

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cibadrex 10 mg/12,5 mg Filmtabletten
Cibadrex 20 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**Cibadrex 10 mg/12,5 mg Filmtabletten:**

1 Filmtablette enthält: 10 mg Benazeprilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid
Sonstiger Bestandteil: 1 Filmtablette enthält 200 mg Lactose-Monohydrat

Cibadrex 20 mg/25 mg Filmtabletten:

1 Filmtablette enthält: 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid
Sonstiger Bestandteil: 1 Filmtablette enthält 178 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten

Cibadrex 10 mg/12,5 mg 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 schwach rosa gefärbt.

Die Tabletten können in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Cibadrex 20 mg/25 mg 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. Die Tabletten können in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

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

(Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Hinweis

Die fixen Kombinationen Cibadrex 10 mg/12,5 mg bzw. Cibadrex 20 mg/25 mg sind nicht zur Initialtherapie oder Doseinstellung geeignet, sondern zum Ersatz der freien Kombinationen aus 10 mg Benazeprilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid bzw. 20 mg Benazeprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid in der Erhaltungstherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

(Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Hinweis

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

Die fixe Kombination Cibadrex 10 mg/12,5 mg aus 10 mg Benazeprilhydrochlorid

und 12,5 mg Hydrochlorothiazid bzw. 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, Diuretika-vorbehandlung), schwerer Hypertonie – zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen kann, sind diese Patienten mindestens 6 Stunden zu überwachen.

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

Die Dosierung ist den Erfordernissen des Patienten individuell anzupassen.

Dosierung

Die übliche Dosierung beträgt bei den Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, 1 Filmtablette Cibadrex 10 mg/12,5 mg täglich bzw. 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 2 Filmtabletten Cibadrex 10 mg/12,5 mg bzw. 1 Filmtablette Cibadrex 20 mg/25 mg behandelt werden. In begründeten Einzelfällen kann bei schwer einstellbarem hohen Blutdruck eine Behandlung mit 2 Filmtabletten Cibadrex 10 mg/12,5 mg morgens und abends bzw. 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.

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

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

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Cibadrex darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Benazepril und Hydrochlorothiazid, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Cibadrex
- Überempfindlichkeit gegen andere ACE-Hemmer und Abkömmlinge der Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten)
- anamnestisch bekanntem angioneurotischen Ödem oder sonstigen Angioödem (z.B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie)
- Anurie, schweren Nierenfunktionsstörungen (Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min), Dialyse
- refraktärer Hypokaliämie, Hyponatriämie und symptomatischer Hyperurikämie
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- primärer Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)

Die gleichzeitige Anwendung von Cibadrex mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Benazepril/Hydrochlorothiazid**

Cibadrex darf nur nach einer sehr kritischen 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 erythematoses, 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 muss die Nierenfunktion überprüft werden.

Insbesondere zu Therapiebeginn sollte Cibadrex 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

Nierenarterienstenose/Nierentransplantation

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

Kinder und Jugendliche

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

Hinweis

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Cibadrex nicht einnehmen.

Benazepril

Anaphylaktoide und verwandte Reaktionen

Weil die ACE-Hemmer den Stoffwechsel der Eicosanoide und Polypeptide einschließlich des endogenen Bradykinins beeinflussen, können unter ACE-Hemmern (einschließlich Benazepril) zahlreiche und zum Teil schwere anaphylaktoide und verwandte Reaktionen auftreten.

Angioödem

Angioödem im Gesicht, Lippen, Zunge, Stimmritze und Kehlkopf können während der Behandlung mit ACE-Hemmern auftreten. In solchen Fällen sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden und angemessene therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. Die Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden, bis die Schwellung vollständig und endgültig zurückgegangen ist. Wenn sich die Schwellung auf Gesicht, Lippen und Mund beschränkt, wird sich dies gewöhnlich ohne weitere Behandlung bessern, wobei Antihistaminika hilfreich sein können, die Symptome zu lindern. Angioödem mit Kehlkopfschwellung können tödlich verlaufen. Sind Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen, ist eine Verengung der Luftwege wahrscheinlich und es empfiehlt sich sofort eine angemessene Behandlung (siehe Abschnitt 4.9).

ACE-Hemmer führen bei dunkelhäutigen Patienten afrikanischer Herkunft häufiger zu Angioödem als bei anderen Patienten.

Anaphylaktoide Reaktionen während der Desensibilisierung

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 Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist der ACE-Hemmer vorübergehend durch andere Arzneimittel gegen Hypertonie zu ersetzen.

Anaphylaktoide Reaktionen während Membran-Exposition

Während der Behandlung mit Cibadrex 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.

Agranulozytose/Neutropenie

Für einen anderen ACE-Hemmer, Captopril, konnte gezeigt werden, dass dieser zu Agranulozytose und Knochenmarkdepressionen führt. Solche Effekte treten häufiger bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf, besonders wenn diese Patienten auch eine Kollagen-Gefäßerkrankung wie z. B. systemischer Lupus erythematosus oder Sklerodermie haben. Es sind keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien vorhanden, die erkennen lassen, ob bei Benazepril eine vergleichbare Inzidenz von Agranulozytose vorliegt.

Die Überwachung der Anzahl der weißen Blutkörperchen ist bei Patienten mit Kollagen-Gefäß-Krankheit erforderlich, besonders wenn die Krankheit mit eingeschränkter Nierenfunktion verbunden ist.

Symptomatische Hypotonie

Wie bei anderen ACE-Hemmern wurde auch unter Benazepril in seltenen Fällen eine symptomatische Hypotonie beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Volumen- oder Salzverlust.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie

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

Patienten mit schwerer, chronischer Herzinsuffizienz oder anderen Zuständen 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. ACE-Hemmer können eine exzessive Hypotonie hervorrufen.

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

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Änderungen der Serumelektrolyte

Unter ACE-Hemmern einschließlich Benazepril wurde eine Erhöhung der Kalium-

spiegel im Serum beobachtet. Eine häufige Kontrolle der Serumkaliumspiegel wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Primäre Lebererkrankung/Leberversagen

Selten wurde die Anwendung von ACE-Hemmern mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, welches mit cholestatischem Ikterus beginnt, bis zu einer fulminanten hepatischen Nekrose fortschreitet und (manchmal) tödlich verläuft. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die Benazepril erhalten und bei denen eine Gelbsucht oder starke Erhöhungen der Leberenzyme auftreten, sollten Benazepril absetzen und angemessen ärztlich überwacht werden.

Husten

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Der Husten ist gewöhnlich gekennzeichnet als nicht produktiv, anhaltend und nach dem Absetzen reversibel. Husten, der durch ACE-Hemmer ausgelöst wird, sollte in die Differentialdiagnose eines Hustens einfließen.

Operation/Anästhesie

Benazepril kann bei Patienten während einer größeren Operation oder unter Narkose durch die Verstärkung anderer blutdrucksenkender Wirkungen zu einer Hypotonie oder sogar zum hypotensiven Schock führen. Vor einer Operation muss der Anästhesist informiert werden, dass der Patient ACE-Hemmer einnimmt. Wenn ein Absetzen von Benazepril nicht möglich ist, sollte die Volumen-Bilanzierung mit Sorgfalt aufrechterhalten werden. Während der Narkose mit Substanzen, die den Blutdruck senken, können ACE-Hemmer die durch die kompensatorische Reninfreisetzung verursachte Bildung von Angiotensin II hemmen.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen der Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Ethnische Unterschiede

Wie bei ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten bekannt, wurde unter Benazepril ein geringerer blutdrucksenkender Effekt bei dunkelhäutigen Patienten afrikanischer Herkunft im Vergleich zu anderen Patienten beobachtet, möglicherweise auf-

grund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status in der farbigen hypertensiven Bevölkerung.

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).

Hydrochlorothiazid

Änderungen der Serumelektrolyte

Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika wurden Hypokaliämien beobachtet. Sie können 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. Bei länger dauernder Behandlung wurde bei wenigen Patienten eine Funktionsänderung der Nebenschilddrüsen mit Hyperkalzämie und Hypophosphatämie beobachtet. 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 auszugleichen, da in seltenen Fällen bei Beginn der Behandlung mit Cibadrex eine symptomatische Blutdrucksenkung auftreten kann.

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika können die Glukosetoleranz verändern. Ein Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyceriden wurde unter Thiazid-Diuretika-Gabe beobachtet, obwohl bei einer Dosis von 12,5 mg geringe oder keine Effekte berichtet wurden. Unter Thiazid-Therapie kann es bei disponierten Patienten zu einer Hyperurikämie oder einem Gichtanfall kommen.

Systemischer Lupus erythematoses

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

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Cibadrex kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Benazepril/Hydrochlorothiazid

Antihypertensive Substanzen: Cibadrex kann die blutdrucksenkende Wirkung anderer Antihypertensiva verstärken.

Antidiabetika (Insulin oder orale Arzneimittel): In seltenen Fällen können Patienten, die gleichzeitig einen ACE-Hemmer und/oder Hydrochlorothiazid mit Insulin oder oralen Antidiabetika erhalten, eine Hypoglykämie entwickeln. Daher kann es angebracht sein, die Dosis des Insulins oder oralen Antidiabetikums bei gleichzeitiger Gabe von Cibadrex anzupassen. Solche Patienten sollten über die Möglichkeit einer Hypoglykämie informiert und entsprechend beobachtet werden.

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 eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.

Benazepril

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“).

Gold: Bei Patienten, die mit injizierbaren Goldpräparaten (Natriumaurothiomalat) therapiert werden und gleichzeitig ACE-Hemmer (Cibadrex) erhalten, wurden selten nitritide Symptome wie Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie beobachtet.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Hydrochlorothiazid

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.

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

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

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

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-Benazepril-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“).

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

Carbamazepin: Patienten, die gleichzeitig mit Carbamazepin behandelt werden, können eine Hyponatriämie entwickeln. Daher sollten diese Patienten über die Möglichkeit der Hyponatriämie informiert und entsprechend überwacht werden.

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.

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

Arzneimittel, die zur Gicht-Behandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfipyrazon und Allopurinol): Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfipyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serum-Kaliums beeinflusst werden: Eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kaliums und EKG's wird empfohlen, wenn Cibadrex 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, Sulpriid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Ketanserin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin intravenös).

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

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

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.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Benazepril

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

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

Stillzeit

Benazepril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Cibadrex in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Cibadrex 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 kei-

ne ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Cibadrex bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Cibadrex während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Cibadrex während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

Fertilität

Benazepril/Hydrochlorothiazid

Es gibt keine Daten zur Auswirkung auf die Fruchtbarkeit bei Menschen für Hydrochlorothiazid. In Tierversuchen hatte Benazeprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid allein oder in Kombination keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und Empfängnis (siehe auch Abschnitt 5.3).

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 Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Unter Therapie mit Cibadrex beobachtete Nebenwirkungen entsprachen den für Benazepril und Hydrochlorothiazid berichteten Nebenwirkungen. Sie waren üblicherweise mild und von vorübergehender Natur.

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

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Cibadrex

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Lippen, Gesicht und/oder Extremitäten (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Appetitlosigkeit
Selten: Hypokaliämie
Sehr selten: Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Apathie
Gelegentlich: Depression, Schlafstörung, Verwirrtheit, Nervosität, Angstzustände, Änderung des Gemütszustandes.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz.
Gelegentlich: Bewusstseinsverlust (Synkope), Parästhesien, Gleichgewichtsstörungen, Geschmacksstörungen oder vorübergehender Geschmacksverlust.

Erkrankungen des Auges:

Gelegentlich: Verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus
Selten: Vertigo

Erkrankungen des Herzens:

Häufig: Palpitationen
Selten: Brustschmerz

Erkrankungen des Gefäßsystems:

Häufig: Hypotonie, Orthostasesyndrom, insbesondere zu Beginn der Therapie sowie bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen, Durchfall, Diuretika-Vorbehandlung), bei schwerer Hypertonie, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von Cibadrex mit Symptomen wie Schwindel, Schwächegefühl, Sehstörungen, gelegentlich auch mit Bewusstseinsverlust (Synkope).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Trockener Reizhusten und Symptome einer Atemwegserkrankung, Bronchitis.
Gelegentlich: Atemnot, Sinusitis, Rhinitis.
Sehr selten: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Abdominale Beschwerden, Verdauungsstörungen, Übelkeit.
Gelegentlich: Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Pankreatitis.
Selten: Bauchschmerzen
Sehr selten: Glossitis, Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hautausschlag, Hitzegefühl, Pruritus, Lichtempfindlichkeitsreaktion.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Schwäche der Skelettmuskulatur, Schmerzen des Muskel und

Selten: Skelettsystems, Paresen. Arthralgie, Arthritis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Pollakisurie
Gelegentlich: Proteinurie, teilweise mit gleichzeitiger Verschlechterung der Nierenfunktion. Auftreten oder Verstärkung von Nierenfunktionsstörungen, die sehr selten bis zum akuten Nierenversagen führen können.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Ermüdung, Asthenie.

Untersuchungen:

Selten: Anstieg der Harnsäure, Harnstoff sowie Kreatininwerte im Blut (reversibel nach Beendigung der Therapie) insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose (siehe Abschnitt 4.4).
Sehr selten: Erhöhung der Bilirubin- und Leberenzymkonzentration.

Milde Anstiege von Harnstoff und Serumkreatinin, die nach Beendigung der Therapie reversibel waren, wurden bei Patienten beobachtet, die Cibadrex 20/25 mg oder höhere Dosierungen erhielten (siehe Abschnitt 4.4). In einigen klinischen Studien wurde ein leichter Abfall des mittleren Serumkaliums beobachtet, nur 0,2 % der mit Cibadrex behandelten Patienten entwickelten eine Hypokaliämie (> 0,5 mmol/L unterhalb des Normwertes). Für Patienten, die mit Cibadrex behandelt wurden, wurde ebenfalls von Hyponatriämien, erhöhter Harnsäure und erniedrigten Hämoglobinwerten berichtet.

Benazepril

Für die Monotherapie mit Benazepril und/oder anderen ACE-Inhibitoren liegen mehr Erfahrungen nach Marktzulassung vor und die folgenden **zusätzlichen** Nebenwirkungen wurden berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: Hämoglobin-Konzentration, Hämatokrit, Leukozyten- oder Thrombozytenzahl können abfallen.

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastischer Anämie), Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenosen oder gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol, Procainamid oder bestimmten Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken.

Sehr selten: Agranulozytose oder Panzytopenie insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollage-

nosen oder gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol, Procainamid oder bestimmten Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken. Von Hämolyse/hä-molytischer Anämie, auch im Zusammenhang mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel, wurde berichtet, ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang mit dem ACE-Hemmer gesichert werden konnte.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Anaphylaktoide Reaktionen, durch ACE-Hemmer ausgelöste angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Kehlkopf, Rachen und/oder Zunge (siehe Abschnitt 4.9), die Inzidenz des angioneurotischen Ödems ist bei farbigen Patienten afrikanischer Abstammung höher als bei nichtfarbigen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt: Hyperkaliämie

Erkrankungen des Herzens:

Selten: In Zusammenhang mit einem verstärkten Blutdruckabfall: Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris.
Sehr selten: In Zusammenhang mit einem verstärkten Blutdruckabfall: Tachykardie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke, zerebraler Insult.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine Behandlung mit ACE-Hemmern eine massive Hypotonie auslösen, welche mit Oligurie oder Azotämie vergesellschaftet sein und selten zu akutem Nierenversagen und Tod führen kann.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr selten: Subileus
Nicht bekannt: Angioödem des Dünndarms

Leber und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Cholezystitis (insbesondere bei vorbestehender Cholelithiasis).
Selten: Hepatitis (überwiegend cholestatisch), cholestatischer Ikterus.

Unter ACE-Hemmer-Behandlung wurde ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und bis zur hepatischen Nekrose fortschreitet (manchmal mit letalem Ausgang). Der Zusammenhang ist unklar.

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Urtikaria, Pemphigus.
Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, schwerwiegende Hautreak-

tionen wie Erythema multiforme. Hautveränderungen können mit Fieber, Myalgien, Arthralgien/Arthritis, Vaskulitiden, Eosinophilie, Leukozytose und/oder erhöhten ANA-Titern sowie erhöhter BSG einhergehen.

Psoriasiforme Hautveränderungen, Hyperhidrosis, Alopezie, Onycholyse und Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik.

Untersuchungen:

Sehr selten: Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde unter ACE-Hemmer-Gabe ein Serumkalium-Anstieg beobachtet.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird seit Jahren einer Vielzahl von Patienten verordnet, manchmal auch in höheren Dosen als in Cibadrex enthalten. Die folgenden **zusätzlichen** Nebenwirkungen wurden für Patienten berichtet, die nur mit Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura.

Sehr selten: Knochenmarksversagen, hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Hypersensitivität

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Glukosurie und metabolische Alkalose.

Nicht bekannt: Hypochlorämische Alkalose (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Auges:

Gelegentlich: Sehstörungen, vor allem in den ersten Wochen der Behandlung, Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit.

Erkrankungen des Herzens:

Sehr häufig: EKG-Veränderungen sowie Arrhythmien.

Erkrankungen des Gefäßsystems:

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

Sehr selten: Nekrotisierende Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr selten: Pneumonitis mit Atemnot und plötzlich auftretendem Lungenödem mit Schocksymptomatik. Eine allergische Reaktion auf Hydrochlorothiazid wird angenommen.

Leber und Gallenerkrankungen:

Selten: Cholestase, Ikterus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Urtikaria und andere Formen von Ausschlag.

Sehr selten: Toxisch epidermale Nekrolyse, Reaktionen ähnlich eines kutanen Lupus erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr selten: Abakterielle interstitielle Nephritis mit konsekutivem akutem Nierenversagen.

Untersuchungen:

Nicht bekannt: Erhöhungen von Blutzucker, Cholesterin, Triglyzeriden, Harnsäure, Amylase im Serum.

Hinweise:

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

Insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Risikopatienten (Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Kollagenosen, ältere 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 abgebrochen werden.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

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, Kreis-

laufschock, Nierenversagen, paralytischer Ileus.

Therapie von Intoxikationen

a) Bei einem lebensbedrohlichen *angioneurotischen 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 Benazepril und Hydrochlorothiazid dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Cibadrex), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden.

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

Bei Hypotonie sollte zunächst eine Natriumchlorid- und Volumenssubstitution 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: C09BA07

Wirkmechanismus

Benazepril

Benazepril wird als Prodrug in der Leber zum wirksamen Metaboliten Benazeprilat hydrolysiert. Benazeprilat ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt.

Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma. Damit wird die Wirkung von Angiotensin II abgeschwächt und damit die Vasokonstriktion und die Produktion von Aldosteron vermindert. Aldosteron ist an der Regulation des Wasser- und Elektrolyt-

haushalts des Körpers beteiligt. Das Hormon steigert die Reabsorption von Natrium und Wasser im renalen Tubulus, um einen angemessenen Blutdruck aufrecht zu erhalten. Bei Herzinsuffizienz senken ACE-Hemmer die Vor- und Nachlast des Herzens; die kardiale Auswurfleistung nimmt zu.

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.

Hydrochlorothiazid

Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na⁺Cl⁻-Transports im frühdistalen 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 darstellt. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in äquivalenten Mengen und indirekt zu einer Reduzierung des Plasmavolumens mit einer Abnahme des Blutdrucks.

Benazepril/Hydrochlorothiazid

Aus der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems durch Benazepril ergibt sich zusammen mit Hydrochlorothiazid ein synergistischer blutdrucksenkender Effekt, da dadurch die von Hydrochlorothiazid ausgelöste gegenregulatorische Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems blockiert wird. Die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems durch Hydrochlorothiazid führt dazu, dass sich die Abhängigkeit des Blutdrucks von den Angiotensin-II-Konzentrationen verstärkt, wodurch sich die Wirksamkeit von Benazepril erhöht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Benazepril/Hydrochlorothiazid

Cibadrex hat sowohl antihypertensive als auch diuretische Wirkung. Benazepril und Hydrochlorothiazid werden allein und kombiniert zur Hochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider Komponenten sind etwa additiv, Benazepril kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

Benazepril

Benazepril 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 Benazepril 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 Benazepril,

die maximale Wirkung wurde in der Regel nach ca. 2–4 Stunden erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Benazepril-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 Benazepril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasmareninaktivität.

Durch die Abnahme von Aldosteron kann es zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration kommen.

Hydrochlorothiazid

Durch die Reduzierung des Plasmavolumens unter Hydrochlorothiazid wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert. Die vermehrte Aldosteron-Bildung führt zu einer verstärkten Kalium-Ausscheidung und damit zu einer verminderten Serumkalium-Konzentration.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Benazepril/Hydrochlorothiazid

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden. In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der

Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).“

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Benazepril

Resorption

Die Resorption von Benazepril erfolgt schnell nach oraler Applikation. Das Prodrug wird danach rasch in den pharmakologisch wirksamen Metaboliten Benazeprilat umgewandelt. Maximale Plasmakonzentrationen von Benazepril und Benazeprilat werden nüchtern jeweils nach 0,5 Stunden und 1–1,5 Stunden erreicht. Der absorbierte Anteil – bestimmbar über den Nachweis von Benazepril und der Metaboliten im Urin – beträgt mindestens 37 % der applizierten Dosis. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert die Resorption von Benazepril, hat aber keinen Einfluss auf den absorbierten Anteil. Deshalb kann die Einnahme von Benazepril unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen. Die absolute Bioverfügbarkeit von Benazeprilat nach oraler Applikation von Benazepril beträgt ca. 28 %.

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.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Benazepril und Benazeprilat liegt ungefähr bei 95 %. Im Steady-state ist das Verteilungsvolumen von Benazeprilat ungefähr 9 l/kg.

Biotransformation

Benazepril wird als Prodrug nahezu vollständig metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist Benazeprilat. Die biologische Aktivierung zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Benazepril erfolgt schnell. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 1–1,5 Stunden erreicht. Die AUC von Benazeprilat ist 10mal größer als die von Benazepril. Zwei weitere Metaboliten sind die Acyl-Glucuronid-Konjugate von Benazepril und Benazeprilat.

Elimination

Nach einer einzelnen oralen Dosis von Benazepril ist die Plasmakinetik gekennzeichnet durch eine schnelle und vollständige Elimination der unveränderten Substanz innerhalb von 4 Stunden und eine biphasische Elimination des Metaboliten Benazeprilat mit einer initialen Halbwertszeit von ungefähr 3 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von ungefähr 22 Stunden. Die terminale Eliminationsphase des Benazeprilats nach Ablauf von 24 Stunden ist wahrscheinlich Ausdruck der starken Bindung der Substanz an das Angiotensin-Converting-Enzym.

Benazeprilat wird über die Nieren und die Galle ausgeschieden, wobei die Ausscheidung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion hauptsächlich renal erfolgt.

Nach einer oralen Dosis von Benazepril finden sich nur Spuren von unverändertem Benazepril im Urin, wogegen ungefähr 20 % der Dosis als Benazeprilat ausgeschieden werden. Zwei weitere Metaboliten sind azy-

lierte Glucoronidabkömmlinge von Benazepril und Benazeprilat.

Linearität/Nichtlinearität

Bei Dosierungen von 5–20 mg sind die AUC und die maximalen Plasmakonzentrationen von Benazepril 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 Kinetik ändert sich nicht nach wiederholter Applikation (5–20 mg täglich). Bei Dauertherapie mit einmal täglicher Einnahme kommt es nicht zu einer signifikanten Akkumulation. Bei hypertensiven Patienten zeigt die Plasmakonzentration von Benazeprilat im Steady-state am Ende eines Dosierintervalls eine Korrelation mit der Höhe der täglichen Dosis.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert mit einer maximalen Plasmakonzentration innerhalb von ungefähr 1,5 bis 3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60–80 % nach oraler Gabe. Hydrochlorothiazid kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

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

Biotransformation

Die Biotransformation ist gering und hat wenig klinische Bedeutung.

Elimination

Verteilung und Elimination folgen einer bi-exponentiellen Kinetik mit einer terminalen Halbwertszeit von 6–15 Stunden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht.

Resorbiertes Hydrochlorothiazid wird bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu mehr als 95 % unverändert über die Niere ausgeschieden.

Linearität/Nichtlinearität

Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der therapeutischen AUC linear und proportional zur Dosis. Bei einmal täglicher Gabe ist nur eine geringe Akkumulation zu erwarten.

Benazepril/Hydrochlorothiazid

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

Kinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei älteren Patienten bzw. leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) wird die

Kinetik von Benazepril und Benazeprilat nur sehr geringfügig beeinflusst. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patienten nicht notwendig.

Dem gegenüber wird die Kinetik von Benazeprilat durch eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wesentlich beeinflusst. 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 Benazepril und Benazeprilat aus dem Plasma eliminiert, und zwar mit einer ähnlichen Kinetik wie bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Benazeprilat ist nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß dialysierbar.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Benazepril und Hydrochlorothiazid ist bei Leberzirrhose nicht verändert.

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 $0,9 \mu\text{g/l}$ Benazepril und $1,5$ Stunden nach Einnahme $2 \mu\text{g/l}$ 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.

Interaktionen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Benazepril:

Akute und chronische Toxizität

Benazepril 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. Benazepril hat keine toxiologischen Zielorgane.

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

Hypertrophie/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 Inaktivitätsinvolution 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 Langzeit-Studien an Ratten und Mäusen von bis zu 2 Jahren Dauer wurde festgestellt, dass Benazepril kein onkogenes Potential besitzt.

Mutagenität

Benazepril 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 Benazepril 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.

Benazepril/Hydrochlorothiazid:

Mutagenität

Eine umfangreiche Prüfung der beiden Wirkstoffe ergab einzeln oder in Kombination keine relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen.

Reproduktionstoxizität

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

Cibadrex 10 mg/12,5 mg

Filmtabletten:

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

Cibadrex 20 mg/25 mg Filmtabletten:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Cibadrex 10 mg/12,5 mg: 2 Jahre
Cibadrex 20 mg/25 mg: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C aufbewahren!
In der Originalverpackung 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 [N 1], 42 [N 2] und 98 [N 3] Filmtabletten
Klinikpackung mit 140 (10 × 14) oder 280 (20 × 14) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

Cibadrex 10 mg/12,5 mg: 25958.01.00
Cibadrex 20 mg/25 mg: 25958.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. Juli 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Januar 2005

10. Stand der Information

Oktober 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt