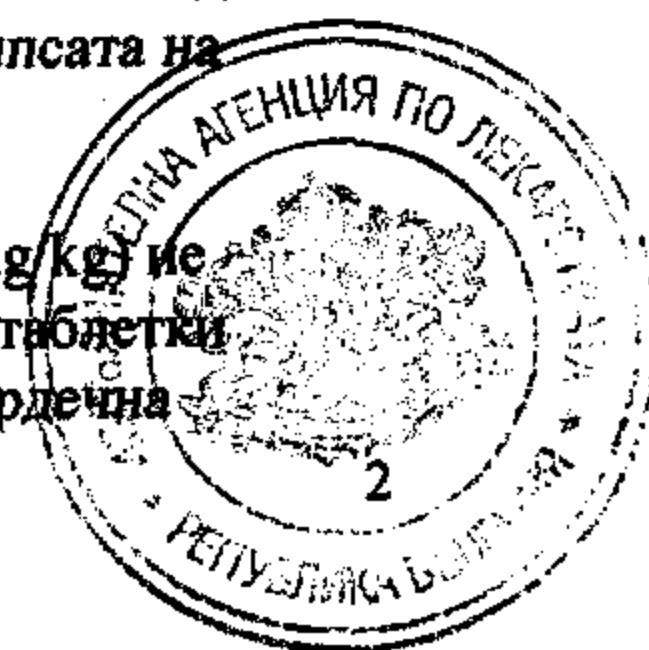
Специални популации

Педиатрична популация

Антихипертензивния ефект на Cibacen е оценен при едно двойно-сляпо проучване при педиатрични пациенти на възраст от 7 до 16 години. Обичайната препоръчителна начална доза на Cibacen е 0,2 mg/kg (до максимална доза от 10 mg) веднъж дневно. Дозата трябва да се коригира съобразно повлияването на артериалното налягане. Дози над 0,6 mg/kg или до 40 mg дневно не са проучвани при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1. Фармакодинамични свойства). Фармакокинетиката на Cibacen е оценена при деца от 6 до 16 години (вж. точка. 5.2. Фармакокинетични свойства).

Лечението с Cibacen не се препоръчва при деца под 6 годишна възраст (телесно тегло под 25 kg) и при деца със скорост на гломерулна филтрация под 30 ml/min, поради липсата на достатъчно данни, за дозирането при тази група.

Деца, които не могат да поглъщат таблетки, или при които изчислената доза (в mg/kg) не съответства на концентрацията в предлаганите таблетки, не трябва да получават таблетки Cibacen. Не е установена безопасността и ефикасността при деца със застойна сърдечна



недостатъчност и прогресивна хронична бъбречна недостатъчност.

Не е налична информация за дългосрочна употреба при педиатрични пациенти (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции и точка 5.1. Фармакодинамични свойства).

Пациенти в старческа възраст

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

4.3 Противопоказания

- Анамнеза за свръхчувствителност към беназеприл или някое от помощните вещества на Cibacen.
- Анамнеза за ангиоедем със или без предшестваща терапия с АСЕ-инхибитори.
- Втори и трети триместър на бремеността (вж. точки 4.4 и 4.6).

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, лекувани чрез плазмафереза за отстраняване на липопротеините ниска плътност от сорбент от декстран сулфат.

Симптоматична хипотония



Както и при другите АСЕ-инхибитори, симптоматична хипотония се наблюдава в редки случаи, най-често при пациенти с хиповолемиа или загуба на соли в резултат от продължителна диуретична терапия, диета с ограничаване на приема на готварска сол, диализа, диария или повръщане. Хиповолемиата и недостигът на соли трябва да бъдат коригирани преди започване на лечение с Cібасеп. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи физиологичен разтвор i.v. Лечението с Cібасеп 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 олигоурия и/или прогресивна азотемия, и (в редки случаи) с тежка бъбречна недостатъчност. При тези пациенти, терапията трябва да бъде иницирана при строг медицински контрол; препоръчва се строго наблюдение през първите 2 седмици от терапията и след повишаване на дозата на беназеприл или диуретика.

