

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİBACEN 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film kaplı tablet 10 mg benazepril hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Hidrojenize kastor yağı (8 mg)

Laktoz monohidrat (132 mg) (Sığır sütünden elde edilmiştir)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Sarı renkte, ortadan çentikli film kaplı tabletler (divitab)

Tablette bulunan çentik, tabletin eşit dozlara bölünmesini sağlar.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlarla kombine olarak hipertansiyon tedavisi (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA Sınıf II-IV) ek tedavi için.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır:

Hipertansiyon

Tiyazid diüretik kullanmayan hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu günde 10 mg'dır. Doz günde 20 mg'a çıkarılabilir. Dozaj kan basıncı cevabına göre, genellikle 1-2 hafta aralıklarla, ayarlanmalıdır. Bazı hastalarda doz aralığının sonuna doğru antihipertansif etki azalabilir. Böyle hastalarda total günlük doz iki eşit doza bölünmelidir. Hipertansif hastalarda CİBACEN'in tavsiye edilen günlük maksimum dozu, tek doz veya iki doz halinde verilen 40 mg'dır.

Eğer tek başına CİBACEN kan basıncında yeterli düşüş sağlayamazsa tedaviye diğer bir antihipertansif, örneğin bir tiyazid diüretik veya bir kalsiyum antagonisti, başlangıçta düşük dozda olmak üzere, eklenebilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). Daha önce diüretik ile tedavi

olması halinde CİBACEN ile tedavi başlamadan 3 gün önce diüretik kesilmeli ve gerekirse daha sonra verilmelidir. Diüretiğin kesilmesi mümkün değilse, aşırı hipotansiyondan kaçınmak için CİBACEN'in başlangıç dozu azaltılmalıdır (10 mg yerine 5 mg) (bkz. Bölüm 4.4).

Kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk olan hastalarda CİBACEN'in genel dozu önerilmektedir.

Kreatinin klerensi < 30 mL/dk olan hipertansif hastalarda:

Başlangıç dozu 5 mg'dır. Dozaj günlük 10 mg'a artırılabilir. Kan basıncında daha fazla azalma için tiyazid olmayan bir diüretik veya bir diğer antihipertansif ilaç eklenmelidir.

Benazeprilin ani kesilmesinin kan basıncında ani yükselmelere neden olması beklenmez.

Konjestif kalp yetmezliği

Tavsiye edilen başlangıç dozu günde bir defa 2,5 mg'dır. Başlangıç dozunu takiben, kan basıncında önemli bir düşme riski nedeniyle, ilk defa CİBACEN alan hastalar ilk dozdan sonra sıkı bir tıbbi gözetim altında tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Kalp yetmezliği belirtilerinde yeterli bir iyileşme görülmeyen hastalarda, semptomatik hipotansiyon veya diğer istenmeyen yan etkiler de görülmediği takdirde, 2-4 hafta sonra CİBACEN'in dozu 5 mg'a yükseltilebilir. Klinik cevaba bağlı olarak, uygun aralıklarla, doz günde bir defa 10 mg'a ve nihayet günde bir defa 20 mg'a yükseltilebilir.

Genellikle günde bir kez dozlama etkindir. Bazı hastalar günde iki kez dozlama rejimine daha iyi cevap verebilirler. Kontrollü klinik çalışmalar, daha ağır kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA IV sınıf), genellikle hafif veya orta derecede kalp yetmezliği olan hastalardan (NYHA II ve III. sınıflar) daha düşük CİBACEN dozlarının gerekli olduğunu göstermiştir.

Kreatinin klerensi < 30 mL/dk olan kalp yetmezliği hastalarında günlük doz 10 mg'a artırılabilir, fakat verilen başlangıç düşük doz (günde bir kez 2,5 mg) en uygunu sağlayabilir.

Kalp yetmezliği olan hipertansif hastalar:

Kalp yetmezliği olan hipertansif hastalarda düşük bir başlangıç dozu (yani 5 mg) önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hipertansiyon hastalarında, kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk olan hastalar için de mutlak doz tavsiye edilir. Kreatinin klerensi < 30 mL/dk olan hastalarda başlangıç dozu günde 5 mg'dır. Gerekğinde bu doz günde 10 mg'a kadar çıkartılabilir. Kan basıncını daha fazla düşürmek için tiyazid olmayan bir diüretik veya bir diğer antihipertansif ilaç ilave edilmelidir.

