

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cibadrex® 20 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält: 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten

Ovale Filmtabletten, die ungefähr 12,2 mm und 5,6 mm im Durchmesser und 4,2 mm in der Dicke messen und etwa 250 mg wiegen. Die Filmtabletten besitzen auf einer Seite eine Bruchrinne und sind rot gefärbt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie, wenn eine Therapie mit einem Kombinationspräparat angezeigt ist.

Die fixe Kombination Cibadrex 20 mg/25 mg ist nicht zur Initialtherapie oder Dosiseinstellung geeignet, sondern zum Ersatz der freien Kombination aus 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid für die Erhaltungstherapie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Hinweis:

Grundsätzlich sollte eine Behandlung des Bluthochdrucks mit niedrigen Dosen eines Einzelwirkstoffes einschleichend begonnen werden.

Die fixe Kombination Cibadrex 20 mg/25 mg aus 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid sollte erst nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination aus Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid angewendet werden, falls die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit eine Normalisierung des Blutdrucks bewirkt werden konnte.

Bei Nichtansprechen der Therapie darf die Dosierung dieses Kombinationsarzneimittels nicht erhöht werden. In diesem Fall ist die Therapie z. B. mit den Einzelkomponenten in einem geeigneten Dosisverhältnis fortzuführen.

Da es bei Erhöhung der Dosierung von Benazeprilhydrochlorid – insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen, Diarrhoe, Diuretikavorbehandlung), schwerer Hypertonie – zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen kann, sind diese Patienten mindestens 6 Stunden zu überwachen.

Vor Beginn der Therapie mit Cibadrex 20 mg/25 mg sollten Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel ausgeglichen werden.

Die Dosierung ist den Erfordernissen des Patienten individuell anzupassen.

Die übliche Dosierung beträgt bei den Patienten, für die eine Kombinationsbehand-

lung angezeigt ist, ½ Filmtablette Cibadrex 20 mg/25 mg täglich.

Wird der Blutdruck durch diese Kombination unzureichend gesenkt, kann nach schrittweiser Dosiserhöhung der Einzelkomponenten Benazeprilhydrochlorid bzw. Hydrochlorothiazid mit täglich 1 Filmtablette Cibadrex 20 mg/25 mg behandelt werden.

In begründeten Einzelfällen kann bei schwer einstellbarem hohen Blutdruck eine Behandlung mit zweimal täglich 1 Filmtablette Cibadrex 20 mg/25 mg morgens und abends in Betracht gezogen werden. Das zeitliche Intervall zwischen den einzelnen Dosiserhöhungen sollte 3 bis 4 Wochen nicht unterschreiten.

Die Einnahme von Cibadrex 20 mg/25 mg kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesmenge sollte mit reichlich Flüssigkeit morgens eingenommen werden.

Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min bzw. Serum-Kreatinin-Konzentration > 1,2 < 1,8 mg/dl)

Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).

Kinder

Es liegen keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Cibadrex 20 mg/25 mg bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren vor.

4.3 Gegenanzeigen

Cibadrex 20 mg/25 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Benazeprilhydrochlorid, Thiazide, einen der anderen Bestandteile von Cibadrex 20 mg/25 mg oder gegenüber von Sulfonamiden abgeleiteten Substanzen (mögliche Kreuzreaktion beachten);
- anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem oder sonstigen Angioödem (z. B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie)
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min), Dialyse
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- primärer Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Änderungen der Serumelektrolyte

Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), sollte mit Vorsicht erfolgen. Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika wurden Hypokaliämien beobachtet. Eine häufige

Kontrolle der Serumkaliumspiegel wird empfohlen.

Die Behandlung mit Thiazid-Diuretika kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose verbunden sein. Thiazide erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium, dies kann zu einer Verminderung des Magnesiums im Serum führen. Die Ausscheidung von Kalzium wird durch Thiazid-Diuretika vermindert. Dies kann zu erhöhten Kalziumspiegeln im Serum (Hyperkalzämie) führen. Eine Kontrolle der Serumelektrolyte sollte in regelmäßigen Abständen erfolgen.

Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten, die Thiazid-Diuretika erhalten, sollte auf klinische Anzeichen von Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt geachtet werden. Anzeichen für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind: Trockener Mund, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder Krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen.