Агранулоцитоза/неутропения

Друг АСЕ-инхибитор - каптоприл - причинява агранулоцитоза и потискане на костния мозък; подобни ефекти е възможно да възникнат по-често при пациенти с бъбречни нарушения особено, ако имат и колагеноза като напр. системен лупус еритематозус или склеродерма. Данните от клинични проучвания са недостатъчни, за да се направи заключение дали беназеприл води до поява на агранулоцитоза или не. При пациенти с колагеноза трябва да се следи броя на белите кръвни клетки, особено ако заболяването е съпроводено с нарушена бъбречна функция.

Хепатит и чернодробна недостатъчност

При пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори има редки съобщения предимно за холестатичен хепатит, както и изолирани случаи на остра чернодробна недостатъчност, някои с фатален изход. Механизмът не е известен. При пациентите на терапия с АСЕ-инхибитори, при които се наблюдава поява на жълтеница или отчетливо повишение на ензимите, показателни за функцията на черния дроб, трябва да се преустанови терапията с АСЕ-инхибитор и да се осигури лекарско наблюдение на тези болни.

Бременност

Не трябва да се започва лечение с АСЕ-инхибитори по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с АСЕ-инхибитори се прецени като крайно необходима, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

Цибацен съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Предпазни мерки

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 АСЕ-инхибитори може да бъде съпроводено с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с тежка бъбречна недостатъчност. В проучване с малък брой пациенти с хипертония и стеноза на бъбречната артерия на единствения бъбрек или билатерална стеноза на бъбречната артерия, терапията с Cібасеп се свързва с повишение на уреята и креатинина, като това повишение търпи обратно



развитие при преустановяване на приема на Сібасеп или диуретик, или и на двата лекарствени продукта. Ако такива пациенти са лекувани с АСЕ-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 уреята и креатинина (обикновено леки и преходни), особено, когато Сібасеп се приема с диуретик. Това възниква най-често при пациенти с анамнеза за увреждане на бъбречната функция. Може да се наложи понижение на дозата на Сібасеп 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 АСЕ-инхибитори, основно поради инхибиране на разграждането на ендогенния брадикинин. Тази кашлица винаги отшумява след преустановяване на лечението. 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 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 кръвния обем.

Хиперкалиемия

По време на лечението с АСЕ-инхибитори, са наблюдавани редки случаи на повишение на серумния калий. Не са докладвани случаи на преустановяване на терапията с Сібасеп поради хиперкалиемия в хода на клинични проучвания. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия може да включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет и съпътстваща 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 при 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

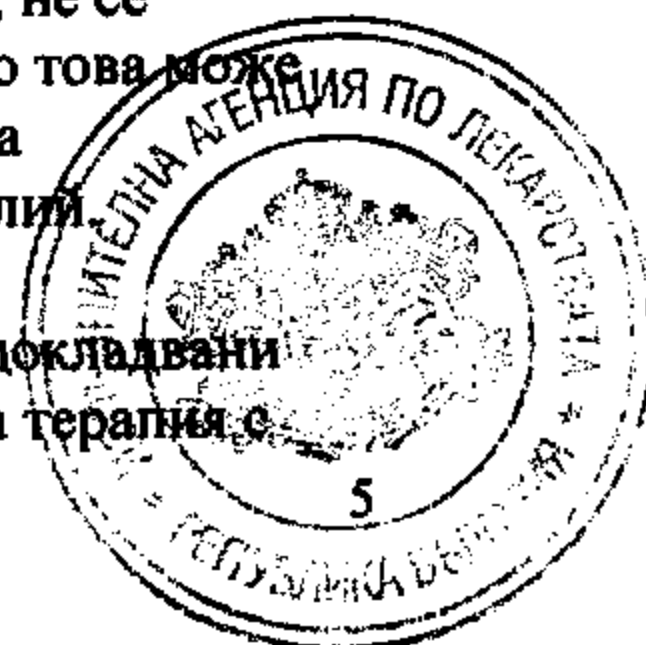
Както и при другите вазодилататори, при терапия с Сібасеп се препоръчва особено внимание при пациентите, страдащи от аортна или митрална стеноза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици: 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 Сібасеп (вж. точки 4.2 Дозировка и начин на приложение и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия: Съпътстващата употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или заместители на готварска сол, съдържащи калий и други лекарства (напр. циклоспорин, хепарин), не се препоръчва при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори (вкл. беназеприл), тъй като това може да доведе до значително повишение на серумния калий. Все пак, ако е необходима комбинирана терапия, се препоръчва често наблюдение на нивата на серумния калий.

