

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Cibacen®**, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 5 mg, 10 mg και 20 mg

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ή 10 mg ή 20 mg benazepril hydrochloride.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 5 mg (τεμνόμενα), των 10 mg και 20 mg (μη τεμνόμενα).

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Υπέρταση
- Συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κλάσεις II-IV), οι οποίοι δεν αντιμετωπίζονται ικανοποιητικά με δακτυλίτιδα ή/και ένα διουρητικό.
- Για την επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/min, που συνοδεύεται από υπέρταση και λευκωματουρία.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### *Υπέρταση*

Η συνιστώμενη αρχική δόση για ασθενείς που δεν παίρνουν θειαζιδικά διουρητικά είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί μέχρι 20 mg την ημέρα.

Όσο πιο υψηλός είναι ο κίνδυνος για υπόταση της πρώτης δόσης, τόσο χαμηλότερη θα πρέπει να είναι η αρχική δόση.

Η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή και ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση, γενικά σε διαστήματα 1-2 εβδομάδων.

Σε ορισμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία μία φορά την ημέρα, η αντιυπερτασική δράση μπορεί να μειωθεί κατά το τέλος του δοσολογικού διαστήματος. Σε αυτούς τους ασθενείς, η συνολική ημερήσια δοσολογία πρέπει να διαιρείται σε δύο ίσες δόσεις ή να προστίθεται ένα διουρητικό.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία του Cibacen σε υπερτασικούς ασθενείς είναι 40 mg, χορηγούμενα σε μία ή σε δύο δόσεις.

Οι δόσεις θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα της ημέρας με ή χωρίς φαγητό.

Εάν η θεραπεία μόνο με Cibacen δεν οδηγήσει σε επαρκή μείωση της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα ένα άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο, π.χ. ένα θειαζιδικού τύπου διουρητικό ή

έναν ανταγωνιστής ασβεστίου (αρχικά σε χαμηλή δόση).

Υπόταση της πρώτης δόσης μπορεί να συμβεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”). Πριν από την έναρξη της θεραπείας απαιτείται, αν είναι δυνατό, ρύθμιση της ανεπάρκειας νατρίου ή/και των διαταραχών των υγρών του οργανισμού, διακοπή της υπάρχουσας διουρητικής αγωγής για 2-3 ημέρες πριν την ανασταλτική δράση του MEA και εφαρμογή της χαμηλότερης αρχικά δόσης. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η αρχική δόση πρέπει να είναι το ήμισυ της προτεινόμενης δόσης εκκίνησης (5 mg αντί 10 mg), ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη σοβαρής υπότασης (βλ. 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

Ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη σοβαρής οξείας υπότασης πρέπει να παρακολουθούνται κατά προτίμηση στο νοσοκομείο. Η παρακολούθηση πρέπει να διαρκεί για όσο διάστημα αναμένεται η μέγιστη επίδραση του φαρμάκου μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης.

Στη συνέχεια, η δόση του Cibacen ή/και του διουρητικού αυξάνεται. Αυτό ισχύει και για τους ασθενείς με στηθάγη ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική μείωση της πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σε ασθενείς με κακοήγη υπέρταση ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, η έναρξη της θεραπείας και η ρύθμιση της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε νοσοκομείο.

#### Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεδομένου ότι οι αναστολές του MEA ή οι δραστικοί μεταβολίτες τους απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών, σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία η δοσολογία πρέπει να ελαττώνεται ή πρέπει να αυξάνονται τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων, προκειμένου να αποφευχθεί η συσσώρευση και ο κίνδυνος τοξικότητας που σχετίζεται με τη συγκέντρωση του φαρμάκου.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  mL/min συνιστάται η συνηθισμένη δοσολογία του Cibacen. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  mL/min, η αρχική δόση είναι 5 mg. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί μέχρι 10 mg την ημέρα. Για περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να προστεθεί ένα μη θειαζιδικό διουρητικό ή ένα άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο.

#### ***Συμπληρωματική θεραπεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας***

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα. Λόγω του κινδύνου απότομης μείωσης της αρτηριακής πίεσης ως ανταπόκριση στην πρώτη δόση, ασθενείς που παίρνουν Cibacen για πρώτη φορά πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”). Η δόση μπορεί ν’ αυξηθεί σε 5 mg εφάπαξ ημερησίως μετά από 2 - 4 εβδομάδες, εάν τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας δεν έχουν ανακουφισθεί επαρκώς, υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν ανέπτυξε συμπτωματική υπόταση ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση, η δοσολογία μπορεί ν’ αυξηθεί περαιτέρω μετά από 2-4 εβδομάδες σε 10 mg και τελικά σε 20 mg εφάπαξ ημερησίως σε κατάλληλο χρονικό διάστημα.

Η ημερήσια εφάπαξ δόση είναι γενικά αποτελεσματική. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται ν’ ανταποκριθούν καλύτερα σ’ ένα δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα. Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με σοβαρότερη καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κλάση IV) συνήθως χρειάζονται μικρότερες δόσεις Cibacen από ασθενείς με ήπια έως μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κλάσεις II και III).

Σε ασθενείς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  mL/min, η ημερήσια δοσολογία μπορεί ν’ αυξηθεί σε 10 mg, αλλά η αρχική χαμηλή δόση που δόθηκε (2,5 mg εφάπαξ ημερησίως) μπορεί ν’ αποδειχθεί η άριστη (βλ. επίσης 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

#### ***Για την επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας***

Η συνιστώμενη δόση για την επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/min, που συνοδεύεται από υπέρταση και

λευκωματουρία είναι 10 mg εφάπαξ ημερησίως. Η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του αίματος είναι απαραίτητη.

Εάν απαιτείται πρόσθετη θεραπεία για την περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλα αντιυπερτασικά σε συνδυασμό με Cibacen.

### Παιδιά

#### Παιδιά με υπέρταση (ηλικίας 7-16 ετών, βάρους σώματος $\geq 25$ kg)

Η συνήθης συνιστώμενη δόση για την έναρξη της θεραπείας με Cibacen είναι 0,2 mg/kg (έως το μέγιστο των 10 mg/kg) μια φορά την ημέρα. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης. Δόσεις άνω των 0,6 mg/kg (ή που υπερβαίνουν τα 40 mg ημερησίως) δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά.

Τα δισκία Cibacen δεν συνιστώνται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών ή σε μεγαλύτερα παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία ή σε εκείνα για τα οποία η δοσολογία που έχει υπολογισθεί (mg/kg) δεν αντιστοιχεί σε κάποια διαθέσιμη περιεκτικότητα των δισκίων. Η θεραπεία με Cibacen δεν συνιστάται σε παιδιά με ρυθμό σπειραματικής διήθησης  $< 30$  mL/min, επειδή δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία που να τεκμηριώνουν μία συγκεκριμένη δοσολογία σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις του Cibacen στο ύψος και την ανάπτυξη δεν έχουν μελετηθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Cibacen δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και εξελισσόμενη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η συνιστώμενη δοσολογία και οι ιδιαίτερες προφυλάξεις για τους ηλικιωμένους είναι ίδιες με αυτές για τους ενήλικες (βλ. επίσης 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»). Όμως, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών, η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης της αγωγής είναι 5 mg.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη βεναζεπρίλη, σε οποιοδήποτε άλλο αναστολέα του MEA ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ιστορικό αγγειοιδήματος, που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με αναστολέα του MEA.

Κληρονομικό/ιδιοπαθές αγγειοίδημα.

2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.6)

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Προειδοποιήσεις

Το προϊόν περιέχει ως έκδοχο λακτόζη και δια τούτο δεν χορηγείται σε άτομα με συγγενή γαλακτοζαιμία, σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης ή λακτόζης ή έλλειψη λακτάσης.

### *Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του MEA (συμπεριλαμβανομένου του Cibacen) μπορεί να εμφανίσουν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, μερικές εκ των οποίων σοβαρές, πιθανώς επειδή οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης επηρεάζουν τον μεταβολισμό των εικοσανοειδών και των πολυπεπτιδίων, συμπεριλαμβανομένης της ενδογενούς βραδυκινίνης.

### *Συμπτωματική υπόταση*

Οι αναστολείς του MEA μπορεί να προκαλέσουν συμπτωματική υπόταση, ειδικά μετά την πρώτη δόση. Τα συμπτώματα της υπότασης είναι σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς. Είναι περισσότερο πιθανόν να συμβούν σε υποογκαιμικούς ασθενείς, όπως σε διουρητική αγωγή ή σε

διαιτητικό περιορισμό του άλατος ή σε αιμοδιύλιση, σε διάρροιες ή έμετο. Έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια.

Το φαινόμενο της πρώτης δόσης είναι πιο πιθανόν να συμβεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών της αγκύλης ή στους ασθενείς εκείνους που έχουν υπονατρίαζα ή λειτουργική νεφρική βλάβη. Σε αυτούς τους ασθενείς, η υποογκαιμία και η υπονατρίαζα θα πρέπει να αποκατασταθούν προ της έναρξης της θεραπείας και η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από πολύ στενή ιατρική παρακολούθηση, κατά προτίμηση σε νοσοκομείο, με μικρές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση των δόσεων. Αν είναι δυνατό, η διουρητική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά.

Αυτές οι προφυλάξεις εφαρμόζονται επίσης σε ασθενείς με στηθάγχη ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική υπόταση θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αν αναπτυχθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση. Μπορεί να απαιτηθεί η αποκατάσταση του όγκου του αίματος με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού. Η εμφάνιση της υπότασης μετά την αρχική δόση δεν αποκλείει τη μετέπειτα προσεκτική χορήγηση και τιτλοποίηση της δόσης, μετά την αποτελεσματική αντιμετώπιση.

Σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσει υπερβολική υπόταση, η οποία μπορεί να συσχετίζεται με ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαιμία και (σπάνια) από οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας κάτω από στενή ιατρική επίβλεψη. Πρέπει να παρακολουθούνται στενά τις πρώτες 2 εβδομάδες θεραπείας και όποτε αυξάνεται η δόση της βεναζεπρίλης ή του διουρητικού.

### ***Αγγειοοίδημα***

Αγγειακό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή/και του λάρυγγα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Συμβαίνει κυρίως κατά την πρώτη εβδομάδα της αγωγής. Πάντως, σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθεί σοβαρό αγγειακό οίδημα μετά από μακροχρόνια αγωγή με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να αντικαθίσταται από κάποιο παράγοντα που θα ανήκει σε κάποια άλλη κατηγορία φαρμάκων. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά έως την πλήρη και μόνιμη υποχώρηση των σημείων και των συμπτωμάτων.

Οιδήματα που περιορίζονται στο πρόσωπο και στα χείλη, συνήθως υποχωρούν είτε χωρίς αγωγή είτε με την χορήγηση αντισταμινικών.

Αγγειακό οίδημα στο οποίο συμμετέχει η γλώσσα, η γλωττίδα ή ο λάρυγγας μπορεί να είναι θανατηφόρο. Απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή, η οποία θα περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται μόνο σε αυτή, σε άμεση υποδόρια χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης (επινεφρίνης) σε αναλογία 1:1000 (0,3 έως 0,5 ml) ή σε βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης 1 mg/ml (σύμφωνα με τις οδηγίες αραιώσης) και με έλεγχο του ΗΚΓ και της αρτηριακής πίεσης. Ο ασθενής πρέπει να νοσηλευτεί σε νοσοκομείο, να παρακολουθείται για τουλάχιστον 12 με 24 ώρες και να μη λάβει εξιτήριο πριν υποχωρήσουν πλήρως τα συμπτώματα.

Η συχνότητα αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς του ΜΕΑ έχει αναφερθεί ότι είναι υψηλότερη σε έγχρωμους ασθενείς αφρικανικής προέλευσης από ό,τι σε μη έγχρωμους ασθενείς.

### ***Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης ή μετά από νυγμό εντόμων***

Σπάνια ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης ή μετά από νυγμό εντόμων έχουν εμφανίσει αναφυλακτικές αντιδράσεις επικίνδυνες για τη ζωή τους.

Οι αντιδράσεις αυτές αποφεύγονται με την προσωρινή διακοπή της θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ πριν από κάθε απευαισθητοποίηση.

Δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία απευαισθητοποίησης με δηλητήριο υμενοπτέρων ενώ έπαιρναν αναστολείς του ΜΕΑ, παρουσίασαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, απειλητικές για τη ζωή τους. Στους ίδιους ασθενείς αποφεύχθηκαν αυτές οι αντιδράσεις, όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ

διεκόπησαν προσωρινά, αλλά επανεμφανίσθηκαν μετά από ακούσια εκ νέου πρόκληση.

### ***Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την έκθεση σε μεμβράνη διύλισης***

Έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (οίδημα γλώσσας και χειλέων, που συνοδεύονται από δύσπνοια και πτώση της πίεσης) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε διύλιση με μεμβράνες υψηλής ροής (πολυακρυλονιτριλίου), ενώ έπαιρναν έναν αναστολέα του ΜΕΑ.

Ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται.

Συνιστάται να χρησιμοποιείται μια άλλη μεμβράνη ή ένα άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο.

### ***Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τη διάρκεια αφαίρεσης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών***

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια αφαίρεσης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών με θειϊκή δεξτράνη. Γι' αυτό, η μέθοδος αυτή δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ.

### ***Ακοκκιοκυτταραιμία / ουδετεροπενία***

Ακοκκιοκυτταραιμία και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς του ΜΕΑ. Αυτές οι παρενέργειες εμφανίζονται σπάνια σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση, αλλά μπορεί να παρουσιασθούν σε ασθενείς με κάποιο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα εάν έχουν και αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, όπως συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή σκληροδερμία και σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή στοιχεία από κλινικές μελέτες με βεναζεπρίλη, που να δείχνουν εάν προκαλεί ή όχι παρόμοια συχνότητα εμφάνισης ακοκκιοκυτταραιμίας. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, ιδιαίτερα εάν η νόσος συσχετίζεται με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

### ***Πρωτεϊνουρία***

Μπορεί να παρουσιασθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας ή όταν χορηγούνται σχετικά υψηλές δόσεις των αναστολέων του ΜΕΑ.

### ***Ηπατίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια***

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές προεξάρχουσας χολοστατικής ηπατίτιδας και μεμονωμένα περιστατικά οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, μερικά από αυτά μοιραία, σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ. Ο μηχανισμός δεν είναι κατανοητός. Ασθενείς που παίρνουν αναστολείς του ΜΕΑ και αναπτύξουν ίκτερο ή μεγάλη αύξηση των ηπατικών ενζύμων, πρέπει να διακόψουν τον αναστολέα του ΜΕΑ και να βρίσκονται υπό ιατρική παρακολούθηση.

### ***Κύηση***

Δε θα πρέπει ξεκινάει θεραπεία με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ) κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με α-ΜΕΑ θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με α-ΜΕΑ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

### ***Προφυλάξεις***

#### ***Ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση***

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια όταν ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση και προϋπάρχουσα μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση

της αρτηρίας μονήρους νεφρού τεθούν σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι ένας πρόσθετος παράγοντας που συντελεί σ' αυτό.

Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να παρουσιαστεί και με ήπιες μεταβολές της κρεατινίνης του πλάσματος ακόμα και σε ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Στους ασθενείς αυτούς η θεραπεία πρέπει να αρχίζει σε νοσοκομείο υπό στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης. Η αγωγή με διουρητικά πρέπει να διακόπτεται και η νεφρική λειτουργία να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας.

### ***Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια***

Μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να αναμένονται σε ειδικά επιρρεπή άτομα., λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Επομένως, οι αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι μπορεί να χρειαστούν μικρότερες ή λιγότερο συχνές δόσεις. Θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας καθώς αυτό θεωρείται απαραίτητο σε εκείνους με νεφρική ανεπάρκεια.

Νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε σχέση με τους αναστολείς του ΜΕΑ, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Ορισμένοι ασθενείς, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, αναπτύσσουν αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος όταν χορηγείται ταυτόχρονα και ένα διουρητικό.

Σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, των οποίων η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από την λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να συσχετισθεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαιμία και (σπάνια) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Σε μία μικρή μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς με μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, η θεραπεία με Cíbacen συσχετίστηκε με αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού. Αυτές οι αυξήσεις ήταν ανατάξιμες με τη διακοπή του Cíbacen ή της θεραπείας με διουρητικά ή και των δύο. Η ελάττωση της δοσολογίας του αναστολέα του ΜΕΑ ή/και διακοπή του διουρητικού μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητη. Συνιστάται να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

Η αξιολόγηση του υπερτασικού ασθενή πρέπει να περιλαμβάνει πάντα εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. 4.2 «Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης»).

### ***Μεταμόσχευση νεφρού***

Δεν υπάρχει σχετική εμπειρία από τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

### ***Βήχας***

Επίμονος, ξηρός, μη-παραγωγικός βήχας έχει αναφερθεί με αναστολείς των ΜΕΑ, που οφείλετο πιθανόν σε παρεμπόδιση της διάσπασης της ενδογενούς βραδυκινίνης. Αυτός ο βήχας υποχωρεί πάντα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο προκαλούμενος από αναστολέα του ΜΕΑ βήχας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση του βήχα.

### ***Χειρουργική / αναισθησία***

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν υπόταση ή ακόμα και υποτασικό σοκ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση και κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μέσω της ενίσχυσης άλλων δυναμικά υποτασικών παραγόντων.

Πριν από χειρουργική επέμβαση, πρέπει να πληροφορείται ο αναισθησιολόγος ότι ο ασθενής

παίρνει έναν αναστολέα του ΜΕΑ. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση, οι αναστολείς του ΜΕΑ ενδέχεται να αποκλείσουν το σχηματισμό αγγειοτασίνης II, δευτεροπαθώς στην αντιροπιστική έκλυση ρενίνης. Αν δεν είναι δυνατό να διακοπεί η χορήγηση του αναστολέα ΜΕΑ, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για τη διατήρηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος.

### ***Υπερκαλιαιμία***

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με έναν αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά αν υπάρχει νεφρική ή/και καρδιακή ανεπάρκεια. Στους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας μπορεί να περιλαμβάνονται νεφρική ανεπάρκεια ή/και καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης και συγχορήγηση παραγόντων για θεραπεία της υποκαλιαιμίας (βλέπε 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»). Τα συμπληρώματα καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά γενικά δεν συνιστώνται, επειδή μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του πλάσματος. Αν όμως η ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων θεωρείται απαραίτητη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με συχνή παρακολούθηση των τιμών του καλίου του ορού. Δεν αναφέρθηκε διακοπή της θεραπείας με Cíbacen λόγω υπερκαλιαιμίας στις κλινικές μελέτες. Σε μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με προοδευτική χρόνια νεφροπάθεια, μερικοί ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω υπερκαλιαιμίας. Σε ασθενείς με εξελισσόμενη χρόνια νεφροπάθεια πρέπει να ελέγχεται το κάλιο του ορού.

### ***Στένωση αορτής ή μιτροειδούς βαλβίδος / Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια***

Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση μιτροειδούς βαλβίδος και απόφραξη της ροής εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.

### ***Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός***

Δεν συνιστάται η χορήγηση φαρμάκων που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

- *Μη συνιστώμενος συνδυασμός:*

### **Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου**

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μετριάζουν την προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπειρονολακτόνη, τριαμερένη ή αμιλορίδη, τα συμπληρώματα καλίου ή τα υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Αν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

- *Προφυλάξεις κατά τη χρήση:*

### **Διουρητικά**

Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα όσοι είναι υποογκαιμικοί ή/και έχουν χαμηλές τιμές νατρίου, μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της θεραπείας με ένα αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα της υποτασικής δράσης μπορεί να ελαττωθεί με τη διακοπή του διουρητικού 2-3 ημέρες προ της έναρξης της θεραπείας με Cíbacen, με την αύξηση του όγκου του αίματος ή της λήψης άλατος πριν τη λήψη του φαρμάκου ή/και με την έναρξη της θεραπείας με χαμηλότερες δόσεις του αναστολέα του ΜΕΑ. Περαιτέρω αυξήσεις στη δοσολογία θα πρέπει να γίνονται με προσοχή (βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

## Λίθιο

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ με λίθιο μπορεί να ελαττώσει την απέκκριση του λιθίου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων λιθίου στον ορό και δυνατόν να αυξηθεί ο κίνδυνος καρδιοτοξικής και νευροτοξικής δράσης του λιθίου. Τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Εάν χρησιμοποιείται επίσης ένα διουρητικό, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος τοξικότητας του λιθίου.

## Αντιδιαβητικά

Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών (ινσουλίνες, αντιδιαβητικά από του στόματος) μπορεί να προκαλέσει αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσεως και κατά συνέπεια, κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί τις πρώτες εβδομάδες της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία.

## Αναισθητικά φάρμακα

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να ενισχύσουν την υποτασική δράση ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων.

## Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά / Ναρκωτικά / αντιψυχωσικά

Μπορεί να εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση.

## Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Αύξηση της υποτασικής δράσης των αναστολέων του ΜΕΑ.

Άλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαΐναμίδη.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία.

- *Να λαμβάνονται υπόψη:*

## Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Έχει αποδειχθεί ότι η υποτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ μπορεί να μειωθεί όταν χορηγηθούν ταυτόχρονα με ινδομεθακίνη. Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη η ινδομεθακίνη δεν παρενέβη στην αντιυπερτασική δράση του Cibacen.

Γενικά, η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους παράγοντα μπορεί να μειώσει την υποτασική δράση ενός αναστολέα του ΜΕΑ. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι αναστολείς του ΜΕΑ ασκούν κάποια αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, ενώ η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί. Αυτές οι επιδράσεις είναι κατά κανόνα αναστρέψιμες και παρουσιάζονται κυρίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

## Αντιόξινα

Προκαλούν μείωση της βιοδιαθεσιμότητας των αναστολέων του ΜΕΑ.

## Συμπαθητικομιμητικά



Μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων του ΜΕΑ. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά ώστε να επιβεβαιώνεται ότι επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα

### Αλκοόλ

Επιτείνει την υποτασική δράση.

## **4.6 Κύηση και γαλουχία**

### **Κύηση**

Η χρήση των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ) δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των α-ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφους 4.3 και 4.4)

Δεν υπάρχουν οριστικά επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από χρήση αναστολέων ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση εμφάνισης κινδύνου. Ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για τη χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με α-ΜΕΑ θεωρείται απολύτως αναγκαία. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με α-ΜΕΑ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με α-ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επιφέρει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγουδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία), βλέπε επίσης 5.3 «Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας».

Εάν η έκθεση σε α-ΜΕΑ έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να γίνεται ένας έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έπαιρναν α-ΜΕΑ θα πρέπει να παρακολουθηθούν προσεκτικά για υπόταση (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

### **Γαλουχία**

Από περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα καταδεικνύεται ότι εμφανίζονται πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (δείτε παράγραφο 5.2). Αν και αυτές οι συγκεντρώσεις φαίνονται να είναι κλινικά μη σημαντικές, η χρήση του Cibacen κατά το θηλασμό δε συστήνεται για τα πρόωρα νεογνά και τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό, λόγω του δυνητικού κινδύνου καρδιαγγειακών και νεφρικών επιδράσεων και επειδή δεν υπάρχει αρκετή κλινική εμπειρία.

Στην περίπτωση ενός μεγαλύτερου βρέφους, η χρήση του Cibacen κατά το θηλασμό μπορεί να ληφθεί υπόψη με βάση την αναγκαιότητα της θεραπείας για τη μητέρα και τον κίνδυνο για το βρέφος.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Όπως συμβαίνει με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, επιστάται η προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, γιατί μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Εκτίμηση συχνότητας: πολύ σπάνιες <1/10.000, σπάνιες >1/10.000 έως <1/1.000, όχι συχνές >1/1.000 έως <1/100, συχνές >1/100 έως <1/10, πολύ συχνές >1/10.

Το Cibacen έχει βρεθεί ότι είναι καλά ανεκτό. Ανεπιθύμητες ενέργειες, που έχουν σχέση με το Cibacen και άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, παρατίθενται παρακάτω:

### ***Καρδιακές διαταραχές***

Συχνές: αίσθημα παλμών, ορθοστατική υπόταση.

Σπάνιες: συμπτωματική υπόταση, πόνος στο στήθος, στηθάγχη, αρρυθμίες.

Πολύ σπάνιες: ταχυκαρδία, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, εμφράγματα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικές αιμορραγίες.

### ***Αγγειακές διαταραχές***

Συχνές: έξαψη

Βαρεία υπόταση έχει εμφανιστεί μετά την έναρξη ή την αύξηση της δόσης κατά τη θεραπεία. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ορισμένες ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου (βλ. 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”). Μπορεί να εμφανιστεί διαταραχή της όρασης, σπάνια με διαταραχές της συνείδησης (λιποθυμία).

### ***Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος***

Συχνές: Μη ειδικές γαστρεντερικές διαταραχές και ξηροστομία.

Σπάνιες: διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος.

Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα και ειλεός.

### ***Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού***

Συχνές: εξάνθημα, ερύθημα, κνησμός, φωτοευαισθησία.

Σπάνιες: Υπήρξαν σπάνιες αναφορές πέμφυγος σε ασθενείς που έπαιρναν αναστολείς του ΜΕΑ. Μπορεί να συμβούν αλλεργικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, ψωριακό εξάνθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αλωπεκία.

Πολύ σπάνιες: σύνδρομο Stevens-Johnson.

### ***Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων***

Σπάνιες: ηπατίτιδα (κύρια χολοστατική), χολοστατικός ίκτερος (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση», παράγραφος «Προφυλάξεις: ηπατική ανεπάρκεια»).

### ***Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών***

Συχνή: πολουρία, συχνουρία.

Σπάνιες: αύξηση της ουρίας του αίματος, αύξηση της κρεατινίνης του ορού.

Πολύ σπάνιες: επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

### ***Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου***

Συχνές: βήχας, συμπτώματα από το αναπνευστικό. Έχει τεκμηριωθεί ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν βήχα σε σημαντικό αριθμό ασθενών.

Έχουν αναφερθεί σπάνια δύσπνοια, κολπίτιδα, ρινίτιδα, γλωσσίτιδα, βρογχίτιδα και βρογχόσπασμος.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις αγγειοοίδημα, εντοπιζόμενο στους ανώτερους αεραγωγούς, έχει προκαλέσει θανατηφόρο απόφραξη.

### ***Διαταραχές του νευρικού συστήματος***

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση.

Σπάνιες: υπνηλία, κατάθλιψη, ανικανότητα, διαταραχές της ισορροπίας, σύγχυση, θάμβος οράσεως.

Πολύ σπάνιες: δυσγευσία

### ***Ψυχιατρικές διαταραχές***

Σπάνιες: αϋπνία, νευρικότητα και παραισθησίες.

### ***Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος***

Πολύ σπάνιες: αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτοπενία (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση», παράγραφος «Προφυλάξεις: ακοκκιοκυτταραιμία/ουδετεροπενία»).

### ***Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου***

Πολύ σπάνιες: εμβοές ώτων

### ***Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος***

Σπάνιες: αγγειοίδημα, οίδημα των χειλέων ή/και του προσώπου (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση», παράγραφος «Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις»).

Επίσης έχει αναφερθεί αγγειοίδημα λεπτού εντέρου.

### ***Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού***

Σπάνιες: αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυαλγία.

### ***Γενικές διαταραχές και καταστάσεις οδού χορήγησης***

Συχνές: κόπωση

### ***Εργαστηριακά ευρήματα***

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς του MEA, παρατηρήθηκαν ελάχιστες αυξήσεις της ουρίας του αίματος (BUN) και της κρεατινίνης του ορού, που ήταν ανατάξιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας σε λιγότερο από 0,1% των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με Cibacen. Είναι πιθανότερο να συμβούν αυξήσεις σε ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα διουρητικά ή σε ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Έχουν αναφερθεί σε λίγους ασθενείς μειώσεις των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και του αριθμού των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμία ή πανκυτταροπενία, καθώς και αύξηση των ενζύμων του ήπατος και της χολερυθρίνης του ορού. Επίσης έχει αναφερθεί υπερκαλιαιμία. Σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια της G-6-PDH έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας.

### ***Παιδιά***

Το προφίλ των ανεπιθυμητών ενεργειών των παιδιών φαίνεται ότι είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη μακροχρόνια χορήγηση σε παιδιά και τις επιδράσεις της στο ύψος, την εφηβεία και την γενική ανάπτυξη. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα προέρχονται από έναν μικρό αριθμό ασθενών.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### ***Σημεία και συμπτώματα***

Αν και δεν υπάρχει πείρα για υπερδοσολογία με Cibacen, τα συμπτώματα υπερδοσολογίας με αναστολείς του MEA είναι: βαριά υπόταση, καταπληξία, λήθαργος, βραδυκαρδία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια.

## Θεραπεία

Μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης, οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, κατά προτίμηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας προκειμένου να παρακολουθούνται τα ζωτικά όργανα και οι λειτουργίες, καθώς επίσης θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα διόρθωσης.

Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από τον τρόπο και το χρόνο που ελήφθη το φάρμακο καθώς και από τη φύση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων.

Αν η λήψη είναι πρόσφατη, πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα για την αποφυγή της απορρόφησης, όπως έμετος, πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και θειϊκού νατρίου μέσα σε 30 λεπτά από τη λήψη και να επιταχύνεται η απέκκρισή της. Αν και ο δραστικός μεταβολίτης βεναζεπριλάτη είναι μόνον ελάχιστα διυλίσιμος, θα μπορούσε να γίνει σκέψη διύλισης σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία που έχουν πάρει υπερβολική δοσολογία, για υποστήριξη της φυσιολογικής αποβολής. Η χρήση μεμβρανών υψηλής ροής πολυακρυλονιτριλίου πρέπει να αποφεύγεται (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Αν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας και να χορηγούνται αμέσως συμπληρώματα προς αποκατάσταση του άλατος και των υγρών. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αγωγής με αγγειοτασίνη II και κατεχολαμίνες.

Η βραδυκαρδία ή οι εκτεταμένες αγγειακές αντιδράσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση ατροπίνης.

Η χρήση βηματοδότη θα πρέπει να εξετάζεται.

**Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών: 210 779 3777**

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, κωδικός ATC: C09AA07

Το Cibacen (υδροχλωρική βεναζεπρίλη) είναι ένα προφάρμακο, το οποίο μετά από υδρόλυση στη δραστική ουσία βεναζεπριλάτη αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και έτσι παρεμποδίζει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I σε αγγειοτασίνη II.

Οι ευεργετικές επιδράσεις των αναστολέων του ΜΕΑ στην υπέρταση και στην καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να είναι αποτέλεσμα κυρίως της καταστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στο πλάσμα. Η ρενίνη είναι ένα ενδογενές ένζυμο που συντίθεται στους νεφρούς και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία όπου μετατρέπει το αγγειοτασινογόνο σε αγγειοτασίνη I, ένα σχετικά αδρανές δεκαπεπτίδιο. Η αγγειοτασίνη I μετατρέπεται στη συνέχεια από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, μία πεπτιδυλοδιπεπτιδάση, σε αγγειοτασίνη II. Η αγγειοτασίνη II είναι ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό, υπεύθυνο για την αρτηριακή αγγειοσυστολή και την αυξημένη αρτηριακή πίεση, όπως επίσης και για τη διέγερση των επινεφριδίων για έκκριση αλδοστερόνης.

Η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοσπαστικής δράσης και ελάττωση έκκρισης της αλδοστερόνης. Αν και η τελευταία μείωση είναι μικρή, μπορεί να παρατηρηθούν μικρές αυξήσεις της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό, ταυτόχρονα με απώλεια νατρίου και υγρών.

Η διακοπή του φαινομένου της αρνητικής ανατροφοδότησης (negative feedback) της αγγειοτασίνης II στην έκκριση της ρενίνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης της ρενίνης στο πλάσμα.

Μια άλλη λειτουργία του μετατρεπτικού ενζύμου είναι να αποικοδομεί το ισχυρά αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο, τη βραδυκίνη, σε ανενεργούς μεταβολίτες. Άρα, η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης του συστήματος καλκικρεΐνης-κίνινης, το οποίο συμβάλλει σε περιφερική αγγειοδιαστολή ενεργοποιώντας το σύστημα των προσταγλανδινών. Είναι δυνατόν ο μηχανισμός αυτός να εμπλέκεται στην υποτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ και να είναι υπεύθυνος για ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε ασθενείς με υπέρταση η χορήγηση των αναστολέων του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση, στον ίδιο περίπου βαθμό, χωρίς αντισταθμιστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Οι περιφερικές, αρτηριακές αντιστάσεις μειώνονται χωρίς καμιά μεταβολή ή αύξηση της καρδιακής παροχής.

Υπάρχει μία αύξηση στη νεφρική ροή αίματος και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης παραμένει συνήθως αμετάβλητος.

Η επίτευξη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στα ιδανικά επίπεδα μπορεί να απαιτήσει μερικές εβδομάδες θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς. Οι αντιυπερτασικές ιδιότητες διατηρούνται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Η απότομη διακοπή της θεραπείας δεν έχει σχετισθεί με ταχεία αύξηση της πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς του ΜΕΑ είναι αποτελεσματικοί ακόμα και σε ασθενείς με υπέρταση χαμηλής ρενίνης. Αν και οι αντιυπερτασικές επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί στις φυλές που μελετήθηκαν, οι μαύροι υπερτασικοί ασθενείς (συνήθως υπερτασικός πληθυσμός με χαμηλή ρενίνη) είχαν μια μικρότερη κατά μέσο όρο ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ από ό,τι οι ασθενείς που δεν ήταν μαύροι. Αυτή η διαφορά εξαφανίζεται όταν προστίθεται ένα διουρητικό.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι αιμοδυναμικές επιδράσεις από τη θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ προκύπτουν από την αρτηριακή και φλεβική αγγειοδιαστολή. Η συστηματική αγγειακή αντίσταση μειώνεται και η φλεβική χωρητικότητα αυξάνεται. Επομένως, το προφορτίο και το μεταφορτίο μειώνονται. Οι συνέπειες είναι μείωση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας/τριχοειδικής πίεσης (wedge) ή/και αύξηση της καρδιακής παροχής. Η καρδιακή συχνότητα παραμένει αμετάβλητη ή μπορεί και να μειωθεί. Κλινικά, τα σημεία και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας θα βελτιωθούν και η ικανότητα για άσκηση θα αυξηθεί. Αυτές οι επιδράσεις διατηρούνται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία.

### ***Υπέρταση***

Το Cibacen μειώνει την αρτηριακή πίεση σε καθιστή, ύπτια και όρθια θέση σε όλους τους βαθμούς της υπέρτασης. Στους περισσότερους ασθενείς η αντιυπερτασική δράση αρχίζει σε 1 ώρα περίπου μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης από το στόμα και επιτυγχάνεται η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε 2 - 4 ώρες. Η αντιυπερτασική δράση διαρκεί για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση. Κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενης χορήγησης, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης με κάθε δόση επιτυγχάνεται γενικά μετά από 1 εβδομάδα και διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Οι αντιυπερτασικές δράσεις διατηρούνται ανεξάρτητα από τη φυλή, την ηλικία ή από τη βασική δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος. Οι αντιυπερτασικές δράσεις του Cibacen δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών που έκαναν δίαιτα πλούσια ή πτωχή σε νάτριο.

Η απότομη διακοπή του Cibacen δεν έχει συσχετισθεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Σε μία μελέτη σε υγιή άτομα, εφάπαξ δόσεις του Cibacen επέφεραν αύξηση στη νεφρική ροή του αίματος και δεν είχαν καμιά επίδραση στο ρυθμό διήθησης των εσπειραμένων σωληναρίων.

Οι αντιυπερτασικές δράσεις του Cibacen και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι συνεργικές. Η ταυτόχρονη χρήση Cibacen με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, περιλαμβανομένων των β-αναστολέων και των ανταγωνιστών του ασβεστίου, προκάλεσε γενικά ακόμη πρόσθετη μείωση στην αρτηριακή πίεση.

Σε μια κλινική μελέτη με 107 παιδιά, ηλικίας 7 έως 16 ετών, με συστολική ή διαστολική πίεση άνω της 95<sup>ης</sup> εκατοστιαίας θέσης (95<sup>th</sup> percentile), χορηγήθηκαν στους ασθενείς 0,1 ή 0,2 mg/kg υδροχλωρικής βенаζεπρίλης και ακολούθως η δόση αυξήθηκε σε 0,3 ή 0,6 mg/kg με μέγιστη δόση 40 mg μια φορά την ημέρα. Κατά τη διάρκεια της φάσης αύξησης της δόσης, οι ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση υδροχλωρικής βенаζεπρίλης για 8 ημέρες, μεσαία δόση για 7 ημέρες και υψηλή δόση για 14 ημέρες. Η συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση μειώθηκε σημαντικά από την τιμή κατά την έναρξη κατά 10,8 mmHg σε όλα τα άτομα και σε άτομα και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους. Η διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση μειώθηκε επίσης σημαντικά κατά 9,3 mmHg σε όλα τα άτομα.

Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, το 85% των ασθενών των οποίων η αρτηριακή πίεση μειώθηκε

κατά τη διάρκεια της θεραπείας τυχαιοποιήθηκαν είτε σε εικονικό φάρμακο ή σε βεναζεπρίλη και παρακολούθηθηκαν για δύο ακόμη εβδομάδες. Στο τέλος των δύο εβδομάδων, η αρτηριακή πίεση (τόσο η συστολική όσο και η διαστολική) των παιδιών που έλαβαν εικονικό φάρμακο αυξήθηκε κατά 4 έως 6 mmHg περισσότερο από ότι στα παιδιά που έλαβαν βεναζεπρίλη. Η μέση αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (7,9 mmHg) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μεσαία δόση (1,0 mmHg) αλλά όχι στις ομάδες που έλαβαν χαμηλή δόση (3,9 mmHg) ή υψηλή δόση (2,2 mmHg). Συνεπώς δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση δόσης-απόκρισης για τις τρεις δόσεις.

### ***Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια***

Σε ασθενείς, (NHYA κλάσεις II-IV), που υποβλήθηκαν προγενέστερα σε θεραπεία με δακτυλίτιδα και ένα διουρητικό, το Cibacen προκάλεσε αύξηση στην καρδιακή παροχή και στην ανοχή στην άσκηση, και μείωση στην πίεση της πνευμονικής φλέβας, τη συστηματική αγγειακή αντίσταση και την αρτηριακή πίεση. Ο καρδιακός ρυθμός μειώθηκε ελάχιστα. Η θεραπεία με Cibacen σε ασθενείς με Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια μείωσε επίσης την κόπωση, τη συμφόρηση των πνευμόνων, το οίδημα και βελτίωσε την κλάση κατά NYHA. Οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η βελτίωση των αιμοδυναμικών μεταβλητών διαρκεί για 24 ώρες με εφάπαξ ημερήσια δοσολογία.

### ***Εξελισσόμενη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια***

Σε πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, που διήρκεσε 3 χρόνια, 583 ασθενείς με νεφροπάθεια διαφόρου αιτιολογίας και κρεατινίνη ορού, που κυμαινόταν μεταξύ 1,5 έως 4 mg/dL (κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 60 mL/min), με ή χωρίς υπέρταση, έλαβαν με τυχαία επιλογή εικονικό φάρμακο ή Cibacen 10 mg μια φορά την ημέρα. Για να επιτευχθεί ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, προστέθηκαν και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες, σύμφωνα με τις ανάγκες των ασθενών της κάθε ομάδας. Η ομάδα Cibacen είχε μία μείωση 53% του σχετικού κινδύνου επίτευξης του τελικού καταληκτικού σημείου όπως καθορίζεται από το διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού ή την ανάγκη διύλισης. Αυτές οι επωφελείς επιδράσεις συνοδεύονταν από μείωση της αρτηριακής πίεσης και μία σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας. Ασθενείς με πολυκυστική νόσο του νεφρού δεν παρουσίασαν επιβράδυνση της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας όταν έκαναν θεραπεία με Cibacen. Εν τούτοις, το Cibacen μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υπέρτασης σ' αυτούς τους ασθενείς.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### ***Απορρόφηση και συγκέντρωση στο πλάσμα***

Τουλάχιστον το 37% μίας δόσης από το στόμα υδροχλωρικής βεναζεπρίλης απορροφάται. Το προφάρμακο μετατρέπεται στη συνέχεια γρήγορα στο φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη βεναζεπριλάτη. Μετά από χορήγηση υδροχλωρικής βεναζεπρίλης σε άδειο στομάχι, επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις βεναζεπρίλης και βεναζεπριλάτης στο πλάσμα μετά από 30 και 60 - 90 λεπτά αντίστοιχα.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βεναζεπριλάτης μετά από χορήγηση υδροχλωρικής βεναζεπρίλης από το στόμα είναι περίπου το 28% της βιοδιαθεσιμότητας μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του ίδιου του μεταβολίτη. Η λήψη των δισκίων μετά το φαγητό επιβραδύνει την απορρόφηση, αλλά δεν επηρεάζει το ποσό που απορροφάται και μετατρέπεται σε βεναζεπριλάτη. Κατά συνέπεια, η υδροχλωρική βεναζεπρίλη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Στο δοσολογικό φάσμα 5 έως 20 mg, οι περιοχές κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων (AUC) και οι μέγιστες συγκεντρώσεις βεναζεπρίλης και βεναζεπριλάτης στο πλάσμα είναι περίπου ανάλογες προς το ύψος της δόσης. Μικρές, αλλά στατιστικά σημαντικές αποκλίσεις από την αναλογικότητα της δόσης παρατηρούνται στο ευρύτερο δοσολογικό φάσμα των 2 - 80 mg. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην κορεστή δέσμευση της βεναζεπριλάτης από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (MEA).

Η κινητική δεν μεταβάλλεται κατά τη χορήγηση πολλαπλής δοσολογίας (5 - 20 mg εφάπαξ την

ημέρα). Η βεναζεπρίλη δεν συσσωρεύεται. Η βεναζεπριλάτη συσσωρεύεται ελάχιστα μόνον. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων (AUC) σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 20% μεγαλύτερη από αυτήν που παρατηρήθηκε κατά το δοσολογικό διάστημα του πρώτου 24ωρου. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής συσσώρευσης της βεναζεπριλάτης είναι 10 - 11 ώρες. Σταθεροποιημένα επίπεδα επιτυγχάνονται μετά από 2 - 3 ημέρες.

### **Κατανομή**

Περίπου το 95% της βεναζεπρίλης και της βεναζεπριλάτης δεσμεύεται από τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του ορού (πρωταρχικά από τη λευκωματίνη). Η δέσμευση δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Ο σταθερός όγκος κατανομής της βεναζεπριλάτης είναι περίπου 9 λίτρα.

### **Βιομετασχηματισμός**

Η βεναζεπρίλη μεταβολίζεται εκτενώς και ο κύριος μεταβολίτης της είναι η βεναζεπριλάτη. Η μεταβολή αυτή πιστεύεται ότι γίνεται από ενζυματική υδρόλυση, κυρίως στο ήπαρ. Δύο περαιτέρω μεταβολίτες είναι οι ακυλογλυκουρονικές συζεύξεις της βεναζεπρίλης και της βεναζεπριλάτης.

### **Αποβολή**

Η βεναζεπρίλη αποβάλλεται κύρια με μεταβολική κάθαρση. Η βεναζεπριλάτη αποβάλλεται από τα νεφρά και τη χολή. Η νεφρική απέκκριση είναι η κύρια οδός σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μεταβολική κάθαρση της συστηματικά διαθέσιμης βεναζεπριλάτης είναι δευτερεύουσας σημασίας. Στα ούρα, η βεναζεπρίλη αντιστοιχεί σε λιγότερο από 1% και η βεναζεπριλάτη σε περίπου 20% μίας δόσης από το στόμα. Η αποβολή της βεναζεπρίλης από το πλάσμα είναι πλήρης μετά από 4 ώρες. Η αποβολή της βεναζεπριλάτης είναι διφασική, με μία αρχική ημιπερίοδο ζωής περίπου 3 ωρών και μία τελική ημιπερίοδο ζωής περίπου 22 ωρών. Η τελική φάση αποβολής (από 24 ώρες και πάνω) υποδηλοί ισχυρή δέσμευση της βεναζεπριλάτης στο ΜΕΑ.

### **Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών**

#### **Υπερτασικοί ασθενείς**

Οι σταθερές συγκεντρώσεις κοιλιάδας της βεναζεπριλάτης στο πλάσμα συσχετίζονται με το μέγεθος της ημερήσιας δόσης.

#### **Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**

Η απορρόφηση της βεναζεπρίλης και η μετατροπή της σε βεναζεπριλάτη δεν επηρεάζονται. Επειδή η αποβολή είναι ελαφρά βραδύτερη, οι ελάχιστες σταθερές συγκεντρώσεις της βεναζεπριλάτης τείνουν να είναι υψηλότερες σε αυτήν την ομάδα από ό,τι σε υγιή άτομα ή υπερτασικούς ασθενείς.

#### **Ηλικία, ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο και ηπατική δυσλειτουργία**

Η κινητική της βεναζεπρίλης και της βεναζεπριλάτης δεν επηρεάζονται πολύ από το γήρας, την ήπια ή μέτρια νεφρική επιδείνωση (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 80 mL/min) ή το νεφρωσικό σύνδρομο.

Η κινητική και η βιοδιαθεσιμότητα της βεναζεπριλάτης δεν επηρεάζονται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, λόγω κίρρωσης και η δοσολογική ρύθμιση δεν είναι απαραίτητη σ' αυτούς τους ασθενείς.

#### **Βαρεία νεφρική ανεπάρκεια και νεφροπάθεια στο τελευταίο στάδιο**

Η κινητική της βεναζεπριλάτης επηρεάζεται ουσιαστικά από βαρεία νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min), που καθιστά αναγκαία τη μείωση της δοσολογίας σαν αποτέλεσμα βραδύτερης αποβολής και μεγαλύτερης συσσώρευσης. Η βεναζεπρίλη και η βεναζεπριλάτη αποβάλλονται από το πλάσμα ακόμη και σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Η κινητική είναι ίδια με αυτήν σε ασθενείς με βαρεία νεφρική βλάβη.

Μη νεφρική (δηλ. δια της χολής ή μεταβολική) κάθαρση αντιρροπεί μερικά την ελλιπή νεφρική κάθαρση.

## **Αιμοδιύλιση**

Τακτική αιμοδιύλιση με έναρξη τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη χορήγηση της υδροχλωρικής βεναζεπρίλης δεν επηρεάζει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της βεναζεπρίλης και της βεναζεπριλάτης στο πλάσμα, που σημαίνει ότι δεν χρειάζεται να δοθεί επιπρόσθετη δόση μετά τη διύλιση. Μόνο ένα μικρό ποσό βεναζεπριλάτης απομακρύνεται από το σώμα με διύλιση.

## **Συγχορηγούμενη αγωγή**

Η φαρμακοκινητική της υδροχλωρικής βεναζεπρίλης δεν επηρεάζεται από τ' ακόλουθα φάρμακα: υδροχλωροθειαζίδη, φουροσεμίδη, χλωροθαλιδόνη, διγοξίνη, προπρανολόλη, ατενολόλη, νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη, ναπροξένη, ασπιρίνη ή σιμετιδίνη. Ομοίως, η χορήγηση της υδροχλωρικής βεναζεπρίλης δεν επηρεάζει ουσιαστικά τη φαρμακοκινητική αυτών των φαρμάκων (δεν μελετήθηκε η κινητική της σιμετιδίνης).

## **Παιδιά**

Σε 45 υπερτασικά παιδιά ηλικίας 7-16 ετών στα οποία χορηγήθηκαν ημερήσιες δόσεις βεναζεπρίλης 0,1-0,5 mg/kg, η κάθαρση της βεναζεπριλάτης για τα παιδιά 7-12 ετών ήταν 0,35 L/h/kg, πάνω από διπλάσια απ'ότι παρατηρείται στους υγιείς ενήλικες (0,13 L/h/kg) που λαμβάνουν εφάπαξ δόση 10 mg. Στους εφήβους (13-16 ετών) ήταν 0,17 L/h/kg, 27% περισσότερο απ'ότι παρατηρείται στους υγιείς ενήλικες. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της βεναζεπριλάτης στα παιδιά ήταν περίπου 5 ώρες, το ένα τρίτο της αντίστοιχης τιμής για τους ενήλικες.

## **Γαλουχία**

Σε εννέα γυναίκες, χορήγηση δεδομένης μιας από του στόματος δόσης 20 mg βεναζεπρίλης καθημερινά για 3 ημέρες (χρόνος μετά τον τοκετό δεν αναφέρεται), ανιχνεύθηκαν μέγιστα επίπεδα 0,9 µg/L της βεναζεπρίλης στο γάλα σε 1 ώρα μετά τη χορήγηση με 2 µg/L του ενεργού μεταβολίτη βεναζεπριλάτη σε 1,5 ώρα μετά από τη χορήγηση.

Υπολογίζεται ότι το θηλάζον βρέφος θα ελάμβανε μια καθημερινή δόση λιγότερο από 0,14% της μητρικής ρυθμισμένης κατά βάρος δόσης της βεναζεπρίλης.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### ***Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή***

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική λειτουργία σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έως 500 mg/kg/ημέρα υδροχλωρικής βεναζεπρίλης.

Δεν παρατηρήθηκαν άμεσες εμβρυοτοξικές ή τερατογόνες επιδράσεις σε ποντικούς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υδροχλωρική βεναζεπρίλη έως 150 mg/kg/ημέρα, σε αρουραίους έως 500 mg/kg/ημέρα και κουνέλια έως 5 mg/kg/ημέρα.

### ***Μεταλλαξιγένεση***

Σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών δεν βρέθηκαν στοιχεία μεταλλαξιγόνου δυνατότητας.

### ***Καρκινογένεση***

Δεν παρατηρήθηκαν δράσεις ογκογένεσης, όταν χορηγήθηκε υδροχλωρική βεναζεπρίλη σε αρουραίους σε δόσεις έως 150 mg/kg/ημέρα (250 φορές η μέγιστη συνιστώμενη συνολική ανθρώπινη δόση). Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία καρκινογένεσης όταν χορηγήθηκε η υδροχλωρική βεναζεπρίλη για 104 εβδομάδες σε ποντικούς στις ίδιες δοσολογίες.

### ***Τοξικότητα σε παιδιά/εφήβους***



Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με σκοπό τη διερεύνηση της ενδεχομένης τοξικότητας της υδροχλωρικής βεναζεπρίλης σε παιδιά ή εφήβους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο των 5 mg (τεμνόμενα) και 10 mg (μη τεμνόμενα):*

Aerosil, avicel PH 102, hydrogenated castor oil, lactose monohydrate, maize starch, polyvinylpyrrolidone XL, hypromellose, yellow iron oxide (E 172), macrogol 8000, talc, titanium dioxide.

*Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο των 20 mg (μη τεμνόμενα):*

Aerosil, avicel PH 102, hydrogenated castor oil, lactose monohydrate, maize starch, polyvinylpyrrolidone XL, hypromellose, red iron oxide (E 172), yellow iron oxide (E172), macrogol 8000, talc, titanium dioxide.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμιά γνωστή.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάξτε το σε θερμοκρασία δωματίου. Προστατέψτε το από υγρασία και ζέστη (θερμοκρασία κάτω των 30°C).

Το Cibacen πρέπει να φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά που περιέχουν blisters από αλουμίνιο, PA/Al/PVC, PVC/PCTFE ή PVC/PE/PVDC των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 5 mg (2 BLIST. x 14), των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 10 mg (1 BLIST. x 14), των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 20 mg (1 BLIST. x 14).

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμιά ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MEDA Pharmaceuticals A.E.,  
Ευρυτανίας 3,  
152 31 Χαλάνδρι  
Τηλ.:210-6775690  
Fax.: 210-6775695

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο των 5 mg: 6887/23-6-94

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο των 10 mg: 6888/23-6-94

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο των 20 mg: 6889/23-6-94

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

04 Δεκεμβρίου 1990

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

03 Φεβρουαρίου 2010