

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİBADREX 10/12,5 mg bölünebilir film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Film kaplı her bir tablet 10 mg benazepril hidroklorür ve 12,5 mg hidroklorotiyazid içerir (10/12,5mg).

#### Yardımcı maddeler:

Hidrojenize kastor yağı (6 mg)

Laktoz monohidrat (200,5 mg)

Yardımcı maddeler tüm listesi için (bkz. Bölüm 6.1.)

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, ortadan çentikli film kaplı bölünebilir tabletler (divitab)

### 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 alnamazsa dozaj, 3-4 haftalık aralıklarla yavaş yavaş artırılarak günde 1 defa 20/25 mg'a 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 alnamıyorsa, ilave bir diğer antihipertansif ilaç kullanılabilir. Birlikte başka bir diüretik kullanılması önerilmez.

İkinci basamak tedavisi: ADE (anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü veya hidroklorotiyazid ya da başka bir tiazid diüretik monoterapisine cevap alnamayan hastalarda CİBADREX kullanılmaya başlanmasıyla kan basıncında önemli ölçüde ek bir

azalma elde edilebilir. Günde bir kez 10 mg (veya 20 mg) benazeprilalan 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 kullanılmasından 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 serbest kombinasyonu yerine CİBADREX ile tedaviye geçilebilir. Eğer serbest benazepril ve hidroklorotiyazid kombinasyonu 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 her zamanki CİBADREX dozunun kullanılması önerilir. Dozaj, hafif böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klerensi 30-60 ml/dakika) dikkatle belirlenmelidir (bkz. Bölüm 5.2). Diüretik tedavisine ihtiyaç gösteren, ağır böbrek yetmezliği vakalarında (kreatinin klerensi  $\leq$  30 ml/dakika) benazepril, 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).

#### **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 ağır karaciğer yetmezliği olgularında CİBADREX kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

#### **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, hafif böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda (kreatinin klerensi 30-60 ml/dakika) 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/dak.) ve karaciğer yetmezliğinde,
- Tedaviye dirençli hipokalemi, hiponatremi ve semptomatik hiperürisemi durumlarında,
- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.6),
- CİBADREX ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) 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.

##### Anjioödem

Benazepril dahil, ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda yüz, dudaklar, dil, glottis ve larinkste anjioödem bildirilmiştir. Böyle belirtiler görüldüğünde CİBADREX derhal kesilerek 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. Larinks ödemi ile birlikte anjioödem öldürücü olabilir. Dil, glottis veya larinksin de ödeme katılması halinde uygun tedavi, yani subkütan adrenalin 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 anjioödem görülme sıklığının Afrika kökenli zenci hastalarda zenci olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

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 ender olarak, 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 verilmelidir. 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 ender olarak 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 görünürde 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 çapta 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 hastalarında daha sık olarak bildirilmiştir. Benazeprilin benzer sıklıkta agranülositoza neden olup olmadığını gösteren yeterli bilgi bulunmamaktadır. Kollajen vasküler hastalığı olan hastalarda, özellikle hastalık renal fonksiyon yetmezliği ile birlikte ise lökosit sayısının takibi düşünülmelidir.

#### Hepatit ve karaciğer yetmezliği

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, mekanizması bilinmeyen, bazen ölümcül, çoğu kolestatik hepatit ve bazı ender akut karaciğer yetmezliği vakaları olmak üzere, hepatit vakaları nadiren bildirilmiştir. ADE inhibitörleri alırken sarılık 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.

#### 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:

##### Serum elektrolit değişiklikleri

Benazepril dahil ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında serum potasyum düzeylerinin, ender de olsa yükselebildiği gözlenmiştir. Tiyazid grubu diüretik tedavisine hipokalemi,

hiponatremi ve hipokloremik alkaloz eşlik etmiştir. Bu bozukluklar bazen, aşağıdaki semptomlardan birine veya birkaçına neden olabilir: Ağız kuruluğu, susuzluk, dermansızlık, uyuşukluk, sersemleme, huzursuzluk, kas ağrıları veya krampları, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı. 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 ACTH kullanmakta olanlarda söz konusudur. Herhangi bir elektrolit dengesi bozukluğunun farkedilebilmesi için serum elektrolitleri başlangıçta ve daha sonra da düzenli aralıklarla ölçülmelidir.

CİBADREX dahil bir ADE inhibitörü ve tiyazid grubu bir diüretik kullanan hastalara, kesinlikle gerekli olmadığı takdirde potasyum tuzları veya potasyum kaybını önleyen bir diüretik verilmemelidir. (bkz. Bölüm 4.5)

Tiyazid grubu diüretikler, vücuttan atılan kalsiyum miktarını azaltır. Bu diüretikleri uzun süre kullanan birkaç hastada hiperkalsemi ve hipofosfate miyle 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

Yüksek dozdaki tiyazid diüretikleri glukoz toleransını düşürebilir ve kolesterol, trigliseridler ve ürik asit serum düzeylerini artırabilir.

#### Öksürük

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

#### Cerrahi/anestezi

Hastanın bir ADE inhibitörü aldığı ameliyattan önce anesteziste bildirilmelidir. Hipotansiyona neden olan ilaçlarla anestezi esnasında ADE inhibitörleri, dengeleyici renin salınmasına sekonder olarak anjiotensin II'nin oluşumunu durdurabilirler. Bu mekanizmaya bağlı hipotansiyon hacim artırmak suretiyle düzeltilmelidir.

Aortik veya mitral stenoz:

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

#### 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).

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, laktoz 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**

Hiperkalemi riskini artırabileceğinden potasyum kaybını önleyen diüretiklerin (örn. spironolakton, triamteren, amilorid), potasyum takviyelerinin veya potasyum içeren tuzların kullanılması önerilmez. Bunların ADE inhibitörüyle birlikte kullanılması mutlaka gerekliyse, serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

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 diüretik'in 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, adrenokortikotropik hormon (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 dijitalise 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 antidiyabetik'in 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 antiinflamatuvar ilaçlar 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.

Anyonik değiştirme reçinelerinin varlığı, hidroklorotiyazid emilimini azaltır. Tek doz kolestimamin veya kolestipol reçineleri hidroklorotiyazide bağlanarak bu diüretigin 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 (ör. siklofosamid, metotreksat) böbreklerle vücuttan atılmasını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

Antikolinergikler (ör. 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 fazlaştırabilir.

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

Literatürde, hidroklorotiyazidle metildopanın birlikte kullanıldığı vakalarda hemolitik anemi geliştiğinden söz eden yayınlar vardır.

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-inflamatuvar 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. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eř zamanlı tedaviye başlanıldığında böbrek fonksiyonunun izlenmesi gerekir.

Klinik alışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili 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**

Özel popülasyonlarda ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon**

Çocuklarda etkinlik ve güvenliği 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 düşünülmedikçe, ADE inhibitörleriyle tedavi hamilelik planlayan hastalarda gebelikte kullanımı güvenli olduğu belirlenmiş alternatif antihipertansif tedavilerle değiştirmelidir. Çocuk doğurma yaşında olan kadınlar potansiyel risk konusunda bilgilendirilmeli ve ADE inhibitörleri (CİBADREX dahil) sadece titiz bir değerlendirmeden ve tüm risk ve yararlar dikkate alındıktan sonra verilmelidir.

### Gebelik dönemi

ADE inhibitörleri

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde 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 dışlanmaz.

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

### Laktasyon dönemi

#### Benazepril

Kısıtlı farmakokinetik veriler, anne sütünde çok düşük konsantrasyonlar bulunduğunuz 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 emzirme döneminde CİBADREX kullanımı preterm infantlarda ve doğumdan sonraki ilk birkaç haftada önerilmemektedir.

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

#### Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid insanlarda anne sütüne küçük miktarlarda geçmektedir. Aşırı diüreze neden olacak yüksek dozlardaki tiyazidler süt oluşumu inhibe edebilirler. Anne sütü ile besleme sırasında CİBADREX kullanımı önerilmemektedir. Anne sütü ile besleme sırasında CİBADREX kullanılırsa, dozlar 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 hidroklorotiazid 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 aşağıda listelenmiştir.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Bazen purpura ile birlikte trombositopeni

Çok seyrek: Trombositopeni (bkz. Bölüm 4.4 “Uyarılar: Agranülositoz/nötropeni”), lökopeni, agranülositoz, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi.

Bilinmiyor: Agranülositoz, nötropeni

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

Çok seyrek: Aşırı duyarlık reaksiyonları

Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyonlar

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: İştah azalması

Seyrek: Hipokalemi, serum ürik asit artışı

Çok seyrek: Hiponatremi

Bilinmiyor: Hiperkalemi, hipokloremik alkaloz (bkz. Bölüm 4.4)

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Sinirlilik, anksiyete, uyku bozukluğu, depresyon

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, halsizlik

Seyrek: Uyku hali, uykusuzluk, vertigo, pareteziler, düşecekmiş gibi hissetme (lightheadedness)

Bilinmiyor: Senkop

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Özellikle tedavinin ilk birkaç haftasında görme bozukluğu

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Çok seyrek: Tinnitus

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Çarpıntılar, ortostatik semptomlar

Seyrek: Göğüs ağrısı, anjina pektoris, aritmi, semptomatik hipotansiyon

Çok seyrek: Miyokard infarktüsü

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Alkol, anestezipler veya sedatiflerle artan ortostatik hipotansiyon

Seyrek: Hipotansiyon

Çok seyrek: Nekrotizan anjiitis

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürük, solunum sistemi semptomları.

Çok seyrek: Pnömoni dahil solunum güçlüğü ve pulmoner ödem

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Abdominal rahatsızlık, bulantı ve kusma, spesifik olmayan gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Diyare, kabızlık, karın ağrısı

Çok seyrek: Disgüzi, pankreatit

Bilinmiyor: İnce bağırsak anjiödem

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Hepatit (başlıca kolestatik), kolestaz, kolestatik sarılık

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü, kızarıklık, kaşıntı, ürtiker ve diğer döküntü formları, ışığa duyarlılık reaksiyonları.

Seyrek: Pemfigus

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, kutanöz lupus eritematoz benzeri reaksiyonlar, kutanöz lupus eritematozun yeniden aktivasyonu

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

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

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: Sık idrara çıkma

Seyrek: Hipokalemi, yükselmiş BUN ve serum kreatinini (tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü). Bu değişikliklerin ortaya çıkması renal arter stenozlu hastalarda daha fazla olasıdır.

Çok seyrek: Böbrek bozukluğu, hiponatremi

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Yorgunluk, impotans

Seyrek: Erektile disfonksiyon

### **Araştırmalar**

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

Tedavinin kesilmesiyle geri dönen kan üre azotunda (BUN) ve serum kreatininde 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.

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) bir yoğun bakım ünitesine alınması istenebilir.

## **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 (ADE) 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  $\text{NaCl}$  geri-emilimini inhibe eder, bilinmeyen bir mekanizmayla da  $\text{Ca}^{++}$  geri-emilimini artırır. Kortikal toplayıcı tübüllere daha fazla miktarda  $\text{Na}^+$  ve su ulaşması ve/veya akış hızının artması,  $\text{K}^+$  ve  $\text{H}^+$  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 dakika hacminin ve sistemik kan basıncının azalmasına neden olur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olabilir. Hipotansif etki, olasılıkla total periferal 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; diüretik 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 hastalardagünde 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 anjiotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiotensin 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 anjiotensin 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

CİBADREX'in bileşenleri, benazepril HCl ile hidroklorotiyazid arasında farmakokinetik etkileşim yoktur. Benazepril emilimden sonra hızla aktif metaboliti benazeprilat ve diğer metabolitlerine metabolize olur. Benazeprilatın yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir ve böbrekler ve safra yoluyla ile 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 benazeprilat 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 kiloluk 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 konjügasyon 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.saatin 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 idrara çıkar.

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 idrara çıkarılır.

#### 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-orta şiddetteki böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 30-80 ml/dakika), benazepril ve benazeprilat farmakokinetiğini büyük ölçüde etkilemez. Hidroklorotiyazidin farmakokinetiği ise, bu gibi hastalarda büyük değişiklikler gösterir. Bu diüretiğin 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/dakikanın 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 mikrogram/L ve 2 mikrogram/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 postnatal 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.

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

CİBADREX ile karsinogenesis 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 tumorijenik 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,

Polivinilpirolidon,

Hidroksipropil metilselüloz,

Polietilen glikol 8000,

Talk,

Titanyum dioksit

Kırmızı demir oksit (E172)

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

## **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

## **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalı, nemden korunmalıdır.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

CİBADREX 10/12,5 mg, alüminyum blister ambalajda 28 bölünebilir film tablet.

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

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.

Büyükdere Cad. Noramin İş Merkezi No:237 Kat:4 Ofis No:402-403-404

Maslak- İstanbul

Tel : 0 212 276 20 80

Fax: 0 212 276 20 64

## **8. RUHSAT NUMARASI**

221/15

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.10.2009

Son yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**