

ΗΜ. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ SPC και ΦΟΧ:20-08-2004

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

CIBADREX® επικαλυμμένα με υμένιο δισκία
(5+6.25)mg, (10+12.5)mg και (20+25)mg.
(Benazepril hydrochloride + hydrochlorothiazide)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Cibadrex® επικαλυμμένα με υμένιο δισκία των (5+6.25) mg,
(10+12.5) mg και (20+25) mg.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε δισκίο περιέχει

5 mg benazepril hydrochloride και 6.25 mg hydrochlorothiazide (5+6.25) mg ή
10 mg benazepril hydrochloride και 12.5 mg hydrochlorothiazide (10+12.5) mg ή
20 mg benazepril hydrochloride και 25 mg hydrochlorothiazide (20+25) mg.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΜΕ ΆΛΛΑ ΥΠΟΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Δεν ενδείκνυται γενικά από την αρχή η χορήγηση σταθερών συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων. Με βάση τις κλασικές ενδείξεις εφαρμογής αντιυπερτασικής αγωγής, χορηγούνται αρχικά είτε ένα από τα δύο φάρμακα είτε και τα δύο συγχρόνως σε ελεύθερο (όχι σταθερό) συνδυασμό. Είναι σκόπιμη η προσπάθεια εξατομίκευσης της αναλογίας των φαρμάκων του ελεύθερου συνδυασμού, είτε αυτός εφαρμόστηκε εξ αρχής, είτε μετά από αποτυχία της μονοθεραπείας. Για να βελτιωθεί η συμμόρφωση, ο ελεύθερος αντικαθίσταται στη συνέχεια από το σταθερό συνδυασμό με την πλησιέστερη αναλογία των δύο φαρμάκων.

Πρακτικά χορηγούνται αρχικά οι μέσες συνιστώμενες δόσεις αναστολέων είτε των β- είτε των α-αδρενεργικών υποδοχέων, είτε των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, είτε του μετατρεπτικού ενζύμου, οι οποίες - εάν απαιτείται - αυξάνουν μέχρι των ανωτέρων συνιστωμένων ορίων. Επί μη επιτεύξεως ικανοποιητικού αποτελέσματος προστίθεται διουρητικό (θειαζίδη, χλωροθαλιδόνη, ινδαπαμίδα ή διουρητικό της αγκύλης, εάν υπάρχει επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας).

Μπορεί επίσης να αρχίσει η θεραπεία με διουρητικά και να προστεθεί μετά ένα από

τα άλλα φάρμακα. Όταν επιτευχθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα αναζητείται ο σταθερός (έτοιμος) συνδυασμός, που προσεγγίζει προς τον προσδιορισθέντα με την ελεύθερη χωριστή χορήγηση των φαρμάκων. Σε περιπτώσεις θερμοκρασιακών μεταβολών κατά τους θερινούς μήνες είναι πιθανό να χρειασθεί τροποποίηση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του σταθερού συνδυασμού δηλ. προσωρινή επάνοδος στον ελεύθερο συνδυασμό ή μονοθεραπεία.

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία της υπέρτασης όταν η μονοθεραπεία έχει αποτύχει.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Θεραπεία υποκατάστασης: Ένας ελεύθερος συνδυασμός βεναζεπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης, λαμβανόμενος σαν ξεχωριστά δισκία μπορεί να αντικατασταθεί από το Cibadrex. Εάν επιτευχθεί επαρκής μείωση της αρτηριακής πίεσης με έναν ελεύθερο συνδυασμό βεναζεπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης, ο ασθενής μπορεί να μεταφερθεί σε μία δοσολογία Cibadrex της ίδιας περιεκτικότητας σε βεναζεπρίλη.

Θεραπεία δεύτερης γραμμής: Σε ασθενείς, που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη μονοθεραπεία με αναστολείς του MEA, μπορεί να επιτευχθεί μία ουσιαστικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης με μεταφορά στο Cibadrex. Ασθενείς που παίρνουν 10 mg (ή 20 mg) Cibacen μία φορά την ημέρα μπορεί να μεταφερθούν σε (10+12.5)mg ή (20+25)mg Cibadrex μία φορά την ημέρα.

Σε ασθενείς, που παίρνουν ήδη υδροχλωροθειαζίδη ή άλλο θειαζιδικό διουρητικό χωρίς να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να επιτευχθεί μία επιπρόσθετη, ουσιαστικά μεγαλύτερη, μείωση της αρτηριακής πίεσης με μεταφορά στο Cibadrex. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να διακοπεί το διουρητικό για τουλάχιστον 3 ημέρες πριν να γίνει έναρξη της θεραπείας με Cibadrex. Σε ασθενείς, που μεταφέρονται από υδροχλωροθειαζίδη 25 mg ή 50 mg μία φορά την ημέρα, πρέπει να γίνεται έναρξη με (10+12.5) mg Cibadrex και στη συνέχεια μπορεί να προσαρμοσθεί η δοσολογία σύμφωνα με τις ανάγκες.

Ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση ελέγχεται επαρκώς με 25 mg υδροχλωροθειαζίδη την ημέρα, αλλά που έχουν σημαντική απώλεια καλίου με αυτό το δοσολογικό σχήμα, μπορούν να επιτύχουν τον ίδιο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης χωρίς διαταραχή των ηλεκτρολυτών, εάν μεταφερθούν στο Cibadrex (5+6.25) mg. Παρόλα αυτά, τα επίπεδα καλίου πρέπει να ελέγχονται (βλέπε "Προφυλάξεις").

Χρήση σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σε ηλικιωμένους ασθενείς

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε κλινικές μελέτες μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Cibadrex και νεώτερων ασθενών. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 mL/min (κρεατινίνη ορού περίπου <3 mg/dL ή 265 μmol/L) συνιστάται η συνηθισμένη δοσολογία του Cibadrex, που τιτλοποιείται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση. Η δοσολογία πρέπει να καθορίζεται προσεκτικά σε ηλικιωμένους ασθενείς και/ή ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 60 mL/min) (βλέπε "Φαρμακοκινητικές ιδιότητες" της υδροχλωροθειαζίδης). Σε ασθενείς με

βαρεία νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min), που χρειάζονται θεραπεία με ένα διουρητικό, είναι προτιμότερη η χορήγηση βεναζεπρίλης σε συνδυασμό με ένα διουρητικό της αγκύλης παρά μ'ένα θειαζιδικό διουρητικό. Το Cibadrex αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Παιδιά

Δεν έχει διαπιστωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cibadrex σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στη βεναζεπρίλη, σε οποιοδήποτε άλλο αναστολέα του MEA ή στα έκδοχα του προϊόντος
- Γνωστή υπερευαισθησία στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε άλλα σουλφοναμιδικά παράγωγα.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενου με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς MEA
- Ιδιοπαθές ή κληρονομικό αγγειοοίδημα.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min), ανουρία
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
- Ανθεκτική υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.
- Κύηση (βλ. 4.6)
- Γαλουχία. (βλ. 4.6)

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

4.4.1 Προειδοποιήσεις

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

Συμπτωματική υπόταση

Σημαντική μείωση της πίεσεως μπορεί να παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (υποτασικό φαινόμενο πρώτης δόσης).

Όπως και με άλλους αναστολείς του MEA, έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση σε σπάνιες περιπτώσεις σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς. Είναι περισσότερο πιθανόν να συμβούν σε ασθενείς με απώλεια όγκου ή άλατος, σαν αποτέλεσμα μακροχρόνιας θεραπείας με διουρητικά, περιορισμού άλατος στη διατροφή τους, διύλισης, διάρροιας ή εμέτου. Η απώλεια όγκου ή/και άλατος πρέπει να διορθωθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Cibadrex, ενώ πρέπει να εξετάζεται η έναρξη της αγωγής με χαμηλότερη δόση.

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.

Το Cibadrex πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς, που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά. Το θειαζιδικό συστατικό του

Cibadrex μπορεί να ενισχύσει τη δράση άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Εάν συμβεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να του χορηγηθεί, εάν υπάρχει ανάγκη, φυσιολογικός ορός ενδοφλέβια. Η θεραπεία με Cibadrex μπορεί να συνεχισθεί αφού επανέλθουν στο φυσιολογικό η αρτηριακή πίεση και ο όγκος αίματος.

Σε ασθενείς με βαρεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσει υπερβολική μείωση της πίεσεως, που μπορεί να συνοδεύεται από ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαιμία και (σπάνια) από οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική επιτήρηση. Πρέπει να παρακολουθούνται στενά τις πρώτες δύο εβδομάδες θεραπείας και οποτεδήποτε αυξάνεται η δοσολογία της βεναζεπρίλης ή του διουρητικού.

Αναφυλακτοειδείς και συναφείς αντιδράσεις

Προφανώς επειδή οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) επηρεάζουν το μεταβολισμό των εικοσανοειδών και πολυπεπτιδίων, περιλαμβανόμενης της ενδογενούς βραδυκινίνης, οι ασθενείς, που παίρνουν αναστολείς του ΜΕΑ (περιλαμβανόμενου του Cibadrex) μπορεί να έχουν ποικιλία ανεπιθύμητων ενεργειών, μερικές από αυτές σοβαρές.

Αγγειοοίδημα

Αγγειακό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή 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 ένα 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.

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 αραίωσης) 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.

Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας

Το Cibadrex πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική νόσο.

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.

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επιδεινώσουν την αζωθαιμία σε αυτούς τους ασθενείς και οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης δοσολογίας μπορεί να είναι αθροιστικές.

Σε ασθενείς με βαρεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, των οποίων η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτηθεί από τη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ (περιλαμβανόμενης της βεναζεπρίλης) μπορεί να συσχετισθεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και (σπάνια) οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική επιτήρηση. Πρέπει να παρακολουθούνται στενά τις

πρώτες δύο εβδομάδες θεραπείας και οποτεδήποτε αυξάνεται η δοσολογία της βεναζεπρίλης ή του διουρητικού.

Σε μία μικρή μελέτη υπερτασικών ασθενών με μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, η θεραπεία με βεναζεπρίλη συσχετίστηκε με αυξήσεις του αζώτου της ουρίας του αίματος και των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού (συνήθως ελάσσονες και παροδικές). Αυτές οι αυξήσεις ήταν αναστρέψιμες κατά τη διακοπή της βεναζεπρίλης ή της διουρητικής θεραπείας ή και των δύο. Εάν παρόμοιοι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία με Cibadrex, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική επιτήρηση με χαμηλές δόσεις προσεκτική τιτλοποίηση και έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια των λίγων πρώτων εβδομάδων θεραπείας.

Μερικοί υπερτασικοί ασθενείς, που παίρνουν βεναζεπρίλη με μη εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική αγγειακή νόσο, παρουσίασαν αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος και αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού (συνήθως ελάχιστα και παροδικά), ιδιαίτερα όταν χορηγήθηκε η βεναζεπρίλη με ένα διουρητικό. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί μείωση της δοσολογίας του Cibadrex. Η αξιολόγηση του υπερτασικού ασθενή πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε "Αντενδείξεις" και "Δοσολογία και τρόπος χορήγησης").

Μεταμόσχευση νεφρού

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

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 ερυθηματώδη 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 σε θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ. Ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός. Ασθενείς, που παίρνουν αναστολείς του ΜΕΑ και αναπτύσσουν ίκτερο ή μεγάλη αύξηση στα ηπατικά ένζυμα, πρέπει να διακόψουν τον αναστολέα του ΜΕΑ και να βρίσκονται υπό ιατρική επιτήρηση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Cibadrex πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, επειδή ελάχιστες μεταβολές στο ισοζύγιο των υγρών και των ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κώμα (βλέπε και "Ηπατική ανεπάρκεια" και κεφ. 4.3).

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά προκαλούν έξαρση ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

4.4.2 Προφυλάξεις

Μεταβολές των ηλεκτρολυτών του ορού

Αυξημένα επίπεδα καλίου στον ορό έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς του ΜΕΑ, περιλαμβανόμενης της βεναζεπρίλης. Στους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας μπορεί να περιλαμβάνονται νεφρική ανεπάρκεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης και συγχρόνηση παραγόντων για θεραπεία της υποκαλιαιμίας (βλέπε "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης").

Τα συμπληρώματα καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά γενικά δε 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.

Ο συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ με θειαζιδικό διουρητικό δεν αποκλείει της εμφάνιση υποκαλιαιμίας. Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά έχει συσχετισθεί με υποκαλιαιμία, υπονατρία και υποχλωραιμική αλκάλωση. Αυτές οι διαταραχές έχουν προκαλέσει μερικές φορές ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: ξηροστομία, δίψα, αδυναμία, υπνηλία, ανησυχία, μυικούς πόνους ή κράμπες, μυική κόπωση, υπόταση, ολιγουρία, ταχυκαρδία και ναυτία. Η υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να ευαισθητοποιήσει ή να επιτείνει την ανταπόκριση της καρδιάς σε τοξικές επιδράσεις της δακτυλίτιδας. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς, που πάσχουν από κίρρωση του ήπατος, ασθενείς με έντονη διούρηση, ασθενείς των οποίων η λήψη ηλεκτρολυτών από το στόμα είναι ανεπαρκής και ασθενείς, που κάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Πρέπει να γίνονται σε τακτά διαστήματα αρχικοί και περιοδικοί προσδιορισμοί των

ηλεκτρολυτών του ορού, για ανίχνευση οποιασδήποτε διαταραχής της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών.

Θεραπεία με άλας καλίου ή και καλιοδεσμευτικά διουρητικά πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς, που παίρνουν έναν αναστολέα του ΜΕΑ και θειαζιδικό διουρητικό, περιλαμβανόμενου του Cibadrex, εκτός εάν αυτό θεωρηθεί αναγκαίο (βλέπε "Αλληλεπιδράσεις").

Η απέκκριση ασβεστίου μειώνεται από τα θειαζιδικά διουρητικά. Έχουν παρατηρηθεί παθολογικές μεταβολές στον παραθυρεοειδή αδένα με υπερασβεστιαμία και υποφωσφαταιμία σε λίγους ασθενείς σε παρατεταμένη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Εάν συμβεί υπερασβεστιαμία, χρειάζεται περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς αδένα. Οι κοινές επιπλοκές του υπερπαραθυρεοειδισμού, όπως νεφρολιθίαση, οστική απορρόφηση και πεπτική εξέλκωση δεν έχουν παρατηρηθεί.

Τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου από τα ούρα, που μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα υπομαγνησιαιμία.

Άλλες μεταβολικές διαταραχές:

Σε υψηλότερες δόσεις, τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να μειώσουν την ανοχή στη γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές στη δοσολογία της ινσουλίνης ή των υπογλυκαιμικών παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζιδικά διουρητικά.

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό.

Δοκιμασία anti-doping

Η Υδροχλωροθειαζιδη μπορεί να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε δοκιμασία anti-doping

Βήχας

Επίμονος, ξηρός βήχας έχει αναφερθεί με αναστολές του ΜΕΑ, που οφείλεται προφανώς σε παρεμπόδιση της διάσπασης της ενδογενούς βραδυκινίνης. Αυτός ο βήχας υποχωρεί πάντα μετά από διακοπή της θεραπείας.

Στη διαφορική διάγνωση του βήχα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο βήχας που προκαλείται από αναστολές του ΜΕΑ.

Χειρουργική/αναισθησία

Οι αναστολές 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 δυνητικά 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 ΙΙ, δευτεροπαθώς στην αντιρροπιστική έκλυση ρενίνης. Αν δεν είναι δυνατό να διακοπεί η χορήγηση του αναστολέα ΜΕΑ, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για τη διατήρηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος.

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 φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

BENAZEPIΡΙΔΗ

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μετριάζουν την προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπειρονολακτόνη, τριαμετερένη 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.

Διουρητικά

Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα όσοι είναι υποογκαιμικοί και/ή 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, 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.

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.

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.

ΥΔΡΟΧΛΩΡΟΘΕΙΑΖΙΔΗ

Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά

Τα θειαζιδικά διουρητικά ενισχύουν τη δράση των παραγώγων κουραρίου

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Τα θειαζιδικά διουρητικά ενισχύουν τη δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων (π.χ. γουανεθιδίνη, μεθυλντόπα, β-αναστολείς, αγγειοδιασταλτικά, ανταγωνιστές του ασβεστίου, αναστολείς του ΜΕΑ).

Υπήρξαν αναφορές στη βιβλιογραφία αιμολυτικής αναιμίας, που συνέβη σε ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζιδης και μεθυλντόπα.

Κορτικοστεροειδή, ACTH, αμφοτερικίνη Β, καρβеноξαλόνη και διεγερτικά υπακτικά

Η υποκαλιαιμική δράση των διουρητικών μπορεί να αυξηθεί από τα κορτικοστεροειδή, την ACTH, την αμφοτερικίνη Β, την καρβеноξαλόνη και τα διεγερτικά υπακτικά (βλέπε επίσης "Προφυλάξεις").

Καρδιακοί γλυκοσίδες

Οι οφειλόμενες στα θειαζιδικά διουρητικά υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαμία ανεπιθύμητες ενέργειες, ευνοούν την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που

προκαλούνται από δακτυλίτιδα (βλέπε "Προφυλάξεις").

Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται σε παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων. Οι εφάπαξ δοσολογίες είτε χολεστυραμίνης, είτε της χολεστιπόλης δεσμεύουν την υδροχλωροθειαζίδα και μειώνουν την απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σύστημα μέχρι 85% και 43% αντίστοιχα.

Άλλες

Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθυμητών ενεργειών, που προκαλούνται από την αμανταδίνη, μπορεί να ενισχύσει την υπεργλυκαιμική δράση της διαζοξιδης και μπορεί να μειώσει τη νεφρική απέκκριση κυτταροτοξικών φαρμάκων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσει τις μυελοκατασταλτικές δράσεις τους.

Η βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδίνη) προφανώς λόγω μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου.

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με βιταμίνη D ή με άλατα του ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού.

Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και επιπλοκών του τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΒΕΝΑΖΕΠΡΙΛΗΣ ΚΑΙ ΥΔΡΟΧΛΩΡΟΘΕΙΑΖΙΔΗΣ

Λίθιο

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του MEA 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.

Επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζιδικά διουρητικά, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο είναι προφανώς αυξημένος, όταν, ένα θειαζιδικό διουρητικό χορηγείται με έναν αναστολέα του MEA όπως σε θεραπεία με Cibadrex. Απαιτείται προσοχή εάν χορηγούνται ταυτόχρονα Cibadrex και λίθιο και συνιστάται συχνός έλεγχος των επιπέδων λιθίου του ορού.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Έχει αποδειχθεί ότι η υποτασική δράση των αναστολέων του MEA 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 MEA. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι αναστολείς του MEA 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.

Οι διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές επιδράσεις των θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να μειωθούν από την ταυτόχρονη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Το Cibadrex αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης .

Κατάλληλες και καλά ελεγχόμενες μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους. Οι αναστολείς του ΜΕΑ περνούν τον πλακούντα και μπορούν να προκαλέσουν εμβρυϊκή και νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα όταν χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες.

Η έκθεση του εμβρύου σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει συσχετισθεί με νεογνική υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια, δυσμορφίες του προσώπου ή του κρανίου και/ή θάνατο. Έχει επίσης αναφερθεί ολιγοϋδράμνιο της μητέρας το οποίο αντανακλά τη μειωμένη νεφρική λειτουργία του εμβρύου. Έχουν αναφερθεί σε σχέση με το ολιγοϋδράμνιο, βράχυνση των άκρων, κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, υποπλαστική ανάπτυξη πνευμόνων και καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.

Τα βρέφη που εκτέθηκαν σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλαιμία. Η ολιγουρία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με διατήρηση της πίεσης του αίματος και νεφρική διήθηση. Έχουν επίσης αναφερθεί καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, γεννήσεις πρόωρων, ανοικτός αρτηριακός πόρος και θάνατος των εμβρύων, αλλά δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί αν σχετίζονται με την αναστολή του ΜΕΑ ή την υποκείμενη νόσο της μητέρας.

Δεν είναι γνωστό αν η έκθεση που περιορίζεται μόνο κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να επηρεάσει ανεπιθύμητα την τελική έκβαση στο έμβryo. Οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν κάποιο αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo.

Ενδομήτρια έκθεση σε θειαζιδικά διουρητικά συσχετίζεται με θρομβοπενία του εμβρύου ή του νεογνού και μπορεί να συσχετίζεται και με άλλες παρενέργειες, που έχουν συμβεί σε ενήλικες. Η υδροχλωροθειαζιδική περνά τον πλακούντα και οι συγκεντρώσεις, που απαντώνται στην ομφαλική φλέβα, προσεγγίζουν εκείνες του μητρικού πλάσματος. Συσσωρεύεται στο αμνιακό υγρό, φθάνοντας σε συγκεντρώσεις μέχρι και 19 φορές υψηλότερες από εκείνες στο πλάσμα της ομφαλικής φλέβας.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Η βεναζεπρίλη και η βεναζεπριλάτη βρέθηκαν ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα, αλλά οι μέγιστες συγκεντρώσεις ήταν μόνο το 0.3% εκείνων, που μετρήθηκαν στο πλάσμα. Το κλάσμα βεναζεπριλάτης, που φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία του βρέφους, πρέπει να είναι αμελητέο.

Η υδροχλωροθειαζιδική απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να καταστείλει τη γαλουχία.

Το Cibadrex αντενδείκνυται σε γυναίκες που θηλάζουν.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Όπως και με τα άλλα αντιυπερτασικά, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, γιατί μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που συνέβησαν με το Cibadrex, ήταν ίδιες με εκείνες, που έχουν αναφερθεί με βεναζεπρίλη ή υδροχλωροθειαζίδη και συνήθως ήταν ήπιες και παροδικές.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, που έχουν σχέση με τη **Βεναζεπρίλη** και άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, παρατίθενται πάρα κάτω:

Καρδιαγγειακό σύστημα

Συχνές : αίσθημα παλμών, ορθοστατικά συμπτώματα.

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

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

Βαρεία υπόταση έχει εμφανιστεί μετά την έναρξη ή την αύξηση της δόσης κατά τη θεραπεία. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ορισμένες ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου (βλέπε "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση"). Μπορεί να εμφανιστεί διαταραχή της όρασης, σπάνια με διαταραχές της συνείδησης (συγκοπτική κρίση).

Γαστρεντερικό σύστημα

Συχνές: Μη ειδικές γαστρεντερικές διαταραχές και ξηροστομία.

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

Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα και ειλεός.

Δέρμα

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, εξανθηματική ψωρίαση, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αλωπεκία.

Πολύ σπάνιες: σύνδρομο Stevens-Johnson.

Ήπαρ και χοληδόχος πόρος

Σπάνιες: ηπατίτιδα (κύρια χολοστατική), χολοστατικός ίκτερος (βλέπε "Προειδοποιήσεις: ηπατική ανεπάρκεια").

Ουροποιητικό σύστημα

Συχνές : συχνουρία.

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

Πολύ σπάνιες: επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε "Προφυλάξεις").

Αναπνευστικό σύστημα

Συχνές: ξηρός βήχας, συμπτώματα από το αναπνευστικό. Έχει τεκμηριωθεί ότι οι

αναστολείς του MEA προκαλούν βήχα σε σημαντικό αριθμό ασθενών.

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

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

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση.

Σπάνιες: υπνηλία, αϋπνία, νευρικότητα και παραισθησίες. Κατάθλιψη, ανικανότητα, διαταραχές της ισορροπίας, σύγχυση, θάμβος οράσεως.

Αίμα

Πολύ σπάνιες: αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτοπενία (βλέπε επίσης Προειδοποιήσεις: ακοκκιοκυτταραιμία/ουδετεροπενία").

Αισθητήρια όργανα

Πολύ σπάνιες: εμβοές ότων και δυσγευσία.

Αλλεργικές και ανοσολογικές αντιδράσεις

Σπάνιες: αγγειοοίδημα, οίδημα των χειλέων ή/και του προσώπου (βλέπε "Προειδοποιήσεις").

Μυοσκελετικό σύστημα

Σπάνιες: αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυαλγία.

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 (βλέπε "Προφυλάξεις").

Εχουν 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. Σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια της G-6-PDH έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν με θειαζιδικά διουρητικά μόνο, περιλαμβανόμενης της **Υδροχλωροθειαζίδης**, συχνά με μεγαλύτερες δόσεις από αυτές που περιέχονται στο Cibadrex αναφέρονται παρακάτω.

Συνήθειες: κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος, απώλεια όρεξης, ήπια ναυτία και έμετος, ορθοστατική υπόταση που μπορεί να επιδεινωθεί από το οινόπνευμα, τα αναισθητικά ή κατασταλτικά, ανικανότητα.

Σπάνιες: φωτοευαισθησία, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια και γαστρεντερικές διαταραχές, ενδοηπατική χολόσταση ή ίκτερος, καρδιακές αρρυθμίες, κεφαλαλγία, ζάλη ή

θόλωση της διάνοιας, διαταραχές του ύπνου, κατάθλιψη, παραισθησίες, διαταραχές της όρασης, θρομβοκυτοπενία, μερικές φορές με πορφύρα.

Πολύ σπάνιες: νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αντιδράσεις όμοιες με του δερματικού ερυθματώδη λύκου, επαναδραστηριοποίηση του δερματικού ερυθματώδη λύκου, παγκρεατίτιδα, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αναπνευστική δυσφορία περιλαμβανόμενης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος.

Ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Δεν είναι διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες για τη θεραπεία της υπερδοσολογίας με Cibadrex.

Σε δηλητηρίαση, που οφείλεται σε υπερδοσολογία υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να παρατηρηθούν τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα: ζάλη, ναυτία, υπνηλία, υποογκαιμία, υπόταση και διαταραχές ηλεκτρολυτών, συνοδευόμενες από καρδιακές αρρυθμίες και μυϊκούς σπασμούς. Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με βεναζεπρίλη. Το κύριο σημείο υπερδοσολογίας θα ήταν έντονη υπόταση.

Θεραπεία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο, ούτε για την υδροχλωροθειαζίδη ούτε για την βεναζεπρίλη. Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Εάν η λήψη είναι πρόσφατη, προκαλέστε έμετο ή κάντε πλύση στομάχου. Μπορεί να χορηγηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας για τη μείωση της απορρόφησης. Τα πόδια του ασθενή πρέπει να κρατηθούν ανασηκωμένα και να αποκατασταθούν οι απώλειες σε υγρά και σε ηλεκτρολύτες. Έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας μέχρι η κατάσταση του ασθενή να επανέλθει στο φυσιολογικό.

Αν και ο ενεργός μεταβολίτης βεναζεπριλάτη είναι ελάχιστα διυλιτός, η διύλιση θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι υποστηρίζει τη φυσιολογική αποβολή σε ασθενείς, που έχουν πάρει υπερβολική δόση με σοβαρά επιβαρυνόμενη νεφρική λειτουργία (βλέπε "Προφυλάξεις"). Σε περίπτωση έντονης υπότασης, χορηγήστε την κατάλληλη θεραπεία.

Προσοχή ! Επιβάλλεται η φύλαξη όλων των φαρμάκων μακριά από τα παιδιά

Τηλέφωνο του "Κέντρου Δηλητηριάσεων": 210 7793777.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC:C09BA07

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιυπερτασικό (αναστολέας του μετατρεπτικού

ενζύμου της αγγειοτασίνης και διουρητικό).

Η 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 Ι σε αγγειοτασίνη ΙΙ.

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 Ι, ένα σχετικά αδρανές δεκαπεπτίδιο. Η αγγειοτασίνη Ι μετατρέπεται στη συνέχεια από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, μια πεπτιδυλοδιπεπτιδάση, σε αγγειοτασίνη ΙΙ. Η αγγειοτασίνη ΙΙ 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 ΙΙ στο πλάσμα, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοσυσπαστικής 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 ΙΙ 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 βραδυκινίνη, σε ανενεργούς μεταβολίτες. Άρα η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης του συστήματος καλρικρεΐνης-κινίνης, 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 μια 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.

Η υδροχλωρική βεναζεπρίλη 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 δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών, που έκαναν δίαιτα, πλούσια ή πτωχή σε νάτριο. Η απότομη διακοπή της δεν έχει συσχετισθεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σε μία μελέτη σε υγιή άτομα, εφάπαξ δόσεις της επέφεραν αύξηση στη νεφρική ροή του αίματος και δεν είχαν καμιά επίδραση στο ρυθμό διήθησης των εσπειραμένων σωληναρίων.

Τα θειαζιδικά διουρητικά δρουν κύρια στο άπω νεφρικό σωληνάριο (άπω εσπειραμένο τμήμα), αναστέλλοντας την επαναπορρόφηση του NaCl (ανταγωνιζόμενα τη συμμεταφορά του Na⁺ - Cl⁻) και προάγοντας την επαναπορρόφηση Ca⁺⁺ (με έναν άγνωστο μηχανισμό).

Η αυξημένη παροχή Na⁺ και ύδατος στο σωληνάριο συλλογής του φλοιού και/ή ο υψηλότερος ρυθμός ροής οδηγεί σε αυξημένη έκκριση και απέκκριση K⁺ και H⁺.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, προκαλείται διούρηση μετά από χορήγηση μόλις 12.5 mg υδροχλωροθειαζίδης. Η επακόλουθη αύξηση στην απέκκριση νατρίου και χλωρίου από τα ούρα και η λιγότερο έντονη αύξηση της καλιοούρησης είναι δοσοεξαρτώμενες. Η διουρητική και νατριουρητική δράση αρχίζει σε 1 - 2 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα υδροχλωροθειαζίδης, φθάνει τη μέγιστη τιμή μετά 4 - 6 ώρες και μπορεί να διαρκέσει 10 - 12 ώρες.

Η προκαλούμενη από τα θειαζιδικά διούρηση οδηγεί αρχικά σε μείωση του όγκου του πλάσματος, της καρδιακής παροχής και της συστημικής αρτηριακής πίεσης. Το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης μπορεί να ενεργοποιηθεί. Η υποτασική δράση διατηρείται κατά τη διάρκεια συνεχούς χορήγησης, προφανώς λόγω μείωσης της συνολικής περιφερικής αγγειακής αντίστασης. Η καρδιακή παροχή επανέρχεται στις πριν από τη θεραπεία τιμές, ο όγκος του πλάσματος παραμένει ελαφρά μειωμένος και η δράση της ρενίνης του πλάσματος μπορεί να αυξηθεί.

Βεναζεπρίλη/υδροχλωροθειαζίδη

Η αναστολή του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης από τη βεναζεπρίλη προκαλεί μία συνεργική αντιυπερτασική δράση με την υδροχλωροθειαζίδη, αποκλείοντας την απαντητική ρυθμιστική διέγερση, που προκαλείται από το διουρητικό.

Η διέγερση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης από την υδροχλωροθειαζίδη καθιστά την αρτηριακή πίεση περισσότερο εξαρτώμενη από τα επίπεδα της αγγειοτασίνης II, ενισχύοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της βεναζεπρίλης.

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών απεδείχθη ότι ο συνδυασμός βεναζεπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης είχε αθροιστική διεγερτική δράση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και αθροιστική ανασταλτική δράση στην αλδοστερόνη.

Κλινικές μελέτες παρέχουν μαρτυρία ότι η χαμηλότερη δοσολογία Cibadrex

(5+6.25 mg), χορηγούμενη μία φορά την ημέρα, ελέγχει την αρτηριακή πίεση σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με ήπια έως μέτρια υπέρταση και ότι σε αυτούς τους ασθενείς το Cibadrex (10+12.5) mg μία φορά την ημέρα προκαλεί κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης. Το Cibadrex (20+25) mg μία φορά την ημέρα προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από ό,τι εάν το καθένα συστατικό χορηγείτο ξεχωριστά ή από ό,τι το Cibadrex (5+6.25) mg ή (10+12.5) mg, χορηγούμενο μία φορά την ημέρα ή κατά ένα ποσό που αντιστοιχεί σε Cibadrex (10+12.5) mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα. Το Cibadrex (20+25) mg δύο φορές την ημέρα μείωσε τη διαστολική πίεση κατά περίπου 18 mm Hg 12 ώρες μετά τη χορήγηση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και συγκεντρώσεις στο πλάσμα

Δεν υπάρχει φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ των συστατικών του Cibadrex, δηλ. υδροχλωρική βεναζεπρίλη και υδροχλωροθειαζίδη και η βιοδιαθεσιμότητα ενός εκάστου των συστατικών δεν επηρεάζεται, όταν χορηγούνται μαζί. Ο σταθερός συνδυασμός δισκίων Cibadrex είναι βιοϊσοδύναμος προς τη χορήγηση ξεχωριστά των δύο συστατικών.

Τουλάχιστον το 37% μίας δόσης από το στόμα υδροχλωρικής βεναζεπρίλης απορροφάται. Το προφάρμακο στη συνέχεια μετατρέπεται γρήγορα στο φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη βεναζεπριλάτη.

Μετά από χορήγηση σε κενό στομάχο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις βεναζεπρίλης και βεναζεπριλάτης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 0.5 και 1 - 1.5 ώρες αντίστοιχα. Απορροφάται περίπου το 60 - 80% μίας δόσης υδροχλωροθειαζίδης από το στόμα. Μέγιστες συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1.5 έως 3 ώρες. Διακυμάνσεις στην απορρόφηση της υδροχλωρικής βεναζεπρίλης και της υδροχλωροθειαζίδης, απουσία τροφής, είναι μικρής κλινικής σημασίας.

Μέσα στο θεραπευτικό δοσολογικό φάσμα, η συστηματική διαθεσιμότητα της βεναζεπρίλης, της βεναζεπριλάτης και της υδροχλωροθειαζίδης είναι περίπου αναλογική της δόσης. Η πολλαπλή δοσολογία δε μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της υδροχλωρικής βεναζεπρίλης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Κατανομή

Περίπου το 95% της βεναζεπρίλης και της βεναζεπριλάτης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του ορού (κύρια τη λευκοματίνη). Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση της βεναζεπριλάτης είναι περίπου 9 L.

Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται στα ερυθροκύτταρα. Στη φάση αποβολής οι συγκεντρώσεις στα ερυθροκύτταρα είναι 3 - 9 φορές υψηλότερες από ό,τι στο πλάσμα. Περίπου το 40 - 70% της υδροχλωροθειαζίδης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης αποβολής υπολογίζεται σε 3 - 6 L/kg (αντίστοιχο με 210 - 420 L για 70 kg σωματικού βάρους).

Βιομετατροπή

Η βεναζεπρίλη μεταβολίζεται εκτενώς. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η βεναζεπριλάτη. Δύο άλλοι μεταβολίτες είναι οι γλυκουρονιδικές συζεύξεις της βεναζεπρίλης και της βεναζεπριλάτης.

Πολύ μικρή ποσότητα υδροχλωροθειαζίδης μεταβολίζεται. Ο μόνος μεταβολίτης, που βρέθηκε (σε ίχνη) είναι η 2-amino-4-chloro-*m*-benzenedisulfonamide.

Αποβολή

Η βεναζεπρίλη απομακρύνεται πλήρως από το πλάσμα μετά από 4 ώρες, κύρια με βιομετασχηματισμό. Η αποβολή της βεναζεπριλάτης είναι διφασική με αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 3 ώρες και με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 22 ώρες. Η τελική φάση αποβολής (από 24 ώρες και πάνω) υποδηλοί ισχυρή δέσμευση της βεναζεπριλάτης στο ΜΕΑ. Η βεναζεπριλάτη αποβάλλεται μέσω των νεφρών και της χολής. Η νεφρική απέκκριση είναι προφανώς η κύρια οδός σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στα ούρα η βεναζεπρίλη υπολογίζεται σε λιγότερο από 1% και η βεναζεπριλάτη στο 20% μίας δόσης υδροχλωρικής βεναζεπρίλης από το στόμα.

Η αποβολή της υδροχλωροθειαζίδης είναι διφασική με αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ωρών και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 10 ωρών (από 10 έως 12 ώρες και πάνω). Η αποβολή γίνεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω των νεφρών σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Κατά μέσο όρο, 50 - 75% μίας δόσης από το στόμα βρέθηκε στα ούρα σε αναλλοίωτη μορφή.

Ιδιαίτερες ομάδες ασθενών

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 συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση της βεναζεπριλάτης τείνουν να είναι υψηλότερες σ'αυτήν την ομάδα από ό,τι σε υγιή άτομα ή σε υπερτασικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της βεναζεπρίλης και της βεναζεπριλάτης δεν επηρεάζεται πολύ από τη μεγάλη ηλικία και την ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 80 mL/min). Η φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης μεταβάλλεται σημαντικά σε αυτούς τους ασθενείς. Η κάθαρση του διουρητικού μειώνεται σημαντικά, με αποτέλεσμα σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η ελαττωμένη κάθαρση στους ηλικιωμένους πιστεύεται ότι οφείλεται σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι θεραπευτικές δόσεις του Cibadrex σε ηλικιωμένους και ασθενείς με νεφρική επιβάρυνση μπορεί να είναι χαμηλότερες από εκείνες σε νέους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το Cibadrex αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η κίρρωση του ήπατος δε μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της βεναζεπριλάτης και της υδροχλωροθειαζίδης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Στο κουνέλι δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες δράσεις σε δοσολογίες μέχρι 10 mg/kg. Στον αρουραίο δε σημειώθηκαν δράσεις, που είχαν σχέση με τη θεραπεία σε μητέρες και γόνους κατά τη διάρκεια της περί και μετά τον τοκετό περίοδο. Τα επί μέρους συστατικά υδροχλωρική βεναζεπρίλη και υδροχλωροθειαζίδη δοκιμάστηκαν ξεχωριστά. Με τη βεναζεπρίλη δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες δράσεις σε ποντικούς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μέχρι 150 mg/kg/ημέρα, σε αρουραίους, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μέχρι 500 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μέχρι 5 mg/kg/ημέρα. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους (μέχρι 1000 mg/kg) ή σε ποντικούς (μέχρι 3000 mg/kg).

Μεταλλαξιγένεση

Σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών δε βρέθηκε μεταλλαξιγόνο δυνατότητα.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν γίνει μελέτες καρκινογένεσης με Cibadrex. Τα επί μέρους συστατικά, η υδροχλωρική βεναζεπρίλη και η υδροχλωροθειαζίδη, έχουν δοκιμασθεί χωριστά. Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη ογκο- γεννητικής δράσης, όταν χορηγήθηκε βεναζεπρίλη σε αρουραίους ή ποντικούς σε δόσεις μέχρι 150 mg/kg/ημέρα (250 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση στον άνθρωπο). Σύμφωνα με στοιχεία διαθέσιμα από πειράματα, η υδροχλωροθειαζίδη δεν έδωσε στοιχεία καρκινογόνου δράσης (Σε ποντικούς ηπατοκυτταρικοί όγκοι εμφανίστηκαν μόνο σε άρρενες, στους οποίους χορηγήθηκε υψηλή δοσολογία. Όμως αυτή η συχνότητα δεν ξεπέρασε τα επίπεδα, που ιστορικά βρέθηκαν σε μάρτυρες).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο των (5+6.25) mg:

Hydrogenated castor oil, lactose, polyvidone, hydroxypropyl methylcellulose, macrogol 8000, talc, titanium dioxide.

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο των (10+12.5) mg και (20+25) mg:

Hydrogenated castor oil, lactose, polyvidone, hydroxypropyl methylcellulose, macrogol 8000, talc, titanium dioxide, red iron oxide (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Καμιά γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο των (5+6.25) mg και (10+12.5) mg: 4 χρόνια.

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο των (20+25) mg : 5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

6.5 Φύση και συστατικά περιέκτη

Blisters από PA/Al/PVC ή PVC/PE/PVDC

Κουτιά των 14 δισκίων των (5+6.25) mg (BLISTER 1x14)

" " 14 δισκίων των (10+12.5) mg (BLISTER 1x14)

" " 14 δισκίων των (20+25) mg (BLISTER 1X14)

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες χρήσης/χειρισμού.

6.7 Κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας

NOVARTIS (HELLAS) A.E.B.E., Μεταμόρφωση - Αττικής

6.8 Δικαιούχος

NOVARTIS PHARMA A.G., Βασιλεία, Ελβετία

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δισκία επικαλυμένα με υμένιο των (5+6.25) mg: 27915/92

Δισκία επικαλυμένα με υμένιο των (10+12.5) mg: 31891/92

Δισκία επικαλυμένα με υμένιο των (20+25) mg: 33673/92

Κωδικός συσκευασίας:

Δισκία επικαλυμένα με υμένιο των (5 + 6.25) mg: 206590101

Δισκία επικαλυμένα με υμένιο των (10+12.5) mg: 206590201

Δισκία επικαλυμένα με υμένιο των (20+25) mg : 206590301

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

14-7-93

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