Kreatinin klerensi < 30 mL/dk olan konjestif kalp yetmezliği hastaları için günlük doz 10 mg'a yükseltilebilir, fakat başlangıçta düşük doz kullanılması uygun olabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu, benazeprilat farmakokinetiğini değiştirmemektedir. Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

CİBACEN'in çocuklarda güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Hipertansiyondaki başlangıç dozu genellikle günde tek doz olarak 5 mg olup; 10 mg'a kadar artırılabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Benazeprile veya CİBACEN'in içerdiği herhangi bir yardımcı maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Başka bir anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüne veya diğer sülfonamid türevlerine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlar.
- Daha önce ADE inhibitörü ile tedavi sonucu anjiyoödem hikayesi olanlar.
- Gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).
- CİBACEN'in sakubitril/valsartan tedavisi ile birlikte kullanımı. Sakubitril/valsartan tedavisinin son dozunu aldıktan sonra en az 36 saat geçmeden CİBACEN uygulamasına başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Aynı şekilde CİBACEN tedavisinin son dozunu aldıktan sonraki 36 saat içerisinde sakubitril/valsartan tedavisine başlanmamalıdır.
- CİBACEN ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

Anafilaktoid ve ilişkili reaksiyonlar

Muhtemelen ADE inhibitörlerinin endojen eikosanoidlerin ve polipeptidlerin (bradikininler de dahil) metabolizmasını etkilemelerinden dolayı ADE inhibitörlerini (benazepril dahil) alan hastalarda, bazıları ciddi olan, çeşitli advers reaksiyonlar görülebilir.

Anjiyoödem

Benazepril dahil, ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda yüz, dudaklar, dil, glotis ve larinkste anjiyoödem bildirilmiştir. Bazı vakalarda semptomlar tedavi başlangıcından 2 yıl sonrasına kadar gözlenmiştir. Anjiyoödem durumunda CİBACEN kullanımı derhal durdurularak belirti ve semptomlarda tamamen ve sürekli bir düzelme oluncaya kadar hastaya uygun tedavi yapılmalı ve hasta takip edilmelidir. Şişme sadece yüz ve dudaklarda olduğunda, genellikle kendiliğinden veya antihistaminik tedavisi ile geçmektedir ancak, larinks ödemi ile

birlikte anjiyoödem öldürücü olabilir. Dil, glotis veya larinksin de ödeme katılması halinde uygun tedavi yani subkütan adrenalin 1:1000 çözeltisi (1:1000 lik çözeltiden 0.3-0.5 mL) derhal uygulanmalı ve/veya hava yolunun açık kalmasını sağlayacak önlemler alınmalıdır.

ADE inhibitörü tedavisiyle ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü olan hastalar bir ADE inhibitörü alırken artmış anjiyoödem riski altında olabilirler (bkz. Bölüm 4.3). Başka aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

ADE inhibitörleri ile tedavide anjiyoödem görülme sıklığının Afrika kökenli siyah ırktan olan hastalarda siyah ırktan olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile birlikte kullanımı, anjiyoödem riskindeki artış nedeniyle kontrendikedir. CİBACEN tedavisinin son dozunu aldıktan sonra en az 36 saat geçmeden sakubitril/valsartan ile tedaviye başlanmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisinin son dozunu aldıktan sonra en az 36 saat geçmeden CİBACEN ile tedaviye başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Rasekadotril, rapamisinin mekanistik hedefi (mTOR) inhibitörleri (örneğin; sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte ADE inhibitörlerinin kullanılması, anjiyoödem riskinin artmasına neden olabilmektedir (örneğin; solunum yetmezliği ile birlikte veya olmadan solunum yollarının veya dilin şişmesi) (bkz. Bölüm 4.5).

Halihazırda bir ADE inhibitörü almakta olan hastaya rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örneğin; sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin başlanırken dikkatli olunmalıdır.

Duyarsızlaştırma sırasında anafilaktoid reaksiyonlar

ADE inhibitörü alırken Hymenoptera zehiri ile duyarsızlaştırma tedavisi uygulanan iki hastada hayatı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar görülmüştür. Aynı hastalarda ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde bu reaksiyonlar önlenmiş, fakat yanlışlıkla yeniden kullanıldıklarında tekrar ortaya çıkmıştır.

Membrana temas sırasında anafilaktoid reaksiyonlar

ADE inhibitörleri alırken yüksek akış membranları ile diyaliz uygulanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaktoid reaksiyonlar dekstran sülfat absorpsiyonu ile düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi uygulanan hastalarda da bildirilmiştir.

Semptomatik hipotansiyon

Diğer ADE inhibitörleriyle olduğu gibi CİBACEN ile de nadiren, özellikle uzun süreli diüretik tedavisi, tuz kısıtlayıcı diyet, diyaliz, diyare veya kusma sonucunda tipik olarak hacim veya tuz eksikliği olan hastalarda, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. CİBACEN ile tedaviye başlamadan önce hacim ve/veya tuz eksikliği düzeltilmelidir. CİBACEN ile tedavi sırasında hipotansiyon gelişecek olursa hasta yatar vaziyete getirilmeli ve gerekirse intravenöz serum fizyolojik uygulanmalıdır. Kan basıncı ve hacmi normale döndükten sonra CİBACEN ile tedaviye devam edilebilir.

Şiddetli konjestif kalp yetmezliği hastalarında ADE inhibitörü ile tedavi aşırı hipotansiyona neden olabilir ki bu oligüri ve/veya ilerleyen azotemi ve (nadiren) akut renal yetmezlik ile

ilişkili olabilir. Böyle hastalarda tedavi yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalı ve hastalar tedavinin ilk iki haftasında ve CİBACEN dozu artırıldığında yakından izlenmelidir.

Agranülositoz, nütropeni

Bir ADE inhibitörü olan kaptoprilin agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna neden olduğu gösterilmiştir; böyle etkiler sistemik eritematöz lupus veya skleroderma gibi bir kollajen vasküler hastalığı da olan böbrek yetmezliği bulunan hastalarda daha sık olarak bildirilmiştir. Benazeprilin benzer sıklıkta agranülositoza neden olup olmadığını gösteren yeterli bilgi bulunmamaktadır. Kollajen vasküler hastalığı olan hastalarda, özellikle renal fonksiyon yetmezliğinin eşlik etmesi durumunda lökosit sayısının izlenmesi düşünülmelidir.

Hepatit ve karaciğer yetmezliği

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda çoğu kolestatik hepatit olmak üzere, bazıları öldürücü, akut karaciğer yetmezliği nadiren bildirilmiştir. Mekanizma bilinmemektedir. ADE inhibitörleri alırken hepatit gelişen veya karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olan hastalar ADE inhibitörlerini kesmeli ve yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdırlar.

Gebelik

Gebelik süresince ADE inhibitörleri ile tedavi başlatılmamalıdır. ADE inhibitör tedavisinin sürdürülmesi zorunlu olduğu düşünülmekle, gebelik planlayan hastalar için ADE inhibitörleri yerine gebelikte kullanımı güvenli olduğu belirlenmiş alternatif antihipertansif tedaviler kullanılmalıdır. Gebelik tanısı konulduğunda ADE inhibitörleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygun görülürse alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Fötal/neonatal morbidite ve moratlite

ADE inhibitörleri, gebe kadınlara verildiğinde fötal ve neonatal morbidite ve ölüme sebep olabilir. Dünya literatüründe çok sayıda vaka bildirilmiştir. Gebelik fark edildiğinde ADE inhibitörleri olabildiğince çabuk kesilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Önlemler:

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Duyarlı hastalarda böbrek fonksiyon değişiklikleri görülebilir. Böbrek fonksiyonu renin-anjiotensin-aldosteron sistemine bağımlı olan şiddetli konjestif kalp yetmezliği hastalarında benazepril dahil ADE inhibitörleri ile tedavi, oligüri ve/veya ilerleyici azotemi ve nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkili olabilir. Bir veya her iki böbrek arterinde stenozu olan hipertansif hastalar ile yapılan küçük bir çalışmada, CİBACEN ile tedavi kan üre azotunda (BUN) ve serum kreatinin düzeyinde artışlarla ilişkili bulunmuş; bu artışlar CİBACEN veya diüretik tedavisinin veya her ikisinin birden kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur. Bu gibi hastalar ADE inhibitörleri ile tedavi edilirlse, tedavinin ilk haftalarında böbrek fonksiyonunun izlenmesi gerekir.

Benazepril kullanan ve daha önce belirgin herhangi bir renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle CİBACEN bir diüretik ile verildiğinde, kan üre azotu (BUN) ve serum kreatinin düzeylerinde genellikle küçük ölçekte ve geçici yükselmeler görülmüştür. Önceden mevcut böbrek yetmezliği olan hastalarda bu durumun ortaya çıkması daha olasıdır. Bu tür hastalarda CİBACEN dozunun azaltılması ve/veya diüretiğin kesilmesi gerekebilir. Hipertansif hastaların değerlendirilmesi sırasında böbrek fonksiyonu da her zaman değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Öksürük

ADE inhibitörleri ile tedavide, muhtemelen endojen bradikinin parçalanmasının inhibisyonuna bağlı olarak, kuru, inatçı öksürük bildirilmiştir. Bu öksürük genellikle tedavinin kesilmesiyle geçer. Öksürüğün ayırt edici teşhisinde, ADE inhibitörünün neden olduğu öksürük dikkate alınmalıdır.

Cerrahi/Anestezi

Benazeprilin farmakolojik etkisi anestezi veya şok esnasında hipotansiyon indüksiyonuna normal vücut yanıtını önleyebilir. Hastanın bir ADE inhibitörü aldığı cerrahi girişim öncesi anesteziste bildirilmelidir. Hipotansiyona neden olan ilaçlarla anestezi esnasında ADE inhibitörleri, dengeleyici renin salınmasına sekonder olarak anjiotensin II'nin oluşumunu durdurabilirler. Bu mekanizmaya bağlı hipotansiyon iyileştirilmelidir: sıvı hacmi replasmanı gibi.

Hiperkalemi

ADE inhibitörleriyle tedavi esnasında nadiren serum potasyum düzeyleri yükselebilir. Klinik çalışmalarda, hipertansiyonlu hastalarda hiperkalemi nedeniyle CİBACEN kullanımına son verildiği bildirilmemiştir. Hiperkalemi oluşması için risk faktörleri böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve aynı zamanda hipokalemi için ilaç kullanılmasıdır. CİBACEN dahil bir ADE inhibitörü kullanan hastalara, kesinlikle gerekli olmadığı takdirde potasyum tuzları veya potasyum kaybını önleyen bir diüretik verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.5). İlerleyici kronik böbrek hastalığı olan hastaları içeren bir çalışmada bazı hastalarda hiperkalemi nedeniyle tedavi kesilmiştir. İlerleyici kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum potasyumu izlenmelidir.

Aldosteron salınımını inhibe ettikleri için ADE inhibitörleri hiperkalemiye neden olabilmektedir. Etki, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda genellikle anlamlı değildir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve/veya potasyum takviyesi (tuz ikameleri dahil), potasyum tutucu diüretikler, trimetoprim veya trimetoprim/sulfametoksazol olarak da bilinen ko-trimoksazol ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri alan hastalarda hiperkalemi meydana gelebilmektedir. Potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokerleri, ADE inhibitörleri alan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve serum potasyum ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Aortik veya mitral stenoz

Aortik veya mitral stenozu olan hastalarda diğer tüm vazodilatörlerle tedavide olduğu gibi CİBACEN ile tedavide de çok dikkatli olmalıdır.

Galaktoz intoleransı

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İçerdiği hidrojenize kastor yağı mide bulantısına ve ishale sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diüretik kullanan hastalarda veya sıvı kaybı olmuş hastalarda, bir ADE inhibitörü ile tedaviye başlandıktan sonra, kan basıncında aşırı bir düşme nadiren görülebilir. Böyle hastalarda CİBACEN ile tedaviye başlamadan en az 3 gün önce diüretik tedavisini kesmek suretiyle, bu hipotansif etki ihtimali en aza indirilebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Serum potasyumu genellikle normal sınırlar içerisinde kalmasına rağmen, CİBACEN ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi oluşabilmektedir. Potasyum tutucu diüretikler (örneğin; spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri serum potasyumunda önemli artışlara neden olabilmektedir. Ayrıca, trimetoprim, amiloride benzer şekilde bir potasyum tutucu diüretik şeklinde davrandığı için trimetoprim ve kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol gibi) gibi serum potasyumunu artıran başka maddelerle birlikte CİBACEN uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, CİBACEN'in yukarıda belirtilen ilaçlar ile kombinasyonu tavsiye edilmemektedir. Eş zamanlı kullanım endike ise, dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve serum potasyumu sık sık izlenmelidir.

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile birlikte kullanılması, anjiyoödem riskini arttırdığından kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). CİBACEN tedavisinin son dozu alındıktan sonra en az 36 saat geçmeden sakubitril/valsartan uygulamasına başlanmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisinin son dozundan itibaren 36 saat geçmeden CİBACEN tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örneğin; sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte ADE inhibitörlerinin kullanılması, anjiyoödem riskini arttırabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Lityum ile tedavi sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda serum lityum düzeylerinin yükseldiği ve lityum toksisitesine ait semptomların görüldüğü bildirilmiştir. CİBACEN ile lityum birlikte dikkatle verilmelidir, serum lityum düzeylerinin sık sık izlenmesi tavsiye edilir. Bir diüretik de kullanılırsa lityumun toksisite riski artabilir.

İndometazin: İndometazinin CİBACEN'in antihipertansif etkisiyle etkileşmediğinin gösterilmesine rağmen indometazin ile birlikte uygulandıklarında ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisinin azalabileceği gösterilmiştir.

Nadir vakalarda, insülin veya oral antidiyabetiklerle birlikte bir ADE inhibitörü (CİBACEN dahil) alan diyabetik hastalarda hipoglisemi gelişebilir. Dolayısıyla böyle hastalar olası hipoglisemi gelişimi yönünden uyarılmalıdır ve gerekli şekilde izlenmelidir. İnsülin ve oral antidiyabetik ajanların dozunun ayarlanması gerekebilir.

Enjektabl altın tedavisi (sodyum aurotiyomalat) ile birlikte ADE inhibitörü tedavisi gören hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (belirtiler: yüz kızarması, bulantı, kusma ve hipotansiyon) bildirilmiştir.

ADE inhibitörleri ve NSAİİ'lerin eşzamanlı uygulamalarının renal yetmezliği artırma riski vardır. Akut renal yetmezliği ve serum potasyumu arttırabilir (Özellikle daha önceden renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda). Özellikle yaşlı hastalarda ve sıvı kaybı olan hastalarda kombinasyon dikkatli kullanılmalı, eş zamanlı tedaviye başlarken ve sonrasında da periyodik olarak hastaların yeterince sıvı alması sağlanmalı ve renal fonksiyonlar monitorize edilmelidir. Bazı hastalarda ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi, asetilsalisilik asit de dahil NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanıldıklarında azalabilir. Kontrollü bir klinik çalışmada, indometazin, benazeprilin antihipertansif etkisini değiştirmemiştir.

Siklosporin ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı sırasında hiperkalemi oluşabilmektedir. Serum potasyumun izlenmesi önerilmektedir.

Heparin ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı sırasında hiperkalemi oluşabilmektedir. Serum potasyumun izlenmesi önerilmektedir.

Benazeprilin farmakokinetiği hidroklorotiazid, furosemide, klortalidone, digoksin, propranolol, atenolol, nifedipin, amlodipin, naproksen, asetilsalisilik asit ve simeditine ilaçlarından etkilenmez. Yukarıda sayılan ilaçların farmakokinetikleri Digoksin hariç olmak üzere (olası yüksek plazma düzeyleri meydana gelmesi), benazepril kullanıldığında etkilenmezler (simetidin kinetiği çalışılmamıştır).

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla dual blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Anjiyotensin II reseptör blokerleri veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dk/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ADE inhibitör tedavisinin sürdürülmesi zorunlu olduğu düşünülmedikçe, ADE inhibitörleri yerine gebelikte kullanımı güvenli olduğu belirlenmiş alternatif antihipertansif tedaviler kullanılmalıdır. ADE inhibitörleri (CİBACEN dahil) ile tedavi gebelik döneminde uygulanırsa, ciddi doğum kusurlarına yol açabilir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadır.

Gebelik dönemi

CİBACEN, gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Benazeprilin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Gebelik fark edildiğinde ADE inhibitörleri (CİBACEN dahil) olabildiğince çabuk kesilmelidir ve düzenli olarak fetal gelişim takip edilmelidir.

Gebeliğin birinci trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalınmasını takiben teratojenisite riski açısından epidemiyolojik kanıtlar kesinleşmiş değildir; ancak risk artışı dışlanamaz.

Gebelik tanısı konduğunda ADE inhibitörleriyle tedavi derhal durdurulmalı ve uygun olduğunda alternatif tedavi başlatılmalıdır. İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitör tedavisine maruz kalınması insanlarda fötotoksisiteyi (azalmış renal fonksiyon, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin birinci trimesterinden sonra ADE inhibitörüne maruz kalınması durumunda, fetüsün böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrason ile kontrolü önerilir. Annesi ADE inhibitörü alan bebekler hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebe kadınlara verildiğinde ADE inhibitörlerinin fetal ve neonatal morbidite ve ölüme sebep olduğu bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

Sınırlı farmakokinetik veriler anne sütünde çok düşük konsantrasyonlar göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2). Bu konsantrasyonların klinik olarak bir etki yaratması beklenmese de, yeterli klinik deneyim olmaması ve kardiyovasküler ve renal etkilerin hipotetik riski nedeniyle prematüre bebeği olan ve doğum sonrasındaki ilk birkaç haftada emziren annelerin benazepril kullanması tavsiye edilmez.

Daha büyük bebeği olan emziren annelerde, tedavi gerekli ise ve bebeğin advers etkiler açısından takip edilmesi koşuluyla, CİBACEN kullanımı düşünülebilir.

Benazeprilin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Anne sütü alan çocuklar açısından bir risk olduğu gözardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CİBACEN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CİBACEN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

3 gün boyunca günlük 20 mg oral doz benazepril verilen 9 kadında, dozun alınmasından 1 saat sonra sütteki benazepril zirve seviyeleri 0,9 µg/L, ve 1,5 saat sonraki aktif metabolit benazeprilat zirve seviyeleri 2 µg/L olarak tespit edilmiştir. Emzirilen bebeğin, annenin ağırlığına göre uyarlanmış benazepril dozunun %0,14'ünden daha az bir günlük doz aldığı tahmin edilmektedir.

Üreme yeteneği/fertilite

Sıçan, tavşan ve farelerde yapılan üreme toksikolojisi araştırmaları herhangi bir teratojenik özellik göstermemiştir.

Erkek sıçanlarda da, dişi sıçanlarda da fertilite etkilenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansiflerle tedavide olduğu gibi CİBACEN ile tedavi sırasında da hastalara araç veya makine kullanırken tedbirli olmaları öğütlenmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar sistem ve organ sınıflarına göre aşağıda listelenmiştir.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Trombositopeni, hemolitik anemi

Bilinmiyor: Agranülositoz, nötropeni (Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemler: Agranülositoz, nötropeni bölümüne bakınız)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjioödem, dudak ödemi: yüzde ödem, ekstremiteler, dudaklar, dil, glotis ve/veya larinks ödemi.

Bilinmiyor: Anaflaktoid reaksiyonlar (Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemler: Anaflaktoid ve ilgili reaksiyonlar bölümüne bakınız)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Uykusuzluk, sinirlilik ve parestezi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Uyku hali

Çok seyrek: Tat alma bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntılar, ortostatik semptomlar, yüz kızarması (flushing)

Seyrek: Ortostatik hipotansiyon, göğüs ağrısı, anjina pectoris, aritmi

Çok seyrek: Miyokard infarktüsü

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, üst solunum sistem enfeksiyonu semptomları.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Gastrointestinal bozukluk

Seyrek: Diyare, kabızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı,

Çok seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: İnce bağırsakta anjiyoödem

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit (daha çok kolestatik), kolestatik sarılık (Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemler: Karaciğer Yetmezliği bölümüne bakınız)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü, ciltte kızarma, kaşıntı, ışığa duyarlılık.

Seyrek: Pemfigus.

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji (eklem ağrısı), artrit, miyalji (kas ağrısı)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın: Sık idrara çıkma

Seyrek: Kan üre azotunda (BUN) artış, serum kreatininde artış

Çok seyrek: Böbrek fonksiyonlarında bozulma (Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve

Önlemler: Böbrek fonksiyon bozukluğu bölümüne bakınız)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yorgun olma hali

Pazarlama sonrası rapor edilen ve sıklığı bilinmeyen advers olaylar: İnce bağırsakta anjiyoödem, anafloktoid reaksiyonlar, hiperkalemi, agranülositoz, nötropeni (Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemler bölümüne bakınız)

Araştırmalar

Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi kan üre azotunda (BUN) ve serum kreatinininde hafif artma tek başına CİBACEN ile tedavi edilen esansiyel hipertansiyonlu hastaların %1'inden azında gözlenir ve tedavinin kesilmesiyle düzelir. Diüretik alan veya böbrek arter stenozu olan hastalarda görülme olasılığı daha yüksektir (Bölüm 4.4. Özel Uyarılar ve Önlemler bölümüne bakınız)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve bulgular:

CİBACEN'in aşırı dozda alınmasıyla ilgili hiçbir spesifik bilgi bulunmamaktadır. Aşırı dozun başlıca belirtisi elektrolit bozukluğu ve böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilecek belirgin hipotansiyondur.

Önerilen tedavi:

Benazepril için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. İlaç yeni alınmışsa gastrik lavaj uygulanmalıdır. İlacın emilimini azaltmak için aktif kömür verilebilir. Benazeprilin aktif metaboliti olan benazeprilatın diyalizle yalnızca az miktarda uzaklaştırılabilmesine rağmen, böbrek fonksiyonu ileri derecede bozuk olan

hastalardaki aşırı dozun tedavisinde normal eliminasyonu desteklemek amacıyla diyaliz düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4). Belirgin hipotansiyon karşısında gerekli tedavi uygulanır. Hastanın bacakları yukarı kaldırılmalı ve sıvı ve elektrolit kaybı telafi edilmelidir. Belirgin hipotansiyon durumunda i.v. olarak normal serum fizyolojik solüsyonu verilir. Hastanın durumu normale dönene kadar böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri

ATC Kodu: C09AA07

Bir ön-ilaç olan benazepril, vücutta hidroliz ile aktif madde benazeprilata dönüşür. Benazeprilat anjiyotensin-dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe ederek anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü bloke eder. Böylece anjiyotensin II'nin aracılık ettiği, vazokonstriksiyon, sodyum ve suyun renal tübüllerden geri emilimini hızlandıran aldosteronun salıverilmesi gibi etkileri azaltır ve kalp debisini yükseltir. Benazepril vazodilatasyona cevap olarak görülen refleksin meydana getirdiği kalp atım hızındaki artışı da azaltır.

Hipertansiyon

Diğer ADE inhibitörleri gibi benazepril de vazodilatör bradikininin kininaz enzimi tarafından parçalanmasını inhibe eder. Bu inhibisyonun antihipertansif etkisine katkısı olabilir.

Benazepril hipertansiyonun bütün derecelerinde ayakta, oturur ve yatar pozisyonda kan basıncını düşürür. Çoğu hastada antihipertansif etki, tek oral doz alındıktan sonra 1 saat içinde başlar ve kan basıncında maksimum azalma 2-4 saat sonra görülür. Antihipertansif etki ilaç uygulandıktan sonra en az 24 saat sürer. Tekrarlanan uygulamalar sırasında her bir dozla kan basıncında elde edilen maksimum düşüş genellikle 1 hafta sonra sağlanır ve uzun süreli tedavi boyunca devam eder. Antihipertansif etkinliği ırk, yaş veya temel plazma renin aktivitesiyle ilişkili değildir. Etki bakımından yüksek veya düşük sodyumlu diyet alan hastalar arasında dikkate değer bir fark gözlenmemiştir.

Benazeprilin aniden kesilmesi kan basıncında ani bir yükselmeye neden olmaz. Sağlıklı gönüllüler ile yapılan bir çalışmada, tek doz benazeprilin renal kan akımını artırdığı, fakat glomerüler filtrasyon hızını etkilemediği görülmüştür.

Benazepril ve tiyazid diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkileri sinerjiktir. CİBACEN'in beta-blokerler ve kalsiyum antagonistleri de dahil diğer antihipertansifler ile birlikte verilmesi sonucunda kan basıncında genellikle daha fazla azalma görülmüştür.

Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)

Önceden digitalis ve bir diüretik ile tedavi edilmiş konjestif kalp yetmezliği hastalarına benazepril verildiğinde kalp debisi ve egzersiz toleransının arttığı, pulmoner arter basıncının, sistemik damar direncinin ve kan basıncının azaldığı görülmüştür. Bu hastalar benazepril ile tedavi edildiklerinde kalp atım hızı biraz azalmıştır. KKY hastalarının benazepril ile tedavisi ayrıca yorgunluğu, ralleri ve ödemi azaltmış ve NYHA sınıfında düzelme sağlamıştır.

Klinik çalışmalar, günde tek doz ile hemodinamik değişkenlerdeki düzelmenin 24 saatten fazla sürdüğünü göstermiştir.

İlerleyici Kronik Böbrek Yetmezliği

Çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma CİBACEN'in artmış serum kreatinin riskini veya diyazli ihtiyacını azalttığını göstermiştir. Bu yararlı etkilere kan basıncında azalma ve proteinüride belirgin bir azalma eşlik etmiştir. Polikistik böbrek hastalığı bulunan hastalar benazepril ile tedavi edildiklerinde böbrek fonksiyonu kaybında bir yavaşlama yaşamamışlardır. Bununla birlikte, yine de bu tür hastalarda hipertansiyonu tedavi etmek için benazepril kullanılabilir.

Yaşları 7 ila 16 arasında olan, ya sistolik ya da diastolik kan basınçları 95.persantilin üzerinde olan 107 pediyatrik hastaya ait bir çalışmada, hastalara 0,1 veya 0,2 mg/kg benazepril hidroklorür daha sonra günde bir kez maksimum 40 mg dozla 0,3 ila 0,6 mg/kg'a kadar titre edilmiştir. Doz artırma fazı boyunca 8 gün düşük doz, 7 gün orta doz ve 14 gün süreyle yüksek doz benazepril hidroklorür almıştır. Buradan sonra SSBP, tüm hastalarda ve her iki ağırlık grubundaki hastalarda başlangıca göre 10,8 mmHg azaldı.ayrıca SDBP de tüm hastalarda anlamlı şekilde 9,3 mmHg azaldı.

Dört haftalık tedaviden sonra kan basıncının tedaviyle azaldığı 85 hasta plasebo veya benazepril almak üzere randomize edildi ve ek bir 2 hafta daha takip edildi. İki haftanın sonunda plaseboya ayrılan çocuklarda kan basıncı (hem sistolik hem diastolik) benazepril alan çocuklara göre 4 ila 6 mmHg arttı. SSBP'deki ortalama artış orta doza (1.0 mmhg) kıyasla plasebo grubunda (7,9 mmHg) anlamlı şekilde daha fazlaydı, fakat düşük doz (3,9 mmHg) ya da yüksek doz (2,2 mmHg) grubuna göre anlamlı değildi. Dolayısıyla üç doz için doza bağlı yanıt gözlenmemiştir.

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını araştırmıştır.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör

blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanmış bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda, plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral benazepril HCl dozunun en az % 37'si emilir. Daha sonra ön ilaç benazepril HCl hızla, farmakolojik etkili metabolit olan benazeprilatla dönüştürülür. İlacın aç karnına alınmasından sonra plazmadaki benazepril ve benazeprilat konsantrasyonları, sırasıyla 30 ve 60-90 dakika sonra doruk değerlere ulaşır.

Benazepril hidroklorürün oral verilişinden sonra benazeprilatın mutlak biyoyararlanımı, %28 olarak bulunmuştur. Tabletlerin yemekten sonra alınması emilimi geciktirir, fakat emilen ve benazeprilatla dönüştürülen miktarı etkilemez. Böylece benazepril HCl besinlerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

Benazepril ve benazeprilat terapötik doz aralığında kullanıldıkları zamanki sistemik yararlanımı, dozla yaklaşık orantılıdır. Çoğul dozlar, benazepril HCl farmakokinetiğinde değişiklik yapmaz. Kararlı durum düzeylerine 2-3 günde erişilir.

Dağılım:

Benazepril ve benazeprilatın % 95 kadarı, başlıca albümin olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Benazeprilatın kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 9 litredir.

Biyotransformasyon:

Benazepril, yaygın şekilde metabolize edilir ve başlıca metaboliti benazeprilattır ve doruk plazma düzeylerine 1,5 saatte ulaşır. Bu dönüşümün, esas olarak karaciğerde olmak üzere, enzimatik hidroliz yoluyla olduğu düşünülmektedir. Ayrıca benazepril ve benazeprilatın açıl glukuronid konjugatları olmak üzere iki metaboliti daha vardır.

Eliminasyon:

Benazepril, başlıca biyotransformasyon yoluyla olmak üzere dozdan 4 saat sonra plazmadan tamamen uzaklaştırılır. Benazeprilatın bifazik bir eliminasyonu vardır ve başlangıçtaki yarılanma ömrü yaklaşık 3, terminal yarılanma ömrü yaklaşık 22 saat kadardır. Terminal eliminasyon fazı (24. saatten sonrası) benazeprilatın anjiotensin-dönüştürücü enzime güçlü bir şekilde bağlanmış olduğu izlenimini vermektedir. Benazeprilat vücuttan böbrekler ve safra yoluyla uzaklaştırılır; böbrek fonksiyonu normal olanlarda birinci yol daha baskındır. Benazepril HCl oral dozunun %1 den azı benazepril ve % 20 kadarı da benazeprilat olarak idrarla atılır.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Doz yanıt ilişkisi doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar:

Benazeprilin emilimi ve benazeprilata dönüşümü etkilenmez. Eliminasyon biraz daha yavaş olduğundan, benazeprilatın kararlı durum plazma düzeyleri, sağlıklı kimselere veya hipertansif hastalara kıyasla daha yüksek olma eğilimindedir.

Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom ve karaciğer fonksiyon bozukluğu

Hafif-orta şiddetteki böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 30-80 mL/dk) veya nefrotik sendrom, benazepril ve benazeprilat farmakokinetiğini büyük ölçüde etkilemez.

Siroza bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda benazeprilatın kinetiği ve biyoyararlanımı etkilenmez ve böyle hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Şiddetli böbrek yetmezliği ve son evre böbrek hastalığı

Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk) benazeprilatın kinetiği önemli derecede etkilenir; daha yavaş eliminasyon, daha hızlı birikme nedeniyle dozun azaltılması gerekir. Benazepril ve benazeprilat son evre böbrek hastalarında bile plazmadan uzaklaştırılırlar; kinetiği şiddetli renal yetmezliği olan hastalardakine benzer. Böylece böbrekler dışında (yani safraya ait veya metabolik) klerens, yetersiz renal klerensi bir dereceye kadar telafi eder.

Hemodiyaliz

Benazepril hidroklorürün verilmesinden en az iki saat sonra başlayan düzenli hemodiyaliz benazepril ve benazeprilatın plazma konsantrasyonlarını önemli derecede etkilemez. Benazeprilatın ancak küçük bir kısmı diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

Pediyatrik hastalar

Benazepril hidroklorürün çoklu günlük dozlarda (0,1 ila 0,5 mg/kg) verildiği 7-16 yaş aralığındaki hipertansif pediyatrik hastalarda (N=45), 7-12 yaş için benazeprilat klerensi, 10 mg tek doz alan sağlıklı erişkinlerin iki katından fazla şekilde 0,35 L/sa/kg idi. Adolesanlarda (13-16 yaş), sağlıklı erişkinlerinkinden %27 daha yüksek olarak 0,17 L/sa/kg idi. Pediyatrik hastalarda benazeprilatın terminal eliminasyon yarı ömrü erişkinlerde gözlenenin üçte birine eşdeğerde, yaklaşık 5 saatti.

Laktasyon

Üç gün süreyle (postpartum süre belirtilmemiş) günlük 20 mg benazepril oral dozu verilen dokuz kadında, dozdan sonraki 1 saatte benazepril için 0,9 mg/L ve dozdan 1,5 saatteki aktif metaboliti benazeprilat için 2 mg/L'lik doruk süt düzeyleri saptanmıştır. Emzirilen bebeğin maternal vücut ağırlığına göre ayarlanan benazeprilin %0,14'ünden daha az günlük doz alacağı tahmin edilmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Erkek ve dişi sıçanlarda günde 500 mg/kg'a kadar çıkabilen dozlarda benazepril kullanıldığında üreme performansı üzerine hiç bir advers etki görülmemiştir.

10 mg/kg'a kadar olan dozlarda, tavşanda teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Sıçanlarda, peri-ve post-natal periyod esnasında dişilerde ve yavru da tedavi ile ilgili etkiler kaydedilmemiştir. Benazepril ile günde, 150 mg/kg'a kadar dozlarla tedavi edilen farelerde, 500 mg/kg'a kadar dozlarla tedavi edilen sıçanlarda ve 5 mg/kg'a kadar dozlarla tedavi edilen tavşanlarda hiç bir embriyotoksik, fetotoksik veya teratojenik etkileri görülmemiştir.

İn vivo ve in vitro test serilerinde hiçbir mutajenik potansiyel gözlenmemiştir.

Benazepril, sıçanlara veya farelere günde 150 mg/kg'a kadar dozlarda (insanlara önerilen günlük maksimum dozun 250 katı) verildiğinde tümör oluşturu bir etki görülmemiştir. Aynı dozlarda farelere 104 hafta süreyle uygulandığında hiçbir karsinogenisite bulgusu görülmemiştir.

Klinik olmayan hiçbir çalışma benazepril hidroklorürün olası juvenil toksisitesini araştırmak amacıyla yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Silikon dioksit

Mikrokristalin selüloz

Hidrojenize kastor yağı

Polivinil polipirrolidon

Prejelatinize mısır nişastası

Laktoz monohidrat (sığı r sütünden elde edilmiştir)

Mikronize polietilen glikol (PEG 8000)

Hidroksipropilmetilselüloz

Talk

Titanyum dioksit

Sarı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalı, nemden korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

CİBACEN 10 mg, alüminyum blister ambalajda 28 film kaplı tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

221/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.10.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: