

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİBADREX® 5/6,25 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 5 mg benazepril hidroklorür ve 6,25 mg hidroklorotiyazid içerir (5/6,25 mg).

Yardımcı maddeler:

Hidrojenize kastor yağı (6 mg)

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilmiştir) (169,75 mg)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Beyaz, oval, hafif bikonveks, çentikli, bölünebilir, bir yüzünde T ve X işaretli film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon tedavisi (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

İlk basamak tedavisi: Hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda önerilen başlangıç dozu, günde 1 defa 5/6,25 mg CİBADREX şeklindedir. Eğer kan basıncı bu dozla kontrol altına alınamazsa dozaj, 3-4 haftalık aralıklarla yavaş yavaş artırılarak günde 1 defa 20/25 mg'a kadar yükseltilebilir. Hipertansiyonun ağır ya da kontrol altına alınması zor olduğu hastalarda günde 2 defa 20/25 mg kullanılması düşünülmelidir. Kan basıncı yine de yeterince kontrol altına alınamıyorsa, ilave bir diğer antihipertansif ilaç kullanılabilir. Birlikte başka bir diüretik kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

İkinci basamak tedavisi: anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü veya hidroklorotiyazid ya da başka bir tiyazid diüretik monoterapisine cevap alınamayan hastalarda CİBADREX kullanılmaya başlanmasıyla kan basıncında önemli ölçüde ek bir azalma elde edilebilir. Günde bir kez 10 mg (veya 20 mg) benazepril alan hastalar günde bir kez 10/12,5 mg (veya 20/25 mg) CİBADREX'e geçebilirler.

Hidroklorotiyazid veya başka bir diüretik kullanmakta olmasına rağmen kan basıncı yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda CİBADREX'e geçilmesiyle kan basıncında ilave ve önemli derecede daha fazla azalma sağlanabilir. Bu gibi hastalarda diüretik tedavisine, CİBADREX kullanılımasından en az 3 gün önce son verilmiş olması gerekir. Günde 25 veya 50 mg hidroklorotiyazid kullanmakta olan hastalarda tedaviye günde 1 defa 10/12,5 mg CİBADREX ile başlanmalıdır; daha sonra bu dozaj, gereken şekilde ayarlanmalıdır.

Kan basıncı günde 25 mg hidroklorotiyazid ile yeterince kontrol altında olan, ancak bu tedavi nedeniyle önemli potasyum kaybı yaşayan hastalar günde 1 defa 5/6,25 mg CİBADREX kullanmaya başladıklarında aynı düzeyde bir kan basıncı kontrolü, elektrolit bozukluklarına yol açmaksızın sağlanabilir. Potasyum düzeylerinin yine de izlenmesi gerekir (bkz. Bölüm 4.4).

Replasman tedavisi: Benazepril ve hidroklorotiyazidin ayrı ayrı tabletler şeklinde alınarak yapılan serbest kombinasyon yerine CİBADREX ile tedaviye geçilebilir. Eğer benazepril ve hidroklorotiyazidin ayrı tabletler halinde ama beraber alınarak yapılan kombinasyonu ile kan basıncında yeterli düşme sağlanmış ise, hastada aynı dozda benazepril içeren CİBADREX ile tedaviye geçilebilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Kreatinin klerensi dakikada 30 mL'nin üzerinde olan (serum kreatinin düzeyi <3 mg/dL veya 265 mikromol/L) hastalarda, klinik cevaba göre ayarlanan CİBADREX dozunun kullanılması önerilir. Dozaj, orta şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klerensi 30-60 mL/dk) dikkatle belirlenmelidir (bkz. Bölüm 5.2). Diüretik tedavisine ihtiyaç gösteren, şiddetli böbrek yetmezliği vakalarında (kreatinin klerensi <30 mL/dk) benazeprilin, tiyazid grubu bir diüretikle değil de etkisini Henle kıvrımında gösteren bir diüretikle birlikte kullanılması önerilir. Bu nedenle CİBADREX, böbrek fonksiyonu ileri derecede bozuk olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer sirozu, benazeprilat ve hidroklorotiyazid farmakokinetiğinde değişiklik nedeni değildir (bkz. Bölüm 5.2). Sıvı ve elektrolit dengesindeki minör değişikliklerin karaciğer komasını hızlandırabilmesi nedeniyle CİBADREX, karaciğer fonksiyonu bozuk veya ilerleyici karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ancak şiddetli karaciğer yetmezliği vakalarında CİBADREX kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon: CİBADREX'in çocuklarda güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiştir.

Geriatrik popülasyon: Klinik çalışmalarda CİBADREX ile tedavi edilen yaşlı hastalar ile genç hastalar arasında etkililik veya güvenlilik açısından fark gözlenmemiştir. Dozaj, orta şiddetli böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda (kreatinin klerensi 30-60 mL/dk) dikkatle belirlenmelidir (bkz. Bölüm 5.2). Böbrek fonksiyonu normal olan yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Benazeprile ya da hidroklorotiyazide veya CİBADREX'in herhangi bir yardımcı maddesine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Başka bir ADE inhibitörüne veya diğer sülfonamid türevlerine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Daha önce ADE inhibitörü tedavisi ile veya ADE tedavisi olmaksızın anjioödem hikayesi olanlarda,
- Anüri, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dk) ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde,
- Tedaviye dirençli hipokalemi, hiponatremi ve semptomatik hiperürisemi durumlarında,

- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- CİBADREX'in sakubitril/valsartan tedavisi ile birlikte kullanımı. Sakubitril/valsartan tedavisinin son dozunu aldıktan sonra en az 36 saat geçmeden CİBADREX uygulamasına başlanmamalıdır. Ayrıca CİBADREX tedavisinin son dozunu aldıktan sonraki 36 saat içerisinde sakubitril/valsartan tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- CİBADREX ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1), kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

Anafilaktoid ve benzeri reaksiyonlar

Muhtemelen ADE inhibitörlerinin endojen bradikinin de dahil eikosanoidlerin ve polipeptidlerin metabolizmasını etkilemelerinden dolayı ADE inhibitörlerini (benazepril dahil) alan hastalar, bazıları ciddi olan, çok çeşitli advers reaksiyonlar yaşayabilirler.

Anjiyoödem

Benazepril dahil, ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda yüz, dudaklar, dil, glotis ve larinkste anjiyoödem bildirilmiştir. Böyle belirtiler görüldüğünde CİBADREX kullanımı derhal sonlandırılarak 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 geçer 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 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. CİBADREX 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 CİBADREX 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 Himenoptera zehiri (eşekarısı zehiri) ile duyarsızlaştırma tedavisi uygulanan iki hastada hayatı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar görülmüştür. Aynı hastalarda ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde bu reaksiyonlar önlenmiştir.

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 CİBADREX ile de nadiren, özellikle uzun süreli diüretik tedavisi, tuz kısıtlayıcı diyet, diyaliz, diyare veya kusma sonucu, hacim veya tuz eksikliği olan hastalarda, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. CİBADREX ile tedaviye başlamadan önce hacim ve/veya tuz eksikliği düzeltilmelidir.

CİBADREX, diğer antihipertansifleri kullanmakta olan hastalara dikkatle verilmelidir. CİBADREX'in tiyazid bileşeni, diğer antihipertansif ilaçların etkisini güçlendirebilir. Hipotansiyon gelişecek olursa hasta, sırtüstü yatar duruma getirilmeli ve gerekirse intravenöz yoldan serum fizyolojik uygulanmalıdır. Kan basıncı ve hacmi normale döndükten sonra, CİBADREX tedavisine devam edilebilir.

Şiddetli konjestif kalp yetmezliği hastalarında ADE inhibitörü ile tedavi oligüri ve/veya ilerleyen azotemi ve (nadiren) akut renal yetmezlik ile ilişkili olabilen aşırı hipotansiyona neden olabilir. Böyle hastalarda tedavi yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalı ve hastalar tedavinin ilk iki haftasında ve benazepril veya diüretik dozu artırıldığında yakından izlenmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

CİBADREX, böbrek bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazidler, bu gibi hastalarda azotemiye zemin hazırlayabilir ve tekrarlanan dozların etkisi, kümülatif olabilir. Renin-anjiotensin sistemi benazepril etkisiyle inhibe edilince, duyarlı kimselerde böbrek fonksiyon değişiklikleri görülebilir. Böbrek fonksiyonu renin-anjiotensin sistemine bağımlı olan şiddetli konjestif kalp yetmezliği vakalarında benazepril dahil ADE inhibitörü tedavisine oligüri ve/veya ilerleyici azotemi ve nadiren akut böbrek yetmezliği eşlik edebilir.

Bir veya her iki böbrek arterinde stenoz bulunan hipertansif hastalarda yapılan küçük bir çalışmada benazepril tedavisine azotemi ve serum kreatinin düzeyi artışı eşlik etmiştir; bu değişiklikler, benazepril veya diüretik tedavisinin ya da her ikisinin dozajının azaltılması veya bırakılması üzerine düzelmiştir. Bu gibi hastalar CİBADREX ile tedavi edilecek olursa, tedavinin ilk haftalarında böbrek fonksiyonunun izlenmesi gerekir.

Benazepril kullanan ve daha önce belirgin herhangi bir renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle benazeprilin bir diüretikle birlikte kullanılması durumunda kan üre azotunda ve serum kreatinin düzeylerinde genellikle küçük ölçekte ve geçici yükselmeler gelişmiştir. Bu tür hastalarda CİBADREX dozunun azaltılması gerekebilir. Hipertansif hastaların değerlendirilmesi sırasında böbrek fonksiyonu da her zaman için, mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Agranülositoz/nötropeni

Bir ADE inhibitörü olan kaptoprilin agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna neden olduğu gösterilmiştir; bu tür 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, mekanizması bilinmeyen, bazen ölümcül, çoğu kolestatik hepatit ve bazı akut karaciğer yetmezliği vakaları olmak üzere, hepatit vakaları nadiren bildirilmiştir. ADE inhibitörleri alırken hepatit gelişen veya karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olan hastalar ADE inhibitörlerini kesmeli ve yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdırlar.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Sıvı ve elektrolit dengesindeki minör değişikliklerin karaciğer komasını hızlandırabilmesi nedeniyle CİBADREX, karaciğer fonksiyonu bozuk veya ilerleyici karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Sistemik lupus eritematozus

Tiyazid grubu diüretiklerin sistemik lupus eritematozusu şiddetlendirebildiği veya aktive edebildiği bildirilmiştir.

Koroidal efüzyon, geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomu

Sülfonamid ve sülfonamid türevi ilaçlar görüş alanında bozukluk ile seyreden koroidal efüzyon, geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomu ile sonuçlanan idiyosinkratik reaksiyona sebep olabilir. Akut başlangıçlı semptomlar, görüş keskinliğinde azalma veya oküler ağrıyı içerir ve genellikle ilaca başladıktan sonraki birkaç saatten birkaç haftaya kadar meydana gelir. Tedavi edilmeyen akut açı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına sebep olabilir. Primer tedavi, ilaç alımını mümkün olan en hızlı şekilde kesmektir. İntraoküler basınç kontrol altına alınmazsa, acil tıbbi ve cerrahi tedaviler düşünülebilir. Akut açı kapanması glokomu için risk faktörleri, sülfonamid veya penisilin alerji öyküsünü içerebilir.

Önlemler:

Serum elektrolit değişiklikleri

Benazepril dahil ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında serum potasyum düzeylerinin, nadiren de olsa yükselebildiği gözlenmiştir. 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/sulfametoksazol olarak da bilinen trimetoprim veya ko-trimoksazol ve özellikle aldosteron antagonistleri ve 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). Tiyazid grubu diüretik tedavisine hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz eşlik etmiştir. Bu bozukluklar bazen ağız kuruluğu, susuzluk, dermansızlık, uyuşukluk, sersemleme, huzursuzluk, kas ağrıları veya krampları, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı semptomlarından birine veya birkaçına neden olabilir. Hipokalemi ayrıca kalbin digitalisin toksik etkisine karşı duyarlı duruma geçmesine veya bu konuda mevcut duyarlılığın şiddetlenmesine neden olabilir. Hipokalemi riski en çok karaciğer sirozu vakalarında, hızla diürez gelişen hastalarda, oral yoldan yeterli elektrolit alamayanlarda ve birlikte kortikosteroid ya da adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanmakta olanlarda söz konusudur. Herhangi bir elektrolit dengesi bozukluğunun farkedilebilmesi için serum elektrolitleri başlangıçta ve daha sonra da düzenli aralıklarla ölçülmelidir.

Tiyazid grubu diüretikler, vücuttan atılan kalsiyum miktarını azaltır. Bu diüretikleri uzun süre kullanan birkaç hastada hiperkalsemi ve hipofosfatemiyle birlikte patolojik paratiroid bezi değişiklikleri gözlenmiştir. Hiperkalsemi gelişirse, bunun nedenini ortaya çıkarmak

gerekir. Hiperparatiroidizmin genellikle rastlanan komplikasyonları olan böbrek taşı, kemik rezorpsiyonu ve peptik ülserasyon, bu hastalarda görülmemiştir.

Tiyazid grubu diüretikler idrara çıkan magnezyum miktarını artırarak hipomagnezemiye neden olabilir.

Diğer metabolik bozukluklar:

Diyabetik hastalarda tiyazid tedavisi glukoz toleransını düşürebilir. İnsülin veya oral hipoglisemik ajanların dozunun ayarlanması gerekebilir. Diabetes mellitus, tiyazid tedavisi sırasında belirgin hale gelebilir.

Kan glukoz seviyesinde büyük dalgalanmalardan kaçınmak gerektiğinden ve glisemi semptomları maskelenemediğinden, diabetes mellitus rahatsızlığı olan hastaların dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışlar tiyazid diüretik tedavisiyle ilişkilendirilmiştir; ancak 12,5 mg dozunda minimal veya herhangi bir etki bildirilmemiştir. Tiyazid tedavisi alan bazı hastalarda hiperürisemi veya gut atağı oluşabilir.

Öksürük

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

Cerrahi/anestezi

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.

Aortik veya mitral stenoz

ADE inhibitörleri dahil diğer tüm vazodilatörlerle olduğu gibi, aortik veya mitral stenozu olan hastalarda çok dikkatli olmalıdır.

Melanom dışı cilt kanseri

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Gebelik

ADE inhibitörleri gebelik esnasında başlatılmamalıdır. ADE inhibitörleriyle tedavi, hamilelik planlayan hastalarda gebelikte kullanımı güvenli olduğu belirlenmiş alternatif antihipertansif tedavilere değiştirilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda ADE inhibitörleriyle

tedavi derhal durdurulmalı ve uygun olduğunda alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

ADE-inhibitörlerinin, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskiren ile 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-inhibitörlerinin, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskiren ile 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.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Hidrojenize kastor yağı içermektedir. Mide bulantısı ve ishale sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Serum potasyumu genellikle normal sınırlar içerisinde kalmasına rağmen, CİBADREX 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/sülfametoksazol gibi) gibi serum potasyumunu artıran başka maddelerle birlikte CİBADREX uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, CİBADREX'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). CİBADREX tedavisinin son dozu alındıktan sonra en az 36 saat geçmeden sakubitril/valsartan uygulamasına başlanmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisinin son dozundan itibaren 36 saat geçmeden CİBADREX 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 tedavisi sırasında ADE inhibitörü (benazepril dahil) alan hastalarda serum lityum düzeylerinin yükseldiği ve lityum toksisitesine ait semptomların görüldüğü bildirilmiştir. Tiyazid grubu diüretikler renal lityum klerensini azalttığından, ADE inhibitörüyle tiyazid grubu bir diüretiğin birlikte kullanılması durumunda, örneğin CİBADREX tedavisi sırasında lityum toksisite riskinin artması mümkündür. CİBADREX ile lityum birlikte kullanılacaksa dikkat edilmesi ve serum lityum düzeylerinin sık sık izlenmesi tavsiye edilir.

Tiyazidler (hidroklorotiyazid dahil) kürar türevlerinin ve antihipertansif ilaçların (guanetidin, metildopa, beta-blokerler, vazodilatörler, kalsiyum antagonistleri, ADE inhibitörleri) etkisini artırır.

Kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin ve karbenoksolon diüretiklerin (hidroklorotiyazid dahil) hipokalemi etkisini artırabilirler (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Tiyazide bağlı olarak hipokalemi veya hipomagnezemi istenmeyen bir etki olarak ortaya çıkabilir ve bu etki digitalise bağlı kardiyak aritmilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)

Tiyazid diüretikler (hidroklorotiyazid dahil) glukoz toleransını değiştirebilirler. İnsülin ve oral antidiyabetik ajanların dozunun ayarlanması gerekebilir.

Nadir vakalarda, insülin veya oral antidiyabetiklerle birlikte bir ADE inhibitörü (benazepril dahil) alan diyabetik hastalarda hipoglisemi gelişebilir. Birlikte CİBADREX uygulandığında insülin veya oral antidiyabetiğin dozunun ayarlamak gerekebilir. Dolayısıyla böyle hastalar olası hipoglisemi gelişimi yönünden uyarılmalıdır ve gerekli şekilde izlenmelidir.

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

Nonsteroidal antiinflatuvar (NSAİ) ilaçlarla birlikte uygulandıklarında, tiyazidlerin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini azaltabilirler. Bazı hastalarda ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi, indometazin ile birlikte kullanıldıklarında azalabilir. Kontrollü bir klinik çalışmada, indometazin, benazeprilin antihipertansif etkisini değiştirmemiştir.

Anyon değiştirici reçinelerinin varlığı, hidroklorotiyazid emilimini azaltır. Tek doz kolestiramin veya kolestipol reçineleri hidroklorotiyazide bağlanarak bu diüretiğin gastrointestinal emilimini sırasıyla %85'e ve %43'e varan miktarlarda azaltmaktadır.

Birlikte tiyazid grubu diüretiklerin kullanılması, allopurinole karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını, amantadinin advers etkilerinin gelişme riskini, diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir, sitotoksik ilaçların (örneğin; siklofosamid, metotreksat) böbreklerle vücuttan atılmasını azaltabilir ve miyelosüpresif etkilerini artırabilir.

Antikolinerjikler (örneğin; atropin, biperiden), olasılıkla gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızını azaltmaları nedeniyle tiyazid grubu diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilir.

Tiyazid grubu diüretiklerin D vitaminiyle veya kalsiyum tuzlarıyla birlikte kullanılması, serum kalsiyumunun yükselmesini fazlalaştırabilir.

Birlikte siklosporin kullanılması, hiperürisemi ve gut-tipi komplikasyon riskini artırabilir.

Hidroklorotiyazidle metildopanin birlikte kullanıldığı vakalarda hemolitik anemi geliştiği de rapor edilmiştir.

Hidroklorotiyazid ile birlikte karbamazepin alan hastalarda hiponatremi gelişebilir. Dolayısıyla böyle hastalar hiponatremik reaksiyon olasılığı yönünden uyarılmalıdır ve gerekli şekilde izlenmelidir.

NSAİ ilaçlarla birlikte kullanım: ADE inhibitörlerinin (CİBADREX dahil) non-steroid anti-inflatuvar ilaçlarla (örneğin; selektif Cox 2 inhibitörleri, günde 325 mg'dan başlayan asetilsalisilik asit, ve seçici olmayan NSAİ ilaçlar) birlikte kullanıldığında, antihipertansif etkisi zayıflayabilir. ADE inhibitörlerinin (CİBADREX dahil) NSAİ ilaçlarla birlikte kullanımı, olası akut böbrek yetmezliği ve özellikle önceden mevcut böbrek yetmezliği olan hastaların serum potasyum düzeylerinde artış da dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesine yol açabilir. Kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastaların yeterince sıvı alması sağlanmalı ve eş zamanlı tedaviye başlanıldığında böbrek fonksiyonunun izlenmesi gerekir.

Klinik çalışma verileri, 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).

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda etkinlik ve güvenliliği saptanmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ADE inhibitör tedavisinin sürdürülmesi zorunlu olduğu düşünülmekle birlikte, ADE inhibitörleri yerine gebelikte kullanımı güvenli olduğu belirlenmiş alternatif antihipertansif tedaviler kullanılmalıdır. ADE inhibitörleri (CİBADREX 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

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

Gebelikte ADE inhibitörlerinin kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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, fetusun böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrason ile kontrolü önerilir. Annesi ADE inhibitörü alan bebekler hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Hidroklorotiyazid

Gebelik sırasında, özellikle ilk trimesterde hidroklorotiyazid ile sınırlı deneyim bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları yetersizdir. Hidroklorotiyazid plasentayı geçmektedir. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizmasına dayalı olarak, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımı föto-plasental perfüzyonu tehlikeye atabilir ve sarılık, elektrolit dengesizliği ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere neden olabilir.

Hidroklorotiyazid, hastalığın gidişatı üzerine yararlı bir etki olmaksızın azalmış plazma hacmi ve plasental hipoperfüzyon riski nedeniyle gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi için kullanılmamalıdır.

Diğer tedavilerin kullanılamadığı nadir durumlar dışında gebe kadınlardaki esansiyel hipertansiyonda hidroklorotiyazid kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Benazepril

Kısıtlı farmakokinetik veriler, anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda bulunduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2). Bu konsantrasyonların klinik olarak önemli görünmemesine rağmen, kardiyovasküler ve renal etkilerin hipotetik riski nedeniyle ve yeterli klinik deneyimin olmaması nedeniyle zamanından önce doğum yapanlarda ve doğumdan sonraki ilk birkaç haftada emzirme döneminde CİBADREX kullanımı önerilmemektedir.

Daha büyük bebeklerin eğer anneleri için bu tedavi gerekliyse ve çocuk advers etki yönünden gözlenirse, emziren annelerde CİBADREX kullanımı düşünülebilir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid insanlarda anne sütüne düşük miktarlarda geçmektedir. Aşırı diüreze neden olacak yüksek dozlardaki tiyazidler süt oluşumu inhibe edebilir. Emziren annelerde CİBADREX kullanımı önerilmemektedir. Emziren annelerde CİBADREX kullanılırsa, doz olabildiğince düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan deneylerde üreme yeteneği üzerine yeterli veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansif ilaçlarda olduğu gibi, CİBADREX ile tedavi sırasında da hastalara araç veya makine kullanırken tedbirli olmaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

CİBADREX ile oluşan advers deneyimler benazepril ve hidroklorotiyazid ile bildirilenlerle aynı olmuş ve genellikle hafif ve geçici bulunmuştur.

Sistem organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonlar için 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).

CİBADREX ile bildirilen advers reaksiyonlar:

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjioödem, dudaklar ve/veya yüzde ödem (bkz. Bölüm 4.4 “Uyarılar: anafilaktoid ve ilişkili reaksiyonlar”)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Sinirlilik, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Seyrek: Uykusuzluk, vertigo, paresteziler, bayılma hissi

Çok seyrek: Tinnitus

Bilinmiyor: Senkop

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntılar

Seyrek: Göğüs ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, solunum sistemi semptomları

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal rahatsızlık

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

Çok seyrek: Disgüzi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kızarıklık, kaşıntı, ışığa duyarlılık reaksiyonları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Eklem ağrısı, artrit, kas ağrısı, kas-iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Sık idrara çıkma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

Seyrek: Tedavinin kesilmesiyle geri dönebilen kan ürik asit düzeylerinde artma, artmış kan üresi ve kan kreatinininde artma. Bu değişikliklerin ortaya çıkması renal arter stenoza olan hastalarda daha olasıdır (bkz. “Uyarılar”)

Tedavinin kesilmesiyle geri dönen kan üre azotunda (BUN) ve serum kreatinininde küçük artışlar CİBADREX 20/25 mg veya daha yüksek dozlar alan hastalarda gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bazı klinik çalışmalarda ve hipokalemi (normal aralığın 0,5 mmol/L’den daha fazla altında) gelişen CİBADREX hastalarının sadece % 0,2’sinde ortalama serum potasyumunda hafif bir düşme kaydedilmiştir. Hiponatremi, yükselmiş ürik asit ve azalmış hemoglobin de CİBADREX alan hastalarda bildirilmiştir.

Benazepril monoterapisi ve/veya diğer ADE inhibitörleri ile bildirilen advers reaksiyonlar:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Trombositopeni (bkz. Bölüm 4.4 “Uyarılar: Agranülositoz/nötropeni”), hemolitik anemi

Bilinmiyor: Agranülositoz, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperkalemi

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Anjina pektoris, aritmi

Çok seyrek: Miyokard infarktüsü

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: İnce bağırsak anjioödem

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit (başlıca kolestatik), kolestatik sarılık (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Pemfigus

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Böbrek yetmezliği

Hidroklorotiyazid dahil yalnızca tiyazid diüretikleri ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar:

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Seçilen yan etkilerin tanımı

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Bazen purpura ile birlikte trombositopeni

Çok seyrek: Lökopeni, agranülositoz, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi

Bilinmiyor: Aplastik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah azalması

Bilinmiyor: Hipokloremik alkaloz, hiperglisemi, glikozüri, diyabet hastalarında metabolik durumun kötüleşmesi (bkz. Bölüm 4.4)

Hidroklorotiyazid, özellikle yüksek dozlarda metabolik bozukluklara sebep olabilir. Diyabetli ve diğer yatkın hastalarda hiperglisemi ve glikozüri tetiklenebilir.

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Uyku bozukluğu, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı, sersemlik, parestezi

Göz hastalıkları

Seyrek: Özellikle tedavinin ilk birkaç haftasında görme bozukluğu

Bilinmiyor: Akut miyopi, ikincil akut açı kapanması glokomu, koroidal efüzyon

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Aritmi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Alkol, anestezikler veya sedatiflerle artan ortostatik hipotansiyon

Çok seyrek: Nekrotizan vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Pnömoni dahil solunum güçlüğü ve pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Hafif bulantı ve kusma

Seyrek: Diyare, kabızlık, karın ağrısı

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Kolestaz, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ürtiker ve diğer döküntü formları

Seyrek: Işığa duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Toksik epidermal nekroliz, kutanöz lupus-eritematoz benzeri reaksiyonlar, kutanöz lupus eritematozun yeniden aktivasyonu

Bilinmiyor: Eritema multiforme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas spazmı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği

Çok seyrek: Böbrek yetmezliği

Üreme ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Pireksi, asteni

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; eposta: 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:

CİBADREX'in aşırı dozda alınmasıyla ilgili hiçbir spesifik bilgi bulunmamaktadır.

Hidroklorotiyazidin aşırı dozda alınmasına bağlı zehirlenmede şu belirtiler ve semptomlar görülebilir: baş dönmesi, bulantı, somnolans, hipovolemi, hipotansiyon, elektrolit dengesinde bozukluklar ve buna bağlı kardiyak aritmiler ve kas spazmı. Benazeprilin aşırı dozda alınmasıyla ilgili bir deneyim yoktur. Aşırı dozun başlıca belirtisi belirgin hipotansiyondur.

Önerilen tedavi:

Hidroklorotiyazid veya benazepril için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. İlaç yeni alınmışsa hasta kusturulur veya gastrik lavaj uygulanmalıdır. İlacın emilimini azaltmak için aktif kömür verilebilir. Hastanın bacakları yukarı kaldırılmalı ve sıvı ve elektrolit kaybı telafi edilmelidir. Hastanın durumu normale dönene kadar böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

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. Belirgin hipotansiyon karşısında gerekli tedavi uygulanır

Aşırı doz alımından sonra, uzun sürebilecek hipotansiyonu düzeltmek için (plazmanın yerini tutabilecek ajanların intravenöz uygulanması veya yetersiz kalırsa katekolaminlerin uygulanması açısından) yoğun bakım ünitesine alınması gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihipertansifler (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve diüretik)

ATC Kodu: C09BA07

CİBADREX, sinerjik antihipertansif etki gösteren anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü benazepril ve diüretik hidroklorotiyazid kombinasyonudur.

Bir ön-ilaç olan benazepril, vücutta hidroliz ile aktif madde benazeprilata dönüşür. Benazeprilat anjiotensin-dönüştürücü enzimi inhibe ederek anjiotensin I'ın anjiotensin II'ye dönüşümünü bloke eder. Böylece, vazokonstriksiyon ve sodyum ve suyun renal tübüllerden geri emilimini hızlandıran ve kalp debisini yükselten aldosteronun oluşumu gibi anjiotensin II'nin aracılık ettiği tüm etkileri azaltır. Benazepril vazodilatasyona cevap olarak görülen refleksin meydana getirdiği kalp atım hızındaki artışı da azaltır. 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 etki ırk, yaş ya da başlangıçtaki 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 yükselişe neden olmaz. Sağlıklı gönüllüler ile yapılan bir çalışmada, tek doz benazeprilin renal kan akımını artırdığı, fakat glomerüler filtrasyon hızını etkilemediği görülmüştür.

Tiyazid grubu diüretikler öncelikle distal böbrek tübülünde etkilidir (ilk sarmal kısmında) ve $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ ortak taşıyıcısını antagonize ederek NaCl geri-emilimini inhibe eder, bilinmeyen bir mekanizmayla da Ca^{++} geri-emilimini artırır. Kortikal toplayıcı tübüllere daha fazla miktarda Na^+ ve su ulaşması ve/veya akış hızının artması, K^+ ve H^+ sekresyonunu ve atılmasını artırır.

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda 12,5 mg gibi küçük bir hidroklorotiyazid dozuyla bile diürez başlar. Bunun sonucu olarak böbreklerden atılan sodyum ve klorür, daha az olarak da potasyum miktarının artması, kullanılan dozla bağlantılıdır. Oral hidroklorotiyazid kullanımından 1-2 saat sonra kendini gösteren diüretik ve natriüretik etki, 4-6 saat sonra maksimal düzeye ulaşır ve 10-12 saat devam edebilir.

Tiyazid etkisiyle başlayan diürez önceleri plazma hacminin, kalp debisinin ve sistemik kan basıncının azalmasına neden olur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olabilir. Hipotansif etki, olasılıkla total periferel damar direncinin düşmesi nedeniyle uzun süreli kullanımda da devam eder; kalp atım hacmi, tedavi öncesindeki değerlere döner, plazma hacmi hafifçe azalmış olarak kalır ve plazma renin aktivitesinde yükselme görülebilir.

Benazepril + hidroklorotiyazid

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) üzerine inhibitör etkisinden dolayı benazepril, hidroklorotiyazid ile sinerjik etki gösterir; diüretiğin RAS üzerindeki aksi yönde regülatör stimülasyonunu bloke ederek kan basıncını düşürür. Renin-anjiyotensin sisteminin hidroklorotiyazid ile aktivasyonu kan basıncını anjiyotensin II konsantrasyonuna daha bağımlı kılarak benazeprilin etkinliğini artırır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, benazepril ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun plazma renin aktivitesi üzerine aditif stimülan ve aldosteron üzerine aditif inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir.

Klinik çalışmalarda, günde bir kez verilen en düşük dozlu CİBADREX kombinasyonunun (5/6,25 mg) hafif ve orta şiddette hipertansiyonu olan hastaların büyük çoğunluğunda kan basıncını kontrol altına aldığı ve böyle hastalarda günde bir kez alınan 10/12,5 mg CİBADREX kombinasyonunun kan basıncını klinik olarak önemli oranda azalttığı gösterilmiştir. Günde bir kez verilen CİBADREX 20/25 mg, günde iki kez verilen CİBADREX 10/12,5 mg'a eşdeğer miktarla kan basıncında, bileşenlerin her birinin tek başına verilmesinden veya günde bir kez CİBADREX 5/6,25 mg ya da CİBADREX 10/12,5 mg uygulamasından daha büyük bir azalma oluşturmuştur. Günde iki kez verilen CİBADREX 20/25 mg, uygulamadan 12 saat sonra diastolik kan basıncını yaklaşık 18 mm Hg düşürmüştür.

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.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranı (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~ 25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~ 100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

CİBADREX'in bileşenleri, benazepril HCl ile hidroklorotiyazid arasında farmakokinetik etkileşim yoktur. Benazepril emilimden sonra hızla aktif metaboliti benazeprilata ve diğer metabolitlerine metabolize olur. Benazeprilatin yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir ve böbrekler ve safra yoluyla atılır. Uygulanan hidroklorotiyazid yaklaşık %80'i emilmektedir ve çok azı metabolize olmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 saattir ve başlıca böbrekler yoluyla atılır.

Emilim:

CİBADREX'in bileşenleri, yani benazepril HCl ile hidroklorotiyazid arasında farmakokinetik etkileşim yoktur; her iki bileşenin de biyoyararlanımı, birlikte

kullanılmalarından etkilenmez. CİBADREX sabit kombinasyon tabletleri, her iki bileşenin serbest kombinasyonuna biyoeşdeğerdir.

Oral benazepril HCl dozunun en az %37'si emilir. Daha sonra bu ön-ilaç hızla, farmakolojik bakımdan aktif metaboliti olan benazeprilata dönüşür. İlacın aç karnına alınmasından sonra plazmadaki benazepril ve benazeprilat konsantrasyonları, sırasıyla 0,5 ve 1-1,5 saatte doruk değerlere ulaşır. Oral hidroklorotiyazid dozunun % 60-80'i emilir ve plazmadaki doruk konsantrasyonlara 1,5-3 saat içerisinde ulaşılır. Benazepril HCl ve hidroklorotiyazid emilimlerinde açlığa bağlı olan değişiklikler, klinikte pek az önem taşır.

Benazepril, benazeprilat ve hidroklorotiyazidin terapötik doz aralığında kullanıldıkları zamanki sistemik yararlanımı, dozla yaklaşık orantılıdır. Çoğul dozlar, benazepril HCl ve hidroklorotiyazid farmakokinetiğinde değişiklik yapmaz.

Dağılım:

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

Hidroklorotiyazid, eritrositlerde birikir. Eliminasyon fazında eritrositlerdeki hidroklorotiyazid konsantrasyonları, plazmadakinin 3-9 katıdır. Hidroklorotiyazidin %40-70 kadarı plazma proteinlerine bağlanır. Terminal eliminasyon fazındaki dağılım hacminin 3-6 L/kg (70 kilogramlık bir insanda 210-420 litre) olduğu hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:

Benazepril, yaygın şekilde metabolize edilir ve başlıca metaboliti benazeprilattır. Diğer iki metaboliti ise, benazepril ve benazeprilatın açıl glukuronid konjugasyon ürünleridir.

Hidroklorotiyazidin çok azı metabolize edilir. Bulunan tek metaboliti, eser miktarlarda olmak üzere 2-amino-4-kloro-m-benzendisülfonamiddir.

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.saatın üzerinde) 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.

Hidroklorotiyazidin eliminasyonu bifaziktir ve başlangıçtaki yarılanma ömrü yaklaşık 2, terminal yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir (10-12. saatten fazla). Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda eliminasyonun neredeyse hepsi böbrek yoluylaadır. Ortalama olarak, oral dozun %50-75 kadarı değişmemiş şekilde 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 hafifçe daha yavaş gerçekleştiğinden, benazeprilatın kararlı durum plazma düzeyleri, sağlıklı kimselere veya hipertansif hastalara kıyasla daha yüksek olma eğilimi taşır.

Yaşlı hastalar ve böbrek yetmezliği olan hastalar:

İleri yaş ve hafif ya da orta şiddetteki böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 30-80 mL/dk), benazepril ve benazeprilat farmakokinetiğini büyük ölçüde etkilemez. Hidroklorotiyazidin farmakokinetiği ise, bu gibi hastalarda büyük değişiklikler gösterir. Bu diüretikğin klerensi azalır ve bu nedenle de plazmadaki konsantrasyonlarında önemli yükselmeler görülür. Yaşlılardaki klerens azalmasının böbrek fonksiyonunun bozulmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır. CİBADREX'in yaşlılardaki ve böbrekleri bozuk hastalardaki etkili dozları, böbrek fonksiyonu normal olan gençlere kıyasla daha düşük olabilir. CİBADREX, kreatinin klerensi 30 mL/dk'nın altında olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu, benazeprilat ve hidroklorotiyazid farmakokinetiğinde değişiklik nedeni değildir.

Laktasyon:

Üç gün süreyle (postpartum süre belirtilmemiştir) günde bir kez oral olarak 20 mg benazepril dozu alan dokuz kadında dozlamadan sonraki 1 saatte benazeprilin ve dozlamadan 1,5 saat sonraki aktif metaboliti benazeprilatın doruk anne sütü düzeyleri sırasıyla 0,9 mcg/L ve 2 mcg/L olarak saptanmıştır. Anne sütü ile beslenen bebeklerin, günlük benazeprilin maternal kilo başına alınan dozun % 0,14'ünden daha azını aldığı tahmin edilmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

10 mg/kg'a kadar olan dozlarda, tavşanda teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Sıçanlarda, peri- ve post-natal periyod esnasında dişilerde ve yavrularında tedavi ile ilgili etkiler kaydedilmemiştir. Benazepril ve hidroklorotiyazid ayrı ayrı test edilmiştir. Benazepril ile 150 mg/kg/gün'e kadar dozlarla tedavi edilen farelerde, 500 mg/kg/gün'e kadar dozlarla tedavi edilen sıçanlarda ve 5 mg/kg/gün'e kadar dozlarla tedavi edilen tavşanlarda herhangi bir teratojenik etki görülmemiştir. Hidroklorotiyazid sıçanlarda (1000 mg/kg/gün'e kadar) ve farelerde (3000 mg/kg/gün'e) kadar teratojenik değildir.

Mutajenisite:

In vivo ve *in vitro* test serilerinde hiçbir mutajenik potansiyel gözlenmemiştir.

Karsinojenite:

CİBADREX ile karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır. Benazepril ve hidroklorotiyazid ayrı ayrı test edilmiştir. Sıçanlara veya farelere günde 150 mg/kg'a kadar dozlarda (insanlara önerilen günlük maksimum dozun 250 katı) benazepril verildiğinde tümörjenik bir etki görülmemiştir. Deneylerden elde edilen verilere göre, hidroklorotiyazidin karsinojenik etkinliği yoktur (Sadece yüksek doz verilen erkek farelerde hepatoselüler tümörler görülmüştür; ancak, bu insidans geçmişte kontrollerde bulunan düzeyleri aşmamıştır).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidrojenize kastor yağı,

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir.),

Polivinilpirolidon,

Hidroksipropil metilselüloz,

Polietilen glikol 8000,

Talk,

Titanyum dioksit.

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalı, nemden korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

CİBADREX 5/6,25 mg, alüminyum blister ambalajda 28 film 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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

223/23

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 28.01.2010

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