

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № ..... <i>200 J2055</i>	Разрешение № ..... <i>23543 / 27-05-2015</i>
Одобрение № ..... <i>/</i>	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Цибадрекс 20 mg/25 mg съдържа 20 mg беназеприл хидрохлорид (*benazepril hydrochloride*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Червена, продълговата таблетка със скосени ръбове, с делителна черта и маркировка "K/F" от едната страна и "C/G" от другата.

### 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 Цибадрекс 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 (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). 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 Цибадрекс. Пациентите, приемащи 10 mg (20 mg) беназеприл дневно могат да бъдат превключени на 10/12,5 mg (или 20/25 mg) Цибадрекс 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 Цибадрекс. При такива пациенти, когато започва лечение с Цибадрекс трябва да се вземе под внимание схемата за дозиране или намаляване на дозата, особено при пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит. Това може да включва временно намаляване на дозата или спиране на диуретичното лечение (например за 2-3 дни), за да се избегне прекомерна хипотония. Обемът и/или недостигът на сол трябва да се коригират преди започване на лечение с Цибадрекс (вж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки). Пациентите, лекувани с хидрохлоротиазид 25 mg или 50 mg веднъж дневно трябва да започнат лечение с Цибадрекс в дози от 10/12,5 mg, след което при необходимост дозата може да се коригира.

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 превключват на Цибадрекс 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 Цибадрекс. Ако се постига желаното понижение на кръвното налягане чрез прилагане на свободна комбинация от бензеприл и хидрохлоротиазид, пациентът може да бъде превключен на такава доза Цибадрекс, 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 Цибадрекс и по-млади пациенти. Обичайната доза Цибадрекс, 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 свойства). 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 Цибадрекс не се препоръчва при пациенти с тежки нарушения на бъбречната функция (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Лечение с хидрохлоротиазид е противопоказано при пациенти с анурия (вж. точка 4.3 Противопоказания).

#### **Чернодробна недостатъчност**

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.1 Фармакодинамични свойства). Подобно на други диуретици, тиазидите могат да доведат до нарушение на електролитния баланс, чернодробна енцефалопатия и хепато-ренален синдром при пациенти с цироза и асцит. Хидрохлоротиазид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане и да се избягва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### **Деца**

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

### **4.3 Противопоказания**

- Анамнеза за свръхчувствителност към беназеприл, или хидрохлоротиазид или към някои от помощните вещества на Цибадрекс.
- Анамнеза за свръхчувствителност към някои други ACE-инхибитори или други сулфонамидни производни.
- Анамнеза за ангиоедем с или без предишна терапия с ACE-инхибитори.
- Анурия.
- Втори и трети тримесец на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Цибадрекс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

#### **Предупреждения**

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

Преполага се, че при пациентите лекувани с ACE-инхибитори (в това число и бензептирил) може да възникнат различни нежелани реакции, някои от които сериозни, поради факта, че инхибиторите на ангиотензин-конвертирация 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 ACE-инхибитори, в т.ч. беназеприл. При тези случаи терапията с Цибадрекс 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 ACE-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 десенсибилизиращо лечение с отрова от ципокрили по време на терапия с ACE-инхибитори са наблюдавани живото-застрашаващи нежелани лекарствени реакции. Тези реакции са били избегнати, чрез временно преустановяване на лечението с ACE-инхибитори.

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

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

### ***Симптоматична хипотония***

Както и при другите ACE-инхибитори, в редки случаи се наблюдава симптоматична хипотония, най-често при пациенти с хиповолемия 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 Цибадрекс.

Цибадрекс трябва да се прилага с повищено внимание при пациенти на комбинирана терапия с други антихипертензивни лекарства. Тиазидният компонент на Цибадрекс 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 Цибадрекс може да се поднови след нормализиране на кръвното налягане.

При пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност, терапията с ACE-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 инициирано 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***

Цибадрекс трябва да се прилага с повищено внимание при пациенти с бъбречно заболяване и остра бъбречна недостатъчност ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ ) (виж точка 4.2 Дозировка и начин на приложение, 4.3 Противопоказания и точка 5.1 Фармакодинамични свойства). Тиазидните диуретици могат да доведат до азотемия при пациенти с хронично бъбречно заболяване.

Когато ренин-ангиотензин-алдостероновата 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-ангиотензин - алдостероновата система, лечението с ACE-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 бъбрец 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 Цибадрекс, 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 Цибадрекс. 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 ACE-инхибитор - каптоприл - причинява агранулоцитоза и костно-мозъчно потискане; 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 појава 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 ACE-инхибитори. Механизмът не е познат. Пациентите на терапия с ACE-инхибитори, при които се наблюдава жълтеница или отчетливо повишение на чернодробните ензими, следва да прекъснат терапията с ACE-инхибитор и да бъдат поставени под лекарски контрол.

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

Цибадрекс трябва да се прилага с повищено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване и е противопоказан при пациенти с остра чернодробна деноустойчивост. Малки промени във водния и електролитен баланс може да преципитират чернодробна кома (вж. Чернодробна недостатъчност).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж точка 5.1 Фармакодинамични свойства). Подобно на други диуретици, тиазидите могат да доведат до ускорено нарушение на електролитния баланс, чернодробна енцефалопатия и хепато-ренален синдром при пациенти с цирозен асцит. Хидрохлоротиазид трябва да се използва с повищено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### ***Системен лупус еритематозуз***

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

#### ***Бременност***

Не трябва да се започва лечение с ACE-инхибитори по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с ACE-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 ACE-инхибитори трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### ***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, беспокойство, мускулни болки и крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и гадене. Тиазидните диуретици могат да ускорят появата на хипокалиемия или да обострят вече съществуваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повищено внимание при пациенти със състояния, включващи повищена загуба на калий, например сол губеща нефропатия и преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Преди започване на лечение с тиазиди се препоръчва корекция на хипокалиемията и съществуваща хипомагнезиемия. Серумните концентрации на калий и магнезий трябва да се проследяват периодично. Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва да се проследяват за установяване на електролитен дисбаланс, основно калиев.

Хипокалиемията може също така да изостри или увеличи чувствителността на сърцето към токсичните ефекти на сърдечните гликозиди, като дигоксин и дигитоксин. 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 кортикоステроиди или АКТХ.

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 Цибадрекс, освен ако не е необходимо (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие). При всички случаи на комбинирано лечение, поддържането и нормализирането на калиевия баланс трябва да се проверява внимателно. Приложението на Цибадрекс трябва да се преустанови, ако хипокалиемията е придружена от клинични симптоми (напр. мускулна слабост, парези или ЕКГ промени).

Тиазидните диуретици могат да ускорят появата на нова начална хипонатриемия или да обострят вече съществуващата хипонатриемия. При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, като например при тези, които получават високи дози диуретици, в редки случаи след започване на лечението с хидрохлортиазид може да се появи симптоматична хипотония. Хипонатриемия, придружена от неврологични симптоми (гадене, слабост, прогресивна дезориентация, апатия) се наблюдава в единични случаи. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат само след корегиране на вече съществуващ натриев и/или обемен дефицит. В противен случай, лечението трябва да започне при строг медицински контрол. Препоръчва се редовното проследяване на серумните концентрации на натрий.

Проследяването на серумните електролити е препоръчително най-вече при пациенти в напреднала възраст, при пациенти с асцит, поради цироза на черния дроб, както и при пациенти с оток поради нефротичен синдром. Цибадрекс трябва да се използва само под строго наблюдение при пациенти с нормални нива на калий, без признания на хиповолемия или тежка хипоалбуминемия.

Хидрохлортиазид, както и другите диуретици, може да повиши нивото на пикочната киселина поради намален клирънс на пикочна киселина и може да причини или обостри хиперурикемията и подаграта при предразположени пациенти.

#### **Метаболитни нарушения**

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

Тиазидите намалят екскрецията на калций в урината и могат да доведат до леко повишение на серумния калций при липса на установени нарушения в калциевия метаболизъм. Тъй като хидрохлортиазид може да увеличи серумната концентрация на калций, той трябва да се използва с повищено внимание при пациенти с хиперкалциемия. Значима хиперкалциемия, която не се повлиява от прекратяване на лечението с тиазиди или нивата на калций в кръвта са

$\geq 12 \text{ mg/dl}$  може да е доказателство за наличие на подлежаща тиазидно независима хиперкалциемия.

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.

#### ***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 терапията. 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 се лекува с ACE-инхибитор. По време на анестезията с лекарствени продукти, които е възможно да предизвикат хипотония, ACE-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.

#### ***Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома***

Хидрохлоротиазид, някои сулфонамиди се свързват с характерни реакции, водещи до остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрението или болка в очите и обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмица след започване лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението.

Лечението с хидрохлоротиазид трябва да се прекрати възможно най-бързо. Ако вътречното налягане е неконтролирано, може да се наложи медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват предходно лечение със сулфонамиди или алергия към пеницилин.

#### ***Други***

Реакции на свръхчувствителност се проявяват по-често при пациенти с алергии и астма.

#### ***Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)***

Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

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

##### ***Взаимодействия с двете активни вещества***

**Литий:** Повищени серумни нива на лития и симптоми на литиева токсичност са докладвани при пациенти на ACE-инхибитори (в това число беназеприл) по време на терапия с литий. Тъй като реналният клирънс на лития е понижен при употреба на тиазидни диуретици, рисъкът от

литиева токсичност е значително повишен, особено при терапия с Цибадрекс (ACE-инхибитор с тиазиден диуретик). Да се прилага с особено внимание комбинирана терапия с Цибадрекс и литий, препоръчва се и редовно наблюдения на серумните нива на лития.

**НСПВС и Cox-2 селективни средства:** Едновременното приложение на НСПВС (напр. производни на салициловата киселина, индометацин) могат да отслабят диуретичния и антихипертензивен ефект на хидрохлоротиазид. При пациенти с хиповолемия може да се предизвика остра бъбречна недостатъчност. Доказано е, че хипотензивния ефект на ACE-инхибиторите може да се намали, когато се прилагат едновременно с индометацин и НСПВС. В контролирано клинично проучване, индометацин не повлиява антихипертензивния ефект на беназеприл и няма фармакокинетично взаимодействие с ацетилсалицилова киселина и беназеприл при здрави доброволци. Комбинацията от НСПВС и ACE-инхибитори (включително беназеприл) може да повиши риска от бъбречна недостатъчност и хиперкалиемия. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция и нивото на калий.

**Други антихипертензивни лекарства:** Цибадрекс потенцира антихипертензивното действие на другите антихипертензивни средства (напр. куаре производни, гванетидин, метилдопа, бетаблокери, вазодилататори, блокери на калиевите канали, ACE-инхибитори и ARBs и DRIs).

### **Беназеприл**

#### **Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система с ACE инхибитор, АРБ или алискирен:**

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1). Препоръчва се да се следи кръвното налягане, бъбречната функция и електролитите при пациенти, приемащи Цибадрекс и други агенти, които влияят на РААС (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Едновременната употреба на ACE инхибитори, включително беназеприл или на АРБ с алискирен, трябва да се избягва при пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ ) (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Едновременната употреба на ACE инхибитори, включително беназеприл или на АРБ с алискирен е противопоказана при пациенти с диабет тип 2 (виж точка 4.5 Противопоказания).

**Лекарства, причиняващи хиперкалиемия:** Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триаметрен, амиорид), калиеви добавки или заместители на сол, съдържащи калий и други лекарства (напр. циклоспорин, хепарин), не се препоръчва при пациенти, лекувани с ACE-инхибитори (в това число беназеприл), 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.

**Антидиабетни лекарства:** В редки случаи пациентите с диабет, които получават едновременно лечение с ACE 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 мониторирани по подходящ начин.

**Еритропоетин:** Отговорът на пациента към еритропоетин може да намалее, ако се прилага едновременно с ACE-инхибитори (включително беназеприл).

**Инхибитори на дипептидил пептидаза-IV:** Рискът от ангиоедем може да се увеличи при пациенти, приемащи едновременно АСЕ-инхибитори и инхибитори на дипептидил пептидаза-IV (например вилдаглиптин) (вж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

**Пробенецид:** Предхождащо лечение с пробенецид може да засили фармакодинамичния отговор на АСЕ-инхибиторите. Може да се наложи адаптиране на дозата.

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

#### **Хидрохлоротиазид**

**Мускулно-скелетни релаксанти:** Тиазидните диуретици (включително хидрохлоротиазид) са индуктори на ефекта на мускулно-скелетните релаксанти, като производните на куаре лекарствени продукти.

**Лекарства, влияещи върху нивото на серумния калий:** Хипокалиемичният ефект на диуретиците може да се усили при едновременно приложение с кортикоステроиди, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, деривати на салицилова киселина или антиаритматични средства (вж. също точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

**Дигиталис гликозиди:** Хипокалиемия или хипомагнезия, предизвикана от тиазидни диуретици може да възникне като нежелан лекарствен ефект, благоприятстващ дигиталис-индиритирани сърдечни аритмии (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

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

**Алопуринол:** Едновременно прилагане на тиазидни диуретици (включително хидрохлоротиазид) може да повиши появата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

**Амантадин:** Едновременно прилагане на тиазидни диуретици (в това число хидрохлоротиазид) може да увеличи риска от нежелани лекарствени реакции при употреба на амантадин.

**Антиметастични лекарства** (напр. циклофосфамид, метотрексат): Едновременното прилагане на тиазидни диуретици може да намали бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти, както и да усили техния миелосупресивен ефект.

**Антихолинергични лекарства:** Бионаличността на тиазидните диуретици може да бъде увеличена от антихолинергични лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаление на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. И обратно, прокинетичните лекарства, като цизаприд, могат да понижат бионаличността на диазидните диуретици.

**Ионообемни смоли:** Абсорбцията на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид се намалява от холестирамин или колестипол. Въпреки това, разделянето във времето на прилагане на дозите на хидрохлоротиазид и на смоли, така че хидрохлоротиазид да се приема най-малко 4 часа преди или 4-6 часа след приемане на смолите, потенциално би намалило това взаимодействие.

**Витамин D:** Приемът на тиазидни диуретици с витамин D може да намали екскрецията на калций в урината и да предизвика повишение на серумния калций.

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

**Калциеви соли:** Едновременното прилагане с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия чрез увеличаване на табуларната калциева реабсорбция.

**Диазоксид:** Тиазидните диуретици могат да повишат хипергликемичния ефект на диазоксид.

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

**Алкохол, барбитурати или наркотици:** Едновременното прилагане на тиазидни диуретици с алкохол, барбитурати или наркотици, може да потенцира ортостатична хипотония.

**Пресорни амини:** Хидрохлоротиазид може да намали отговора на пресорните амини, като норадреналин, но клиничното значение на този ефект не е достатъчно, за да се изключи възможността от използването им.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

**ACE-инхибитори:**

Употребата на ACE-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE-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 ACE 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 ACE-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 ACE-инхибитори трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с ACE-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 ACE-инхибитори от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали ACE-инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

**Хидрохлоротиазид:**

Налице е ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Изхождайки от фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални усложнения като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да бъде използван за гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарната хипоперфузия, без това да има благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки ситуации, когато няма друго алтернативно лечение.

## **Кърмене**

**Беназеприл:**

Ограничните фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации са клинично незначими, употребата на Цибадрекс 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 Цибадрекс 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.

**Хидрохлоротиазид:**

Малки количества от хидрохлоротиазид се екскретират в кърмата. Тиазидите във високи дози, водят до интензивна диуреза и може да потиснат лактацията. Употребата на Цибадрекс не се препоръчва по време на кърмене.

Ако Цибадрекс се употребява по време на кърмене, дозата трябва да е възможно най-ниска.

## **Фертилитет**

Няма данни относно влиянието на хидрохлоротиазид върху фертилитата при хора. В проведените клинични проучвания при животни, приложението на беназеприл хидрохлорид и хидрохлоротиазид поотделно или в комбинация, не оказва влияние върху фертилитата и зачеването (вж точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

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

Както при другите антihипертензивни лекарства се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Оценка на честотата: много редки: < 0,01%; редки: ≥ 0,01% до < 0,1%; нечести: ≥ 0,1% до < 1%; чести ≥ 1% до < 10%; много чести: ≥ 10%.

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

Нежеланите лекарствени реакции на Цибадрекс са изброени по-долу.

**Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции при Цибадрекс**

### **Нарушения на имунната система**

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

### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Редки:                   хипокалиемия  
Много редки:           хипонатриемия

### **Психични нарушения**

Редки:                   нервност, тревожност, безсъние

### **Нарушения на нервната система**

Чести:                   главоболие, замаяност  
Редки:                   световъртеж, парестезии, безсъние  
Много редки:           звън в ушите и нарушения във вкуса

### **Сърдечни нарушения**

Чести:                   палпитации  
Редки:                   болки в гърдите

**Съдови нарушения**

Чести: ортостатична хипотония, зачевяване.

Редки: хипотония.

**Респираторни, гръден и медиастинални нарушения**

Чести: кашлица, симптоми от страна на дихателните пътища.

**Стомашно-чревни нарушения**

Чести: Стомашно-чревни нарушения

Редки: диария, констipation, гадене, повръщане, коремна болка

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Чести: обрив, пруритус, фоточувствителност

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Редки: артралгия, артрит, миалгия, мускулоскелетни болки

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Чести: често уриниране

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Чести: умора

**Изследвания**

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

**Лабораторни резултати**

При пациенти, лекувани с Цибадрекс 20/25 mg или по-високи дози, се наблюдават леки повишения в стойностите на серумния креатинин и уренийния 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 Цибадрекс 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 Цибадрекс.

**Допълнителна информация за отделните съставки**

По време на лечението с Цибадрекс може да се проявят нежелани лекарствени реакции с всяко от активните веществата поотделно, но те не са описани по-горе (вж. подраздели беназеприл и хидрохлоротиазид)

**Беназеприл**

При монотерапия с беназеприл и/или други АСЕ-инхибитори се наблюдават следните допълнителни нежелани лекарствени реакции:

**Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции при беназеприл****Нарушения на кръвта и лимфната система**

Много редки: хемолитична анемия, тромбоцитопения (вж. Предупреждения:  
Агранулоцитоза/тромбоцитопения)

**Сърдечни нарушения**

Редки: аритмия, ангина пекторис

Много редки: инфаркт на миокарда

**Стомашно-чревни нарушения**

Много редки: панкреатит

**Хепатобилиарни нарушения**

**Редки:** хепатит (главно холестатичен), холестатична жълтеница (вж  
Предупреждения: Чернодробна недостатъчност)

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

**Редки:** пемфигус

**Много редки:** синдром на Stevens-Johnson

#### **Нарушения на бъбреците и никочните пътища**

**Много редки:** нарушена бъбречна функция

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

#### **Хидрохлоротиазид**

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

**Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции при хидрохлоротиазид**

#### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

**Редки:** тромбоцитопения, понякога с пурпura

**Много редки:** левкопения, агранулоцитоза, костно-мозъчна депресия, хемолитична анемия

#### **Нарушения на имунната система**

**Много редки:** реакции на свръхчувствителност, дихателни нарушения, включително пневмонит и белодробен едем

#### **Нарушения на метаболизма и храненето (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие)**

**Много чести:** повишени липиди

**Чести:** хиперурикемия, хипомагнезиемия

**Редки:** хипергликемия, глюкозурия и влошаване на състоянието на диабетните метаболити, хиперкалциемия

**Много редки:** хипохлоремична алкалоза

#### **Психични нарушения**

**Редки:** смущения в съня

#### **Нарушения на нервната система**

**Редки:** депресия

#### **Нарушения на очите**

**Редки:** нарушения в зрението, особено през първите седмици на терапия

#### **Сърдечни нарушения**

**Редки:** аритмия

#### **Стомашно-чревни нарушения**

**Чести:** загуба на апетит

**Много редки:** панкреатит

#### **Хепатобилиарни нарушения**

**Редки:** Холестаза, жълтеница

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

**Чести:** уртикария и други форми на обрив

**Много редки:** токсична епидермална некролиза, реакции подобни на кожен лупус еритематозус, реактивиране на кожен лупус еритематозус,

некротизиращ васкулит

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

Чести: Ерктилна дисфункция

С неизвестна честота: остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, апластична анемия, еритема мултиформе, треска, мускулни спазми, астения, остра закритоъгълна глаукома.

**Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София; Тел.: +35 928903417; уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

**Признаци и симптоми**

Няма данни за специфично лечение при предозиране с Цибадрекс.

При отравяне, дължащо се на предозиране с хидрохлоротиазид, е възможно да възникнат следните признания и симптоми: гадене, замаяност, сънливост, хиповолемия, хипотония, електролитни нарушения, свързани със сърдечни аритмии и мускулни спазми. Въпреки ограничения опит от предозиране с беназеприл, основният симптом би следвало да бъде значителна хипотония, която може да е свързана с електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

**Лечение**

Няма специфичен антидот нито за беназеприл, нито за хидрохлоротиазид. При всички случаи на предозоране трябва да се приложи основно поддържащо лечение.

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.

След прием на свръхдоза е желателно пациента да постъпи в интензивно отделение, с цел коригиране на хипотонията, която може да бъде дълготрайна, чрез интравенозно приложение на плазма заместващи агенти или ако резултатът е незадоволителен, чрез катехоламиини.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Терапевтичен/фармакологичен клас: антихипертензивен агент (инхибитор на ангиотензин-конвертирация ензим и диуретик). АТС код C09BA07.

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).

**Механизъм на действие**

Цибадрекс е комбинация от инхибитор на ангиотензин-конвертирация ензим - беназеприл и диуретик - хидрохлоротиазид, чиито ефекти за понижение на кръвното налягане са синергични.

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

Тиазидните диуретици действат основно върху дисталните бъбречни тубули, инхибирайки реабсорбцията на  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  (като антагонизират  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  котранспорт) и спомагат за реабсорбцията на  $\text{Ca}^{++}$  (по неизяснен механизъм). Повишената доставка на  $\text{Na}^+$  и вода в коровите събирателни тубули и/или по-високия приток водят до повищена секреция и екскреция на  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ .

#### **Беназеприл/хидрохлоротиазид**

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

#### **Фармакодинамични ефекти**

Беназеприл понижава всички степени на хипертония в изправено, легнато и седяще положение. При повечето пациенти антихипертензивният ефект се появява около 1 час след приемане на единократна перорална доза, като максимален ефект се постига след 2-4 часа. Антихипертензивният ефект трае 24 часа след приема. След неколкократен прием, максимално понижение на кръвното налягане с всяка доза обикновено се достига след 1 седмица и се запазва при дългосрочна терапия. Антихипертензивните ефекти се запазват постоянно, 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.

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 иони и по-слабо изразената екскреция на калиеви иони, 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 изтласкането 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; изтласкането на кръв от сърцето се връща към стойностите преди започване на терапията, плазменият обем остава леко понижен и активността на плазмения ренин може да се повиши.

#### **Клинична ефикасност и безопасност**

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

#### **Клинични изпитвания**

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 Цибадрекс (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 Цибадрекс 10/12,5 mg, приложен веднъж дневно предизвика клинично значимо понижение на кръвното налягане. Цибадрекс 20/25 mg веднъж дневно води до по-значително понижение на кръвното налягане, отколкото всеки от компонентите му по отделно, или отколкото Цибадрекс 5/6,25 mg или 10/12,5 mg, приети веднъж дневно, но има еднакъв ефект с този на Цибадрекс 10/12,5 mg, приет два пъти дневно. Цибадрекс 20/25 mg два пъти дневно понижава кръвното налягане с 18 mm Hg 12 часа след прилагане.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Няма фармакокинетично взаимодействие между компонентите на Цибадрекс, т.е беназеприл и хидрохлоротиазид, биоактивността на всеки от компонентите не се засяга, когато се прилагат заедно. Фиксираните комбинации Цибадрекс са биоеквивалентни на свободната комбинация от двета 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 stomах, 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 serumни 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*-ベンзендисулфонамид.

### **Елиминиране**

Баназеприл 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-ия час) предполага висока степен на свързване на беназеприлат с ACE. Беназеприлат се елиминира през бъбреците и жълчката; бъбренчата 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-ия - 12-ия 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.

### **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<sup>st</sup> 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**

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

Абсорбцията на беназеприл и неговото превръщане в беназеприлат не се засяга. 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 напредната 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 напредната

възраст се дължи на нарушение в бъбрената функция. Ефективната доза Цибадрекс при пациенти в напреднала възраст и пациенти с нарушена бъбренна функция може да е по-ниска от тази, при млади пациенти или пациентите с нормална бъбренна функция. Цибадрекс 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**

Перорални дози до 150 mg/kg при плъхове и до 20 mg/kg при зайци не са тератогенни (11 до 83 пъти клиничната доза). Въпреки това Цибадрекс е ембриотоксичен при токсични за майката дози от 20 mg/kg при зайци (11 пъти клиничната доза) и 100 mg/kg при плъхове (56 пъти клиничната доза). Отделните компоненти беназеприл хидрохлорид и хидрохлоротиазид също са оценени, като нетератогенни при мишки, плъхове или зайци при дози, вериращи от 19 до 3 000 пъти клиничната доза.

#### **Мутагеност**

Не е установен мутагенен потенциал в серии от *in vitro* и *in vivo* тестове. В поредица от *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност няма съобщения за мутагенен потенциал на беназеприл самостоятелно или в комбинация с хидрохлоротиазид.

#### **Карциногеност**

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

#### **Пери-/постнатално**

Определеният в едно пери- и постнатално проучване NOAEL за Цибадрекс е 50 mg/kg, въз основа на ефектите при доза 100 mg/kg. Обаче находките, установени при това дозово ниво са от малко проучване за определяне на дозовия обхват при плъхове. За отбелнязване е, че дозата от 100 mg/kg е NOAEL за ефектите върху потомството в проучване при плъхове, проследяващо едно поколение.

При женски плъхове с високи дози на токсичност, няма преки неблагоприятни последици по време на раждане или след него, дължащи се на беназеприл хидрохлорид. При плъхове, дози хидрохлоротиазид, които са 15 пъти клиничната доза, са свързани с намаляване теглото на майката и по-бавно нарастване на теглото при малките, но те се отнасят до фармакологичната дейност на хидрохлоротиазид.

Като се вземат предвид резултатите от всичките три проучвания, оценяващи пери/постнаталните последици от беназеприл хидрохлорид и хидрохлоротиазид в комбинация, при което не се наблюдават нежелани ефекти (NOAEL) върху потомството, се счита доза от 50 mg/kg, а за токсичност при родителите 10 mg/kg.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Хидрогенирано рициново масло

Лактозаmonoхидрат  
Кросповидон  
Хидроксипропил метилцелулоза  
Червен железен оксид (Е172)  
Макрогол 8000  
Талк  
Титаниев диоксид

## **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 Вид и съдържание на 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**

20050055

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

02.02.2005 г.

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

04.09.2014 г.