Ein schwerer Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. bei hoch dosierter Therapie mit harntreibenden Mitteln) ist vor Beginn der Behandlung mit Cibadrex 20 mg/25 mg auszugleichen, da in seltenen Fällen bei Beginn der Behandlung mit Cibadrex 20 mg/25 mg eine symptomatische Blutdrucksenkung auftreten kann.

Patienten mit schwerer, chronischer Herzinsuffizienz oder andere Zustände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz), entwickelten unter der Behandlung mit ACE-Hemmern eine Oligurie und/oder eine progressive Azotämie und selten ein akutes Nierenversagen.

Derzeit liegt keine ausreichende Therapieerfahrung bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vor. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es auch unter Cibadrex 20 mg/25 mg infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei diesen Patienten kommen kann. Cibadrex 20 mg/25 mg sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose/Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen mit Cibadrex 20 mg/25 mg bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose, Stenose einer Einzelniere oder bei Patienten nach Nierentransplantation vor. Cibadrex 20 mg/25 mg sollte bei diesen Patienten zur Behandlung der Hypertonie nicht angewendet werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit Cibadrex 20 mg/25 mg behandelt werden, weil ihr Renin-Angiotensin-Aldosteron-System von der Primärerkrankung beeinflusst wird.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Cibadrex 20 mg/25 mg bei Patienten mit Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertropher Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Systemischer Lupus erythematodes

Thiazid-Diuretika können einen systemischen Lupus erythematodes auslösen oder verschlechtern.

Ethnische Unterschiede

Wie bei ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten bekannt, wurde unter Benazeprilhydrochlorid ein geringerer blutdrucksenkender Effekt bei farbigen Patienten im Vergleich zu nichtfarbigen Patienten beobachtet, möglicherweise auf Grund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status in der farbigen hypertensiven Bevölkerung.

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyceriden und Harnsäure führen.

Sonstige Hinweise:

Während der Behandlung mit Cibadrex 20 mg/25 mg darf keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril,natrium-2-methylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) erfolgen.

Im Falle einer notfallmäßigen Dialyse oder Hämofiltration muss deshalb vorher auf ein anderes Arzneimittel gegen Hypertonie – kein ACE-Hemmer – umgestellt werden oder eine andere Dialysemembran verwendet werden.

Während einer LDL-(Low-density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat können unter der Anwendung eines ACE-Hemmers lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auftreten.

Während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z. B. Bienen-, Wespenstich) und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers können z. T. lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen (z. B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten.

Falls eine LDL-Apherese bzw. eine Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist der ACE-Hemmer vorübergehend durch andere Arzneimittel gegen Hypertonie zu ersetzen.

Cibadrex 20 mg/25 mg darf nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle repräsentativer, klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden bei:

- klinisch relevanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag)
- gestörter Immunreaktion oder Kollagenkrankheit (z. B. Lupus erythematodes, Sklerodermie)
- gleichzeitiger systemischer Therapie mit Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken (z. B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetabolite), Allopurinol, Procainamid oder Lithium
- Gicht
- Hypovolämie
- Zerebralsklerose

- Koronarsklerose
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus
- eingeschränkter Leberfunktion.

Vor Anwendung von Cibadrex 20 mg/25 mg muss die Nierenfunktion überprüft worden sein.

Insbesondere zu Therapiebeginn sollte Cibadrex 20 mg/25 mg nur unter intensiver Überwachung von Blutdruck und/oder repräsentativen Laborparametern angewendet werden bei Patienten:

- mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel
- mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin bis 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min)
- mit schwerer Hypertonie
- über 65 Jahre.

Die Anwendung von Cibadrex 20 mg/25 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Cibadrex 20 mg/25 mg nicht einnehmen.

Schwangerschaft: Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere antihypertensive Substanzen: Cibadrex 20 mg/25 mg kann die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva verstärken.

Lithium: Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium, ACE-Hemmern und/oder Thiazid-Diuretika wurde ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und der Toxizität von Lithium beobachtet. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Cibadrex 20 mg/25 mg eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen oder eine Hyperkaliämie auslösen

können: Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder von anderen Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z. B. ACE-Hemmer, Heparin, Ciclosporin), sollte mit Vorsicht und häufigen Kontrollen des Kaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Die nachfolgend beschriebenen Wechselwirkungen sind auf Grund des Thiazid-Di-

uretikums in Cibadrex 20 mg/25 mg nicht auszuschließen:

Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen

(z. B. kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Benzylpenicillin-Natrium, Salicylsäure und Salicylate): Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Benazeprilhydrochlorid-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasma-Kalium-Spiegel empfohlen. Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids auf das Serum-Kalium verstärken (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serum-Kaliums beeinflusst werden:

Eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kaliums und EKG's wird empfohlen, wenn Cibadrex 20 mg/25 mg zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalis-Glykoside, Antiarrhythmika) und den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln, die Torsades de Pointes auslösen (einschließlich einiger Antiarrhythmika), wobei Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor ist.

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Difenhydramin, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Ketanserlin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin intravenös).

Digitalis-Glykoside: Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten digitalisbedingter Arrhythmien begünstigen.

Kalziumsalze und Vitamin D: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen.

Antidiabetika (Insulin oder orale Arzneimittel): Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

β-Blocker und Diazoxid: Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika und β-Blockern. Der hyperglykämische Effekt von Diazoxid kann verstärkt werden.

Arzneimittel, die zur Gicht-Behandlung eingesetzt werden

(Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol): Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika kann die Häufigkeit des Auftretens von Über-

empfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen.

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): Die Wirkung von Sympathomimetika kann abgeschwächt werden.

Amantadin: Thiazide können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

Colestyramin und Colestipolharze: Die Resorption von Thiazid-Diuretika ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen gestört.

Zytotoxische Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat): Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

Nichtsteroidale Antiphlogistika: Die gleichzeitige Gabe eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums (z. B. Salicylsäurederivate, Indometacin) schwächt möglicherweise die diuretische und antihypertensive Wirkung des Thiazids ab. Bei gleichzeitiger Hypovolämie kann ein akutes Nierenversagen ausgelöst werden.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin): Thiazid-Diuretika verstärken die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Curare-Typ.

Ciclosporin: Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.

Tetrazykline: Die gleichzeitige Anwendung von Tetrazyklinen und Thiazid-Diuretika erhöht das Risiko eines durch Tetrazyklin bedingten Anstiegs des Harnstoffs. Diese Interaktion gilt wahrscheinlich nicht für Doxycyclin.

Alkohol, Anästhetika und Sedativa: Eine Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

Methyldopa: Bei gleichzeitiger Gabe von Methyldopa und Hydrochlorothiazid wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Auf Grund der Wirkungen der einzelnen Wirkstoffe dieses Kombinationsmittels in der Schwangerschaft wird die Anwendung von Cibadrex 20 mg/25 mg während des ersten Trimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Cibadrex 20 mg/25 mg ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimesters einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmecha-

nismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit:

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Cibadrex 20 mg/25 mg in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Cibadrex 20 mg/25 mg während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt. Wenn Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Cibadrex 20 mg/25 mg bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Cibadrex 20 mg/25 mg oder anderen ACE-Hemmern oder Hydrochlorothiazid beobachtet:

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit nach Organsystem-Klassen geordnet. Folgende Häufigkeitsangaben werden verwendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herz-Kreislauf:

Häufig kann, insbesondere zu Beginn der Therapie mit Cibadrex 20 mg/25 mg sowie bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen, Durchfall, Di-

uretika-Vorbehandlung), schwerer Hypertonie, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von Cibadrex 20 mg/25 mg eine übermäßige Blutdrucksenkung (Hypotonie, Orthostase) mit Symptomen wie Schwindel, Schwächegefühl, Sehstörungen, gelegentlich auch mit Bewusstseinsverlust (Synkope) auftreten. Durch Hypokaliämie können sehr häufig unter Hydrochlorothiazid EKG-Veränderungen sowie Herzrhythmusstörungen auftreten.

Über folgende Nebenwirkungen liegen Einzelfallberichte für ACE-Hemmer in Zusammenhang mit einem verstärkten Blutdruckabfall vor: Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, TIA, zerebraler Insult.

Niere:

Gelegentlich können Nierenfunktionsstörungen auftreten oder verstärkt werden, sehr selten bis zum akuten Nierenversagen.

Gelegentlich wurde eine Proteinurie, teilweise mit gleichzeitiger Verschlechterung der Nierenfunktion, beobachtet.

Sehr selten wurden abakterielle interstitielle Nephritiden mit konsekutivem akutem Nierenversagen unter Hydrochlorothiazid bekannt.

Atemwege:

Häufig können trockener Reizhusten und Bronchitis, gelegentlich Atemnot, Sinusitis, Rhinitis, vereinzelt Bronchospasmus, Glossitis und Mundtrockenheit auftreten.

Sehr selten wurde ein plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik beschrieben. Eine allergische Reaktion auf Hydrochlorothiazid wird angenommen.

Sehr selten verliefen durch ACE-Hemmer ausgelöste angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Kehlkopf, Rachen und/oder Zunge (siehe Abschnitt „4.9 Überdosierung“).

Magen-Darm-Trakt/Leber:

Häufig können Übelkeit, Oberbauchbeschwerden und Verdauungsstörungen, gelegentlich Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Appetitlosigkeit, Pankreatitis und – insbesondere bei vorbestehender Cholelithiasis eine akute Cholezystitis auftreten.

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, beginnend mit cholestatischem Ikterus, fortschreitend bis zur hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang). Der Zusammenhang ist unklar. Sehr selten wurden Leberfunktionsstörungen, Hepatitis und (Sub-)Jlleus unter ACE-Hemmer-Therapie beschrieben.

Haut, Gefäße:

Häufig können allergische Hautreaktionen wie Exanthem, Pruritus, Flush, selten Urtikaria, Pemphigus, Stevens-Johnson-Syndrom und kutaner Lupus erythematodes sowie toxisch epidermale Nekrolyse (Einzelfälle unter Hydrochlorothiazid) oder ein angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Lippen, Gesicht und/oder Extremitäten auftreten. Die Inzidenz des angioneurotischen Ödems ist bei farbigen Patienten afrikanischer Abstammung höher als bei nichtfarbigen Patienten. Sehr selten sind schwerwiegende Hautreaktionen wie Erythema multiforme beschrieben worden.

Hautveränderungen können mit Fieber, Myalgien, Arthralgien/Arthritis, Vaskulitiden, Eosinophilie, Leukozytose und/oder erhöhten ANA-Titern, erhöhter BSG einhergehen. Vereinzelt wurden anaphylaktoide Reaktionen, psoriasiforme Hautveränderungen, Photosensibilität, Diaphoresis, Alopezie, Onycholyse und Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik beobachtet.

Gelegentlich kann es unter hohen Dosen von Hydrochlorothiazid infolge von Hämokonzentrationen – insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von Venenerkrankungen – zu Thrombosen und Embolien kommen.

Gelegentlich ist unter Hydrochlorothiazid eine Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit aufgetreten.

Nervensystem:

Häufig können Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwäche, Apathie, gelegentlich Depressionen, Benommenheit, Schlafstörungen, Nervosität, Impotenz, Parästhesien, Gleichgewichtsstörungen, Verwirrtheit, Änderungen der Gemütslage, Angstzustände, Ohrensausen, verschwommenes Sehen sowie Geschmacksveränderungen oder vorübergehender Geschmacksverlust auftreten.

Bewegungsapparat:

Gelegentlich kann es zu Muskelkrämpfen, Schwäche der Skelettmuskulatur, Muskelschmerzen sowie infolge einer Hypokaliämie zu Paresen kommen.

Laborparameter:

Häufig können Hämoglobinkonzentration, Hämokrit, Leukozyten- oder Thrombozytenzahl abfallen.

Gelegentlich kann es, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenkrankheiten oder gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol, Procainamid oder bestimmten Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken, zu Anämie (einschließlich aplastischer Anämie), Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie, in Einzelfällen zu Agranulozytose oder Panzytopenie kommen.

Sehr selten wurden Hämolyse/hämolytische Anämie, auch in Zusammenhang mit G-6-PDH-Mangel berichtet, ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang mit dem ACE-Hemmer gesichert werden konnte.

Der Bestandteil Hydrochlorothiazid kann häufig Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Glukosurie und metabolische Alkalose hervorrufen. Erhöhungen von Blutzucker, Cholesterin, Triglyceriden, Harnsäure, Amylase im Serum wurden beobachtet.

Häufig, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, können die Serumkonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Kalium ansteigen sowie die Natriumkonzentration im Serum abfallen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde unter ACE-Hemmer-Gabe ein Serum-Kalium-Anstieg beobachtet.

Im Urin kann eine vermehrte Eiweißausscheidung auftreten.

Sehr selten kann es zu einer Erhöhung der Bilirubin- und Leberenzymkonzentration kommen.