Литий: Повишени серумни нива на литий и симптоми на литиева токсичност са докладвани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори (в това число беназеприл) 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 поява на литиева токсичност може да бъде повишен.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): Доказано е, че хипотензивният ефект на АСЕ-инхибиторите може да бъде понижен при съпътстваща употреба на индометацин и нестероидни противовъзпалителни средства. В контролирано клинично проучване, индометацинът не оказва влияние върху антихипертензивния ефект на Сібасеп и не е установено фармакокинетично взаимодействие между ацетилсалицилова киселина и беназеприл при здрави доброволци. Комбинацията от НСПВС и АСЕ инхибитори (вкл. беназеприл) може да повиши риска от бъбречно увреждане и хиперкалиемия. Затова се препоръчва наблюдение на бъбречната функция и на нивото на калий.

Инхибитори на дипептидил пептидаза -IV: Рискът от ангиоедем може да бъде повишен при пациенти, приемащи едновременно АСЕ инхибитори и инхибитори на дипептидил пептидаза-IV (напр. вилдаглиптин).

Други средства с антихипертензивни свойства: Сібасеп може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства. Дозировката трябва да се коригира внимателно.

Антидиабетни средства: В редки случаи пациентите с диабет, които получават АСЕ инхибитор (в това число беназеприл) заедно с инсулин или глюкозопонижаващи лекарствени продукти за перорално приложение, могат да развият хипогликемия. Следователно такива пациенти трябва да бъдат консултирани за възможността от възникване на хипогликемия и трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Еритропоетин: Отговорът на пациентите към еритропоетин може да се намали при едновременното приложение с АСЕ-инхибитори (в това число беназеприл).

Злато: Нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и понижаване на кръвното налягане) са били докладвани рядко при пациенти лекувани с препарати на златото за инжекционно приложение (натриев ауротиомалат) и съпътстващо лечение с АСЕ инхибитор.

Пробенецид: Предшествващо лечение с пробенецид може да усилва фармакодинамичния отговор на АСЕ инхибиторите. Може да се наложи адаптиране на дозата.

Фармакокинетиката на беназеприл хидрохлорид не се повлиява от следните лекарства: хидрохлоротиазид, фуросемид, хлорталидон, дигоксин, пропранолол, атенолол, нифедипин, амлодипин, напроксен, ацетилсалицилова киселина или циметидин. Също така приложението на беназеприл хидрохлорид не оказва съществено влияние върху фармакокинетиката на тези лекарства (кинетиката на циметидин не е проучена).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Освен ако продължителната терапия с АСЕ-инхибитори се прецени като крайно необходима, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва



да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност.

При установяване на бременност лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение ако е подходящо.

Известно е, че експозицията на терапия с АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). В случай на експозиция на АСЕ-инхибитори от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Ограничените фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации са клинично незначими, употребата на Сібасеп не се препоръчва при кърмене на недоносени бебета, както и през първите няколко седмици след раждането, заради хипотетичен риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти, а също така и поради липса на достатъчен клиничен опит.

При по-големи бебета, употребата на Сібасеп при кърмещи майки може да се обмисли, ако това е необходимо за лечението на майката, като детето трябва да се наблюдава за всякакви нежелани лекарствени реакции.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Профилът на нежелани реакции при деца изглежда подобен на този при възрастни. Няма информация за продължително приложение при деца и ефекта му върху растежа, пубертета и общото развитие.

Нежеланите реакции са подредени по нарастване на честотата им чрез използване на следните означения, като се започва с най-честите: много чести ($\geq 1/10$) чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), включително изолирани съобщения. Във всяко разпределение по честота, нежеланите реакции са подредени в низходящ ред на сериозността им.

Таблица 1

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки:	Хемолитична анемия, тромбоцитопения (вж. също точка Предупреждения: агранулоцитоза/неутропения).
Нарушения на имунната система	
Редки:	Ангиоедем, оток на устните; оток на лицето (вж. точка Предупреждения: анафилактични и други подобни реакции)
Психични нарушения	
Редки:	Безсъние, нервност и парестезия
Нарушения на нервната система	



Чести:	Главоболие, замаяност
Редки:	Сънливост
Много редки:	Нарушен вкус
Нарушения на ухото и лабиринта	
Много редки:	Тинитус
Сърдечни нарушения	
Чести:	Палпитации, ортостатични симптоми
Редки:	Ортостатична хипотония, болка в гърдите, ангина пекторис, аритмия
Много редки:	Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	
Чести:	Зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Кашлица, симптоми на инфекция на горните дихателни пътища
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Стомашно-чревно нарушение
Редки:	Диария, констипация, гадене, повръщане, болка в корема
Много редки:	Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	
Редки:	Хепатит (предимно холестатичен), холестатичен иктер (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Обрив, пруритус, реакции на фотосензитивност
Редки:	Пемфигус
Много редки:	Синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Редки:	Артралгия, артрит, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия
Редки:	Повишаване на стойностите на урея, повишаване на стойностите на серумния креатинин
Много редки:	Бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Общи:	Умора

Следните нежелани реакции с неизвестна честота са съобщени по време на употребата на беназеприл след пускането му на пазара: ангиоедем на тънките черва, анафилактоидни реакции, хиперкалемия, агранулоцитоза, неутропения, нарушено зрение (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)

Лабораторни резултати

Както при другите ACE-инхибитори, при <0,1% от пациентите с есенциална хипертония, които се лекуват с Sibasen като монотерапия, се наблюдава леко повишение на серумния креатинин и на урея в кръвта, които търпят обратно развитие при преустановяване на терапията. Такова повишение настъпва по-често при пациентите, приемащи и диуретици или такива със стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Въпреки че опитът с предозиране на Sibasen е ограничен, основен признак който може да се очаква, е изразена хипотония, която може да е свързана с електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

Лечение



Ако продуктът е погълнат наскоро може да се обсъди прилагане на активен въглен. В отделни случаи, могат да се обсъждат стимулиране на повръщането или стомашна промивка.

Кръвното налягане и клиничните симптоми на пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. За осигуряване на адекватна хидратация и поддържане на системното кръвно налягане трябва да се използва поддържаща терапия.

В случай на изразена хипотония, трябва да се приложи интравенозно физиологичен разтвор; в зависимост от клиничното състояние, може да се обмисли прилагането на вазоконстриктор (например катехоламини интра венозно).

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).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Терапевтичен/фармакологичен клас: инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. АТС код: C09A A07.

Cibacen (беназеприл HCl) е продукт, който след хидролиза до активното вещество беназеприлат, инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и по този начин блокира превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II. Това предизвиква понижение на всички физиологични ефекти, медиранни 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 симпатикусова стимулация на сърдечната честота, която възниква в резултат от вазодилатацията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и плазмени концентрации

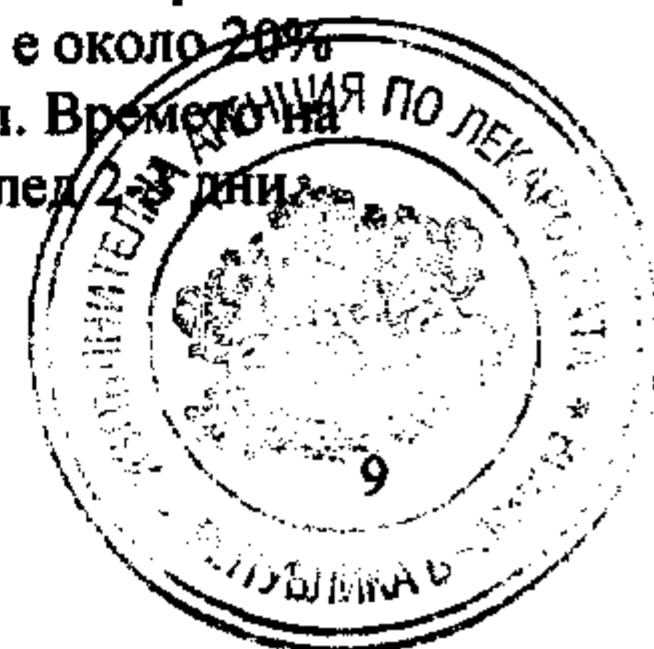
Минималното количество беназеприл HCl, приложен перорално, което се абсорбира е 37%. След това неактивната форма бързо се превръща във фармакологично активен метаболит - беназеприлат. След прием на беназеприл HCl на гладно, пиковите плазмени концентрации на беназеприл и беназеприлат се достигат съответно след 30 и 60-90 мин.

Абсолютната бионаличност на беназеприлат след перорален прием на беназеприл HCl е около 28% от бионаличността след интравенозно приложение на самия метаболит. Приемането на таблетките след хранене забавя абсорбцията, но не повлиява количеството на абсорбция и преобразуването до беназеприлат. Беназеприл HCl може да се приема със или без храна.

В дозовия диапазон от 5 до 20 mg, AUC и пиковите плазмени концентрации на беназеприл и беназеприлат са приблизително пропорционални на дозата. Малки, но статистически значими отклонения от тази пропорционалност се наблюдават при по-голям дозов диапазон от 2-80 mg. Това може да се дължи на насищането на свързващия капацитет на беназеприлат към ACE.

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

Разпределение



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

Метаболизъм

Беназеприл се метаболизира изцяло. Основният му метаболит е беназеприлат. Счита се, че това превръщане се осъществява чрез ензимна хидролиза, главно в черния дроб. Два други метаболита са ацилглюкуронидните конюгати на беназеприл и беназеприлат.

Елиминиране

Беназеприл се елиминира главно чрез метаболизиране. Беназеприлат се елиминира през бъбреците и жлъчката; бъбречната екскреция е главният път на елиминиране при пациенти с нормална бъбречна функция. Метаболитният клирънс на системно наличния беназеприлат е от второстепенно значение. В урината, беназеприл е по-малко от 1%, а беназеприлат - около 20% от приетата перорална доза. Беназеприл се елиминира напълно от плазмата след 4 часа. Елиминирането на беназеприлат протича в две фази с време полуживот от 3 часа за първата и краен около 22 часа за втората.

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

Кърмене

При девет жени, приемали перорална доза от 20 mg беназеприл дневно в продължение на 3 дни (не е посочено време след раждането), са открити пикови нива в кърмата от 0,9 µg / L беназеприл на 1^а час след дозата и 2 µg / L на активния му метаболит беназеприлат на 1,5 часа след дозата.

Смята се, че кърменото дете би получавало дневна доза по-малко от 0,14% от майчиното тегло - коригирана доза на беназеприл.

Специални групи пациенти

Педиатрична популация

При деца, (N=45) с хипертония, на възраст от 7 до 16 години, на които са приложени многократно дневни дози беназеприл хидрохлорид (0,1 до 0,5 mg/kg), клирънсът на беназеприлат при деца на възраст от 7 до 12 години е 0,35 L/час/kg, което е повече от два пъти повече от клирънса при здрави възрастни лица, които получават еднократна доза от 10 mg (0,13 L/час/kg). При юноши (на възраст от 13 до 16 години), клирънсът е 0,17 L/час/kg, 27% по-висок от този при здрави възрастни лица. Времето на полуживот на беназеприлат при деца е приблизително 5 часа, което е една трета от наблюдаваното при възрастни.

Пациенти с хипертония

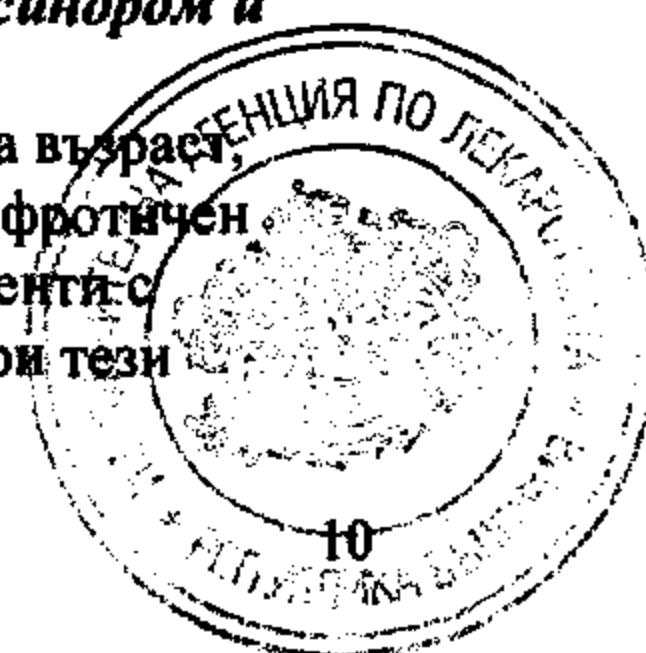
Плазмените концентрации при steady-state на беназеприлат корелират с дневната доза.

Пациенти със застойна сърдечна недостатъчност

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

Старческа възраст, лека до умерена бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром и чернодробна дисфункция

Кинетиката на беназеприл и беназеприлат не се повлиява съществено от старческа възраст, леко до умерено бъбречно нарушение (креатининов клирънс 30-80 ml/min) или нефротичен синдром. Кинетиката и бионаличността на беназеприлат 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 беназеприлат се повлиява в значителна степен от тежко увреждане на бъбречната функция (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. Беназеприл и беназеприлат се елиминират от плазмата, дори и при пациенти с терминално бъбречно увреждане, като кинетиката е подобна на тази при пациенти тежко увреждане на бъбречната функция. Небъбречният (т.е. жлъчният или метаболитният) клирънс частично компенсират силно намаления бъбречен клирънс.

Хемодиализа

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

Клинични изпитвания

Хипертония

Както при другите ACE-инхибитори, Cibacen също инхибира разграждането на вазодилатора брадикинин от ензима кининаза; това инхибиране може да допринесе за усилване на антихипертензивния ефект.

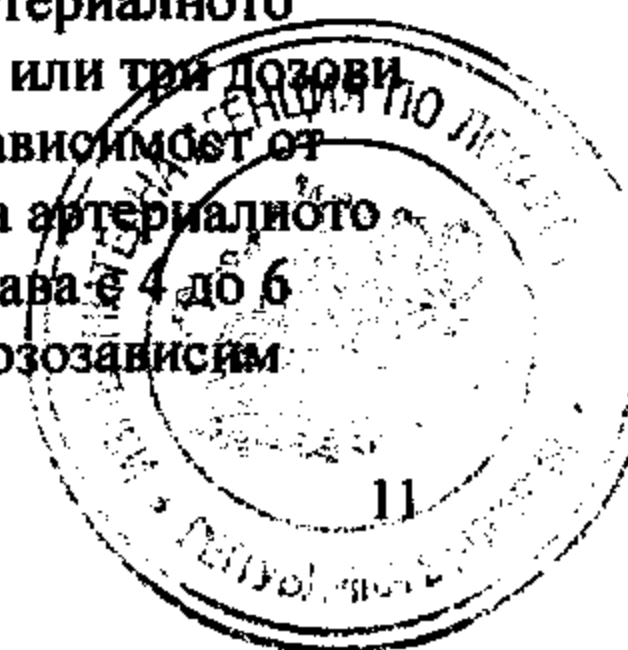
Cibacen понижава артериалното налягане в седнало, изправено и легнало положение при всички степени на хипертония. При повечето пациенти антихипертензивният ефект се проявява около 1 час след приемане на еднократна перорална доза, като максимално понижение на АХ се постига след 2-4 часа. Антихипертензивният ефект продължава поне 24 часа след приема. При многократен прием, максимално понижение на кръвното налягане с всяка доза обикновено се достига след 1 седмица и се запазва при дългосрочна терапия. Антихипертензивният ефект се поддържа, независимо от раса, възраст или изходна плазмена ренинова активност. Максималната препоръчителна дневна доза на Cibacen при пациенти с хипертония е 40 mg, давани като еднократна доза или като две дози. Дневен прием от 80 mg дава по-добър отговор, но опитът с тази доза е ограничен.

Антихипертензивният ефект на Cibacen не се различава значително при пациенти, подложени на диета с високо или ниско съдържание на натрий.

Внезапното преустановяване на лечението с Cibacen не се свързва с бързо повишаване на кръвното налягане. В проучване със здрави доброволци, еднократна доза Cibacen предизвиква повишение на бъбречния кръвоток и не оказва влияние върху скоростта на гломерулна филтрация.

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

В клинично проучване при 107 педиатрични пациенти на възраст от 7 до 16 години, със систолно или диастолно налягане над 95-ия перцентил, на пациентите са приложени 0,1 или 0,2 mg/kg, които след това са титрирани до 0,3 или 0,6 mg/kg с максимална доза от 40 mg еднократно дневно. След четири седмично лечение, 85-те пациенти, на които артериалното налягане е понижено от терапията, са рандомизирани да получават или плацебо или три дозови групи беназеприл (т.е. 5 или 10 mg/ден, 10 или 20 mg/ден, 20 или 40 mg/ден, в зависимост от телесното тегло) и са проследявани още две седмици. В края на втората седмица артериалното налягане (систолно и диастолно) при децата, превключени на плацебо се повишава с 4 до 6 mmHg повече, отколкото при децата с прием на беназеприл. Не е наблюдаван дозозависим отговор в трите дозови групи.



Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

При пациенти, лекувани преди това с дигиталис и диуретик, Сібасеп предизвиква повишение на сърдечния дебит и на физическата издръжливост, както и понижение на пулмокапилярното налягане, систолното съдово съпротивление и кръвното налягане. Леко се понижава сърдечната честота. Лечението с Сібасеп при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност също намалява умората, хриповете, отока и води до подобрене в NYHA класа. Клиничните проучвания показват, че подобренieto на хемодинамичните параметри трае 24 часа при еднократна дневна доза.

Прогресивна хронична бъбречна недостатъчност

В хода на многоцентрово, 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), със или без хипертония, са рандомизирани на плацебо или Сібасеп 10 mg веднъж дневно. За да се постигне контрол на кръвното налягане се прилагат допълнително други антихипертензивни средства, според нуждите на пациентите в двете групи. В групата на Сібасеп се наблюдава 53%-но понижение на относителния риск от достигане на крайната точка, дефинирана като удвояване на серумния креатинин или необходимост от диализа. Тези благоприятни ефекти са съпроводени от понижение на кръвното налягане и значително намаляване на протеинурията. При пациентите с бъбречна поликистоза не е наблюдавано забавяне на упадъка на бъбречната функция, в резултат от терапията с Сібасеп. Все пак, Сібасеп може да се използва за лечение на хипертония при тези пациенти.

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 беназеприл 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.

Канцерогенност

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

Токсичност при млади животни

Не се провеждани неклинични проучвания при млади животни с цел изследване потенциалната токсичност на беназеприл хидрохлорид.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Силициев диоксид, колоиден безводен,
Целулоза, микрокристална,
Рициново масло, хидрогенирано
Лактоза



Царевично нишесте, прежелатинизирано
Кросповидон
Хидроксипропил метилцелулоза
Железен оксид, жълт (E172)
Макрогол 8000
Талк
Титанов оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°С, за да се предпази от влага и топлина.
Да се съхранява място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Блистер с 14 таблетки. Всяка кутия съдържа 2 блистера.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg,
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050047

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

29.11.1994 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

01.03.2012 г.