Hinweise:

Die o.g. Laborparameter sollen vor und regelmäßig während der Behandlung mit Cibadrex 20 mg/25 mg kontrolliert werden.

Insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Risikopatienten (Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Kollagenkrankungen, älteren Patienten), Behandlung mit Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol, Procainamid, Digitalisglykosiden, Glukokortikoiden, Abführmitteln sind Kontrollen der Serumelektrolyte, des Serumkreatinins, des Blutzuckers sowie des Blutbildes kurzfristig angezeigt.

Bei Auftreten von Ikterus oder bei einem deutlichen Anstieg der Leberenzyme ist die Therapie mit dem ACE-Hemmer abzubrechen und die Patienten sind ärztlich zu überwachen.

Bei Verdacht auf eine schwerwiegende Hautreaktion muss sofort der behandelnde Arzt aufgesucht und ggf. die Therapie mit Cibadrex 20 mg/25 mg abgebrochen werden.

Sollten im Verlauf der Therapie mit Cibadrex 20 mg/25 mg Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellungen und/oder Halsentzündung auftreten, muss umgehend das weiße Blutbild untersucht werden.

4.9 Überdosierung

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung sind folgende Symptome möglich: anhaltende Diurese, Elektrolytstörungen, schwere Hypotonie, Bewusstseinsstörungen (bis zum Koma), Konvulsionen, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Kreislaufchock, Nierenversagen, paralytischer Ileus.

Therapie von Intoxikationen

a) Bei einem lebensbedrohlichen **angio-neurotischen Ödem** mit Zungen-, Glottis- und/oder Kehlkopfbeteiligung werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen:

Sofortige subkutane Gabe von 0,3–0,5 mg Epinephrin bzw. **langsame** intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten) unter EKG- und Blutdruckkontrolle, im Anschluss daran systemische Glukokortikoidgabe.

Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten empfohlen.

Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C₁-Inaktivator-Mangel die Gabe von C₁-Inaktivator erwogen werden.

b) Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome. Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Cibadrex 20 mg/25 mg), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden.

Hydrochlorothiazid und Benazeprilhydrochlorid sind nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß dialysierbar.

Bei Hypotonie sollte zunächst eine Natriumchlorid- und Volumensubstitution erfolgen, bei Nichtansprechen sollten dann zusätzlich Katecholamine intravenös gegeben werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushalts sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen müssen ständig durchgeführt werden. Bei Hypokaliämie ist eine Kaliumsubstitution erforderlich.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: (ACE-Hemmer und Diuretikum)
ATC-Code: C09BA

Benazeprilhydrochlorid:

Benazeprilhydrochlorid wird in der Leber zu Benazeprilat hydrolysiert, welches ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms ist. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-di-peptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kaliumkonzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkoppelung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasminogenaktivität.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

Benazeprilhydrochlorid führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Benazeprilhydrochlorid eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss und glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1 Stunde nach oraler Gabe von Benazeprilhydrochlorid, die maximale Wirkung wurde in der Regel nach ca. 2–4 Stunden erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Benazeprilhydrochlorid-Dosis war in der Regel nach 3–4 Wochen ersichtlich.

Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während der Langzeittherapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Benazeprilhydrochlorid führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Hydrochlorothiazid:

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na^+Cl^- -Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na^+Cl^- -Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl^- -Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serumkalium-Konzentration.

Benazeprilhydrochlorid/Hydrochlorothiazid:

Cibadrex 20 mg/25 mg hat sowohl antihypertensive als auch diuretische Wirkung.

Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid werden allein und kombiniert zur Hochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider Komponenten sind etwa additiv, Benazeprilhydrochlorid kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Benazeprilhydrochlorid:

Die Absorption von Benazeprilhydrochlorid erfolgt schnell nach oraler Applikation, maximale Plasmakonzentrationen des unveränderten Benazeprilhydrochlorids werden nach 0,5 Stunden erreicht. Der absorbierte Anteil – bestimmbar über den Nachweis von Benazeprilhydrochlorid und der Metaboliten im Urin – beträgt mindestens 37 % der applizierten Dosis. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert die Absorption von Benazeprilhydrochlorid, hat aber keinen Einfluss auf den absorbierten Anteil. Deshalb kann die Einnahme von Benazeprilhydrochlorid gleichzeitig mit oder unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen. Es erfolgt eine rasche biologische Aktivierung zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Benazeprilat, der seine maximale Plasmakonzentration nach 1,5 Stunden erreicht. Die AUC von Benazeprilat ist 10mal größer als die von Benazeprilhydrochlorid. Nach einer einzelnen oralen Dosis von Benazeprilhydrochlorid ist die Plasmakinetik gekennzeichnet durch eine schnelle Elimination der unveränderten Substanz (vollständig nach 4 Stunden) und eine biphasische Elimination des Metaboliten Benazeprilat. Die terminale Eliminationsphase des Benazeprilats nach Ablauf von 24 Stunden ist wahrscheinlich Ausdruck der starken Bindung der Substanz an das Angiotensin-Converting – Enzym. Die Kinetik ändert sich nicht

nach wiederholter Applikation (5–20 mg täglich). Bei Dauertherapie mit einmal täglicher Einnahme kommt es nicht zu einer signifikanten Akkumulation. Die effektive Halbwertszeit von Benazeprilat, die für das Erreichen der Steady state-Wirkstoffkonzentrationen im Plasma maßgeblich ist, beträgt 10–11 Stunden. Ein Steady state wird nach etwa 2–3 Tagen erreicht. Nach einer oralen Dosis von Benazeprilhydrochlorid finden sich nur Spuren von unverändertem Benazeprilhydrochlorid im Urin, wogegen ungefähr 20 % der Dosis als Benazeprilat ausgeschieden werden. Zwei weitere Metaboliten sind azylierte Glucuronidabkömmlinge von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat. Bei Dosierungen von 5–20 mg sind die AUC und die maximalen Plasmakonzentrationen von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat ungefähr proportional zur Höhe der applizierten Dosis. Untersuchungen haben gezeigt, dass es bei Dosen zwischen 2 und 80 mg zu kleinen, aber statistisch signifikanten Abweichungen von dieser Dosisproportionalität kommt. Das kann auf die gesättigte Bindung von Benazeprilat an das Angiotensin-Converting-Enzym zurückzuführen sein. Die Plasmaproteinbindung von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat liegt ungefähr bei 95 %. Bei hypertensiven Patienten zeigt die Tal – Plasmakonzentration von Benazeprilat im Steady state eine Korrelation mit der Höhe der täglichen Dosis. Bei älteren Patienten bzw. leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) wird die Kinetik von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat nur sehr geringfügig beeinflusst. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patienten nicht notwendig. Die Kinetik von Benazeprilat wird wesentlich beeinflusst durch eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min); es kommt zu einer langsameren Elimination und zu einer stärkeren Akkumulation, deshalb besteht die Notwendigkeit einer Dosisreduktion. Selbst bei Patienten mit einer im Endstadium befindlichen Nierenerkrankung werden Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat aus dem Plasma eliminiert mit einer Kinetik, die der bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion ähnelt.

Benazeprilat ist nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß dialysierbar.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Benazeprilat nach oraler Applikation von Benazeprilhydrochlorid beträgt ca. 28 %.

Die Bioverfügbarkeit von Benazeprilhydrochlorid wird durch folgende Co-Medikation nicht beeinflusst: Hydrochlorothiazid, Furosemid, Chlortalidon, Digoxin, Propranolol, Atenolol, Nifedipin, Naproxen oder Cimetidin. Ebenso beeinflusst die gleichzeitige Applikation von Benazeprilhydrochlorid nicht wesentlich die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel (die Kinetik von Cimetidin wurde nicht untersucht).

Stillzeit:

Bei 9 Frauen (Zeitraum postpartum nicht erwähnt), die drei Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Benazepril oral erhielten, betrug eine Stunde nach Einnahme der Spitzenwert für die Konzentrationen

in der Muttermilch 0,9 µg/l Benazepril und 1,5 Stunden nach Einnahme 2 µg/l für den aktiven Metaboliten Benazeprilat. Es wird geschätzt, dass ein gestilltes Kind eine tägliche Dosis von weniger als 0,14 % der der Mutter verabreichten Benazeprildosis aufnehmen würde.

Hydrochlorothiazid:

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{max} ca. 2 Stunden), wobei die Resorptionscharakteristika unabhängig von der Darreichungsform (Tabletten oder Suspension) sind.

Verteilung und Elimination folgen einer biexponentiellen Kinetik mit einer terminalen Halbwertszeit von 6–15 Stunden.

Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und proportional zur Dosis. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht. Bei einmal täglicher Gabe ist nur eine geringe Akkumulation zu erwarten.

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4–8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40–70 %), hauptsächlich an Albumin. Im Verhältnis von ungefähr 1,8 zum Plasmaspiegel akkumuliert Hydrochlorothiazid auch in Erythrozyten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60–80 % nach oraler Gabe. Von der resorbierten Menge werden mehr als 95 % unverändert über die Niere ausgeschieden.

Es gibt Berichte, dass im Vergleich zum nüchternen Zustand die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid sowohl erhöhen als auch erniedrigen kann. Diese Einflüsse sind gering und haben wenig klinische Bedeutung.

Benazeprilhydrochlorid/Hydrochlorothiazid:

Die Bioverfügbarkeit von Benazeprilat und Hydrochlorothiazid wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Benazeprilhydrochlorid:

Akute und chronische Toxizität

Benazeprilhydrochlorid weist eine geringe akute Toxizität auf. Die Toxizität unter bzw. nach täglich wiederholter Gabe ist in Nagern bis zu 2 Jahren und in Hunden bis zu einem Jahr verfolgt worden. Benazeprilhydrochlorid hat keine toxikologischen Zielorgane.

Die in Toxizitätsstudien infolge absichtlicher Überdosierung gesteigerte pharmakologische Wirkung von Benazeprilhydrochlorid bzw. seines aktiven Metaboliten Benazeprilat ist verantwortlich für einige meist subtile und für die Klasse der ACE-Inhibitoren charakteristische Befunde:

Hypertrophe/hyperplastische morphologische Veränderungen der Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Nieren, bei Dosierungen über 10 mg/kg Körpergewicht.

Leichte Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Kreatinins, ohne korrelierte morphologische Veränderungen der Nieren.

Verminderung des Herzgewichts, als Ausdruck einer Nichtgebrauchs-Involution bei benazeprilbedingter Hypotension sonst gesunder Tiere.

Bei Dosierungen ab 50 mg/kg Körpergewicht Verminderung der roten Blutparameter Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahlen als Ausdruck einer möglichen Kreuz-Reaktivität zwischen Angiotensin II und Erythropoietin.

Kanzerogenität

In den Langzeit-Studien von bis zu 2 Jahren Dauer an Ratten und Mäusen wurde festgestellt, dass Benazeprilhydrochlorid kein onkogenes Potential besitzt.

Mutagenität

Benazeprilhydrochlorid zeigte in vivo und in vitro keine auf Mutagenität oder Genotoxizität hinweisenden Befunde.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität bei Ratten und bei keiner der drei untersuchten Spezies teratogene Effekte. Embryotoxische Wirkungen traten bei Ratten und Mäusen ab einer Dosis von 150 mg/kg KG/Tag und bei Kaninchen, einer Spezies, die besonders empfindlich auf die hypotensiven Effekte von Benazeprilhydrochlorid reagiert, bei 15 mg/kg KG/Tag auf. Die Verabreichung während der Peri-Postnatalperiode führte bei Ratten ab einer Dosis von 250 mg/kg KG/Tag zu einer verminderten Gewichtszunahme der Jungtiere, was auf einen Übertritt des Wirkstoffes auf die Milch hindeutet.

Hydrochlorothiazid:

Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Hydrochlorothiazid im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen an Tieren auf ein tumorerzeugendes Potential von Hydrochlorothiazid wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Benazeprilhydrochlorid/Hydrochlorothiazid:

Mutagenität

Eine umfangreiche Prüfung der beiden Einzelwirkstoffe ergab keine relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen.

Reproduktionstoxizität

Mit der Kombination, verabreicht in einem Verhältnis 1 : 1,25 (Benazeprilhydrochlorid:

Hydrochlorothiazid), wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 150 mg/kg KG/Tag keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat; Macrogol 8000; Hypromellose; Crospovidon; hydriertes Rizinusöl; Talkum; Titandioxid; Eisen(III)-oxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C aufbewahren!

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses

PVC/PE/PVDC Aluminium-Blisterpackungen

Inhalt des Behältnisses

Kalenderpackungen mit 28, 42 und 98 Filmtabletten

Klinikpackung mit 280 (20 x 14) Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel. (06172) 888-01
Fax (06172) 888-2740

8. Zulassungsnummer

25958.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

07. Juli 1993/31. Januar 2005

10. Stand der Information

Februar 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin