

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİBACEN 10 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### *Etkin madde:*

Bir film kaplı tablet 10 mg benazepril hidroklorür içerir.

#### *Yardımcı maddeler:*

Hidrojenize kastor yağı 8 mg  
Laktoz monohidrat 132 mg (Sığır sütünden elde edilmiştir)  
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Sarı renkte, ortadan çentikli film kaplı tabletler (divitab).

Tablette bulunan çentik, tabletin eşit dozlara bölünmesini sağlar.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlarla kombine olarak hipertansiyon tedavisi (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi**

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır:

##### **Hipertansiyon**

Tiyazid grubu diüretik kullanmayan hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu günde 10 mg'dır. Doz günde 20 mg'a çıkarılabilir. Dozaj kan basıncı cevabına göre, genellikle 1-2 hafta aralıklarla, ayarlanmalıdır. Bazı hastalarda doz aralığının sonuna doğru antihipertansif etki azalabilir. Böyle hastalarda total günlük doz iki eşit doza bölünmelidir. Hipertansif hastalarda CİBACEN'in tavsiye edilen günlük maksimum dozu, tek doz veya iki doz halinde verilen 40 mg'dır.

Eğer tek başına CİBACEN kan basıncında yeterli düşüş sağlayamazsa tedaviye diğer bir antihipertansif, örneğin bir tiyazid grubu diüretik veya bir kalsiyum kanal antagonisti, başlangıçta düşük dozda olmak üzere, eklenebilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). Daha önce diüretik ile tedavi olması halinde CİBACEN ile tedavi başlamadan 2-3 gün önce diüretik kesilmeli ve gerekirse daha sonra verilmelidir. Diüretiğin kesilmesi mümkün değilse, aşırı hipotansiyondan kaçınmak için CİBACEN'in başlangıç dozu azaltılmalıdır (10 mg yerine 5 mg) (bkz. Bölüm 4.4).

Kreatinin klerensi  $\geq 30$  mL/dk olan hastalarda CİBACEN'in genel dozu önerilmektedir.



Kreatinin klerensi  $< 30$  mL/dk olan hipertansif hastalarda:

Başlangıç dozu 5 mg'dır. Dozaj günlük 10 mg'a artırılabilir. Kan basıncında daha fazla azalma için tiyazid grubu olmayan bir diüretik veya bir diğer antihipertansif ilaç eklenmelidir.

Benazeprilin ani kesilmesinin kan basıncında ani yükselmelere neden olması beklenmez (bkz. Bölüm 5.1).

Kalp yetmezliği olan hipertansif hastalar:

Düşük bir başlangıç dozu (yani 5 mg) önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

CİBACEN, 10 mg tablet formunda bulunmaktadır ve tablette bulunan çentik, tabletin iki eşit doza bölünmesini sağlar. Bu sebeple uygulanabilecek en düşük doz 5 mg'dır.

### **Uygulama şekli**

Oral kullanım içindir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hipertansiyon hastalarında, kreatinin klerensi  $\geq 30$  mL/dk olan hastalar için de mutlak doz tavsiye edilir. Kreatinin klerensi  $< 30$  mL/dk olan hastalarda başlangıç dozu günde 5 mg'dır. Gerekğinde bu doz günde 10 mg'a kadar çıkartılabilir. Kan basıncını daha fazla düşürmek için tiyazid grubu olmayan bir diüretik veya bir diğer antihipertansif ilaç ilave edilmelidir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Ciddi olanlar dahil karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda başlangıç dozu günde 5 mg'dır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

CİBACEN'in çocuklarda güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiştir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Hipertansiyondaki başlangıç dozu genellikle günde tek doz olarak 5 mg olup; 10 mg'a kadar artırılabilir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Benazeprile veya CİBACEN'in içerdiği herhangi bir yardımcı maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Başka bir anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüne veya diğer sülfonamid türevlerine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlar.
- Daha önce ADE inhibitörü ile tedavi sonucu anjiödem hikayesi olanlar.
- Gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).
- CİBACEN'in sakubitril/valsartan tedavisi ile birlikte kullanımı. Sakubitril/valsartan tedavisinin son dozunu aldıktan sonra en az 36 saat geçmeden CİBACEN uygulamasına başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Aynı şekilde CİBACEN tedavisinin son dozunu aldıktan sonraki 36 saat içerisinde sakubitril/valsartan tedavisine başlanmamalıdır.



- CİBACEN ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Uyarılar:

##### Anafilaktoid ve ilişkili reaksiyonlar

Muhtemelen ADE inhibitörlerinin endojen eikosanoidlerin ve polipeptidlerin (bradikininler de dahil) metabolizmasını etkilemelerinden dolayı ADE inhibitörlerini (benazepril dahil) alan hastalarda, bazıları ciddi olan, çeşitli advers reaksiyonlar görülebilir.

##### Anjiyoödem

Benazepril dahil, ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda yüz, dudaklar, dil, glotis ve larinkste anjiyoödem bildirilmiştir. Bazı vakalarda semptomlar tedavi başlangıcından 2 yıl sonrasına kadar gözlenmiştir. Anjiyoödem durumunda CİBACEN kullanımı derhal durdurularak belirti ve semptomlarda tamamen ve sürekli bir düzelme oluncaya kadar hastaya uygun tedavi yapılmalı ve hasta takip edilmelidir. Şişme sadece yüz ve dudaklarda olduğunda, genellikle kendiliğinden veya antihistaminik tedavisi ile geçmektedir ancak, larinks ödemi ile birlikte anjiyoödem öldürücü olabilir. Dil, glotis veya larinksin de ödeme katılması halinde uygun tedavi yani subkütan adrenalın 1:1.000 çözeltisi (1:1.000 lik çözeltiden 0,3-0,5 mL) derhal uygulanmalı ve/veya hava yolunun açık kalmasını sağlayacak önlemler alınmalıdır.

ADE inhibitörleri ile tedavide anjiyoödem görülme sıklığının Afrika kökenli siyah ırktan olan hastalarda siyah ırktan olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile birlikte kullanımı, anjiyoödem riskindeki artış nedeniyle kontrendikedir. CİBACEN tedavisinin son dozunu aldıktan sonra en az 36 saat geçmeden sakubitril/valsartan ile tedaviye başlanmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisinin son dozunu aldıktan sonra en az 36 saat geçmeden CİBACEN ile tedaviye başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Rasekadotril, rapamisinin mekanistik hedefi (mTOR) inhibitörleri (örneğin; sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte ADE inhibitörlerinin kullanılması, anjiyoödem riskinin artmasına neden olabilmektedir (örneğin; solunum yetmezliği ile birlikte veya olmadan solunum yollarının veya dilin şişmesi) (bkz. Bölüm 4.5).

Halihazırda bir ADE inhibitörü almakta olan hastaya rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örneğin; sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin başlanırken dikkatli olunmalıdır.

##### Duyarsızlaştırma sırasında anafilaktoid reaksiyonlar

ADE inhibitörü alırken Hymenoptera zehiri ile duyarsızlaştırma tedavisi uygulanan iki hastada hayatı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar görülmüştür. Aynı hastalarda ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde bu reaksiyonlar önlenmiş, fakat yanlışlıkla yeniden kullanıldıklarında tekrar ortaya çıkmıştır.



### Membrana temas sırasında anafilaktoid reaksiyonlar

ADE inhibitörleri alırken yüksek akış membranları ile diyaliz uygulanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaktoid reaksiyonlar dekstran sülfat absorpsiyonu ile düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi uygulanan hastalarda da bildirilmiştir.

### Semptomatik hipotansiyon

Diğer ADE inhibitörleriyle olduğu gibi CİBACEN ile de nadiren, özellikle uzun süreli diüretik tedavisi, tuz kısıtlayıcı diyet, diyaliz, diyare veya kusma sonucunda tipik olarak hacim veya tuz eksikliği olan hastalarda, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. CİBACEN ile tedaviye başlamadan önce hacim ve/veya tuz eksikliği düzeltilmelidir. CİBACEN ile tedavi sırasında hipotansiyon gelişecek olursa hasta yatar vaziyete getirilmeli ve gerekirse intravenöz serum fizyolojik uygulanmalıdır. Kan basıncı ve hacmi normale döndükten sonra CİBACEN ile tedaviye devam edilebilir.

Şiddetli konjestif kalp yetmezliği hastalarında ADE inhibitörü ile tedavi aşırı hipotansiyona neden olabilir ki bu oligüri ve/veya ilerleyen azotemi ve (nadiren) akut renal yetmezlik ile ilişkili olabilir. Böyle hastalarda tedavi yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalı ve hastalar tedavinin ilk iki haftasında ve CİBACEN veya diüretik dozu artırıldığında yakından izlenmelidir.

### Agranülositoz, nütropeni

Bir ADE inhibitörü olan kaptoprilin agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna neden olduğu gösterilmiştir; böyle etkiler sistemik eritematöz lupus veya skleroderma gibi bir kollajen vasküler hastalığı da olan böbrek yetmezliği bulunan hastalarda daha sık olarak bildirilmiştir. Benazeprilin benzer sıklıkta agranülositoza neden olup olmadığını gösteren yeterli bilgi bulunmamaktadır. Kollajen vasküler hastalığı olan hastalarda, özellikle renal fonksiyon yetmezliğinin eşlik etmesi durumunda lökosit sayısının izlenmesi düşünülmelidir.

### Hepatit ve karaciğer yetmezliği

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda çoğu kolestatik hepatit olmak üzere, bazıları öldürücü, akut karaciğer yetmezliği nadiren bildirilmiştir. Mekanizma bilinmemektedir. ADE inhibitörleri alırken hepatit gelişen veya karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olan hastalar ADE inhibitörlerini kesmeli ve yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdırlar.

### Gebelik

Gebelik süresince ADE inhibitörleri ile tedavi başlatılmamalıdır. ADE inhibitör tedavisinin sürdürülmesi zorunlu olduğu düşünülmekçe, gebelik planlayan hastalar için ADE inhibitörleri yerine gebelikte kullanımı güvenli olduğu belirlenmiş alternatif antihipertansif tedaviler kullanılmalıdır. Gebelik tanısı konulduğunda ADE inhibitörleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygun görülürse alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

### Fötal/neonatal morbidite ve mortalite

ADE inhibitörleri, gebe kadınlara verildiğinde fötal ve neonatal morbidite ve ölüme sebep olabilir. Dünya literatüründe çok sayıda vaka bildirilmiştir. Gebelik fark edildiğinde ADE inhibitörleri olabildiğince çabuk kesilmelidir.



### Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

### Önlemler:

#### Böbrek fonksiyon bozukluğu

Duyarlı hastalarda böbrek fonksiyon değişiklikleri görülebilir. Böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağımlı olan şiddetli konjestif kalp yetmezliği hastalarında benazepril dahil ADE inhibitörleri ile tedavi, oligüri ve/veya ilerleyici azotemi ve nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkili olabilir. Bir veya her iki böbrek arterinde stenozu olan hipertansif hastalar ile yapılan küçük bir çalışmada, CİBACEN ile tedavi kan üre azotunda (BUN) ve serum kreatinin düzeyinde artışlarla ilişkili bulunmuş; bu artışlar CİBACEN veya diüretik tedavisinin veya her ikisinin birden kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur. Bu gibi hastalar ADE inhibitörleri ile tedavi edilirlerse, tedavinin ilk haftalarında böbrek fonksiyonunun izlenmesi gerekir.

Benazepril kullanan ve daha önce belirgin herhangi bir renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle CİBACEN bir diüretik ile verildiğinde, kan üre azotu (BUN) ve serum kreatinin düzeylerinde genellikle küçük ölçekte ve geçici yükselmeler görülmüştür. Önceden mevcut böbrek yetmezliği olan hastalarda bu durumun ortaya çıkması daha olasıdır. Bu tür hastalarda CİBACEN dozunun azaltılması ve/veya diüretiğin kesilmesi gerekebilir. Hipertansif hastaların değerlendirilmesi sırasında böbrek fonksiyonu da her zaman değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

### Öksürük

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

### Cerrahi/Anestezi

Hastanın bir ADE inhibitörü aldığı cerrahi girişim öncesi anesteziste bildirilmelidir. Hipotansiyona neden olan ilaçlarla anestezi esnasında ADE inhibitörleri, dengeleyici renin salınmasına sekonder olarak anjiyotensin II'nin oluşumunu durdurabilirler. Bu mekanizmaya bağlı hipotansiyon sıvı replasmanı ile düzeltilebilir.



### Hiperkalemi

ADE inhibitörleriyle tedavi esnasında nadiren serum potasyum düzeyleri yükselebilir. Klinik çalışmalarda, hipertansiyonlu hastalarda hiperkalemi nedeniyle CİBACEN kullanımına son verildiği bildirilmemiştir. Hiperkalemi oluşması için risk faktörleri böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve aynı zamanda hipokalemi için ilaç kullanılmasıdır (bkz. Bölüm 4.5). İlerleyici kronik böbrek hastalığı olan hastaları içeren bir çalışmada bazı hastalarda hiperkalemi nedeniyle tedavi kesilmiştir. İlerleyici kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum potasyumu izlenmelidir.

Aldosteron salınımını inhibe ettikleri için ADE inhibitörleri hiperkalemiye neden olabilmektedir. Etki, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda genellikle anlamlı değildir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve/veya potasyum takviyesi (tuz ikameleri dahil), potasyum tutucu diüretikler, trimetoprim veya trimetoprim/sulfametoksazol olarak da bilinen ko-trimoksazol ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri alan hastalarda hiperkalemi meydana gelebilmektedir. Potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokerleri, ADE inhibitörleri alan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve serum potasyum ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

### Aortik veya mitral kapak stenoz

Aortik veya mitral kapak stenozu olan hastalarda diğer tüm vazodilatörlerle tedavide olduğu gibi CİBACEN ile tedavide de çok dikkatli olmalıdır.

### Galaktoz intoleransı

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İçerdiği hidrojenize kastor yağı mide bulantısına ve ishale sebep olabilir.

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Diüretik kullanan hastalarda veya sıvı kaybı olmuş hastalarda, bir ADE inhibitörü ile tedaviye başlandıktan sonra, kan basıncında aşırı bir düşme nadiren görülebilir. Böyle hastalarda CİBACEN ile tedaviye başlamadan en az 2-3 gün önce diüretik tedavisini kesmek suretiyle, bu hipotansif etki ihtimali en aza indirilebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Serum potasyumu genellikle normal sınırlar içerisinde kalmasına rağmen, CİBACEN ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi oluşabilmektedir. Potasyum tutucu diüretikler (örneğin; spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri serum potasyumunda önemli artışlara neden olabilmektedir. Ayrıca, trimetoprim, amiloride benzer şekilde bir potasyum tutucu diüretik şeklinde davrandığı için trimetoprim ve kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol gibi) gibi serum potasyumunu artıran başka maddelerle birlikte CİBACEN uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, CİBACEN'in yukarıda belirtilen ilaçlar ile kombinasyonu tavsiye edilmemektedir. Eş zamanlı kullanım endike ise, dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve serum potasyumu sık sık izlenmelidir.



ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile birlikte kullanılması, anjiyoödem riskini arttırdığından kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). CİBACEN tedavisinin son dozu alındıktan sonra en az 36 saat geçmeden sakubitril/valsartan uygulamasına başlanmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisinin son dozundan itibaren 36 saat geçmeden CİBACEN tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örneğin; sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte ADE inhibitörlerinin kullanılması, anjiyoödem riskini arttırabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Lityum ile tedavi sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda serum lityum düzeylerinin yükseldiği ve lityum toksisitesine ait semptomların görüldüğü bildirilmiştir. CİBACEN ile lityum birlikte dikkatle verilmelidir, serum lityum düzeylerinin sık sık izlenmesi tavsiye edilir. Bir diüretik de kullanılırsa lityumun toksisite riski artabilir.

ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisinin asetilsalisilik asit dahil NSAİİ'ler ile birlikte uygulandığında azalabileceği gösterilmiştir. Kontrollü bir klinik çalışmada, indometazin, CİBACEN'in antihipertansif etkisini değiştirmemiştir.

ADE inhibitörleri, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanıldığında antihipertansif etkisi zayıflayabilir. ADE inhibitörlerinin NSAİ ilaçlarla birlikte kullanımı, olası akut böbrek yetmezliği ve özellikle önceden mevcut böbrek yetmezliği olan hastaların serum potasyum düzeylerinde artış da dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesine yol açabilir. Kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastaların yeterince sıvı alması sağlanmalı ve eş zamanlı tedaviye başlanıldığında böbrek fonksiyonunun izlenmesi gerekir.

Nadir vakalarda, insülin veya oral antidiyabetiklerle birlikte bir ADE inhibitörü (CİBACEN dahil) alan diyabetik hastalarda hipoglisemi gelişebilir. Dolayısıyla böyle hastalar olası hipoglisemi gelişimi yönünden uyarılmalıdır ve gerekli şekilde izlenmelidir. İnsülin ve oral antidiyabetik ajanların dozunun ayarlanması gerekebilir.

Enjektabl altın tedavisi (sodyum aurotiyomalat) ile birlikte ADE inhibitörü tedavisi gören hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (belirtiler: yüz kızarması, bulantı, kusma ve hipotansiyon) bildirilmiştir.

Benazeprilin farmakokinetiği hidroklorotiazid, furosemide, klortalidone, digoksin, propranolol, atenolol, nifedipin, amlodipin, naproksen, asetilsalisilik asit ve simeditin ilaçlarından etkilenmez. Yukarıda sayılan ilaçların farmakokinetikleri digoksin hariç olmak üzere (olası yüksek plazma düzeyleri meydana gelmesi), benazepril kullanıldığında etkilenmezler (simetidin kinetiği çalışılmamıştır).

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla dual blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve



böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Siklosporin ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı sırasında hiperkalemi oluşabilmektedir. Serum potasyumun izlenmesi önerilmektedir.

Heparin ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı sırasında hiperkalemi oluşabilmektedir. Serum potasyumun izlenmesi önerilmektedir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Anjiyotensin II reseptör blokerleri veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: D.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

ADE inhibitörleri (CİBACEN dahil) ile tedavi gebelik döneminde uygulanırsa, ciddi doğum kusurlarına yol açabilir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadır.

#### **Gebelik dönemi**

CİBACEN, gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Benazeprilin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ADE inhibitör tedavisinin sürdürülmesi zorunlu olduğu düşünülmedikçe, gebelik planlanan hastalarda ADE inhibitörleri yerine gebelikte kullanımı güvenli olduğu belirlenmiş alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir.

Gebelik fark edildiğinde ADE inhibitörleri (CİBACEN dahil) olabildiğince çabuk kesilmelidir ve düzenli olarak fetal gelişim takip edilmelidir.

Gebeliğin birinci trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalınmasını takiben teratojenisite riski açısından epidemiyolojik kanıtlar kesinleşmiş değildir; ancak risk artışı dışlanamaz.





Gebelik tanısı konduğunda ADE inhibitörleriyle tedavi derhal durdurulmalı ve uygun olduğunda alternatif tedavi başlatılmalıdır. İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitör tedavisine maruz kalınması insanlarda fötotoksiteyi (azalmış renal fonksiyon, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin birinci trimesterinden sonra ADE inhibitörüne maruz kalınması durumunda, fetüsün böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrason ile kontrolü önerilir. Annesi ADE inhibitörü alan bebekler hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebe kadınlara verildiğinde ADE inhibitörlerinin fetal ve neonatal ölüme sebep olduğu bildirilmiştir.

### **Laktasyon dönemi**

Sınırlı farmakokinetik veriler anne sütünde çok düşük konsantrasyonlar göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2). Bu konsantrasyonların klinik olarak bir etki yaratması beklenmese de, yeterli klinik deneyim olmaması ve kardiyovasküler ve renal etkilerin hipotetik riski nedeniyle prematüre bebeği olan ve doğum sonrasındaki ilk birkaç haftada emziren annelerin benazepril kullanması tavsiye edilmez.

Daha büyük bebeği olan emziren annelerde, tedavi gerekli ise ve bebeğin advers etkiler açısından takip edilmesi koşuluyla, CİBACEN kullanımı düşünülebilir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sıçan, tavşan ve farelerde yapılan üreme toksikolojisi araştırmaları herhangi bir teratojenik özellik göstermemiştir.

Erkek sıçanlarda da, dişi sıçanlarda da fertilite etkilenmemiştir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Diğer antihipertansiflerle tedavide olduğu gibi CİBACEN ile tedavi sırasında da hastalara araç veya makine kullanırken tedbirli olmaları önerilmelidir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Sistem organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonlar için şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

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

Çok seyrek: Trombositopeni, hemolitik anemi

Bilinmiyor: Agranülositoz, nötropeni (bkz. Bölüm 4.4)

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anjioödem, dudak ödemi, yüzde ödem



Bilinmiyor: Anaflaktoid reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hiperkalemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Uykusuzluk, sinirlilik ve parestezi

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Uyku hali

Çok seyrek: Tat alma bozukluğu

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

Çok seyrek: Tinnitus

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Çarpıntılar, ortostatik semptomlar

Seyrek: Ortostatik hipotansiyon, göğüs ağrısı, anjina pectoris, aritmi

Çok seyrek: Miyokard infarktüsü

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Yüzde kızarma (flushing)

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

Yaygın: Öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Gastrointestinal bozukluk

Seyrek: Diyare, kabızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı

Çok seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: İnce bağırsakta anjiyoödem

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Hepatit (daha çok kolestatik), kolestatik sarılık (bkz. Bölüm 4.4)

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

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, ışığa duyarlılık

Seyrek: Pemfigus

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu

Bilinmiyor: Psoriyazisin şiddetlenmesi

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

Seyrek: Artralji (eklem ağrısı), artrit, miyalji (kas ağrısı)



## **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Sık idrara çıkma

Seyrek: Kan üre azotunda (BUN) artış, serum kreatininde artış

Çok seyrek: Böbrek fonksiyonlarında bozulma (bkz. Bölüm 4.4)

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

Yaygın: Yorgun olma hali

Pazarlama sonrası rapor edilen ve sıklığı bilinmeyen advers olaylar: İnce bağırsakta anjiyoödem, anaflaktoid reaksiyonlar, hiperkalemi, agranülositoz, nötropeni (bkz. Bölüm 4.4)

## **Araştırmalar**

Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi kan üre azotunda (BUN) ve serum kreatininde hafif artma tek başına CİBACEN ile tedavi edilen esansiyel hipertansiyonlu hastaların %0,1'inden azında gözlenir ve tedavinin kesilmesiyle düzelir. Diüretik alan veya böbrek arter stenozu olan hastalarda görülme olasılığı daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.4)

Aşağıda advers reaksiyonlar da rapor edilmiştir: rinit, grip semptomları, farenjit, sinüzit, anksiyete, depresyon, koordinasyon bozukluğu, libido azalması, iktidarsızlık, terleme.

## **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

### **Belirtiler ve bulgular**

CİBACEN'in aşırı dozda alınmasıyla ilgili hiçbir spesifik bilgi bulunmamaktadır. Aşırı dozun başlıca belirtisi elektrolit bozukluğu ve böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilecek belirgin hipotansiyondur.

### **Önerilen tedavi**

İlaç yeni alınmışsa hasta kusturulur. Benazeprilin aktif metaboliti olan benazeprilatın diyalizle yalnızca az miktarda uzaklaştırılabilmesine rağmen, böbrek fonksiyonu ileri derecede bozuk olan hastalardaki aşırı dozun tedavisinde normal eliminasyonu desteklemek amacıyla diyaliz düşünülebilir. Belirgin hipotansiyon durumunda i.v. olarak normal serum fizyolojik solüsyonu verilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri

ATC Kodu: C09AA07



Bir ön-ilaç olan benazepril, vücutta hidroliz ile aktif madde benazeprilata dönüşür. Benazeprilat anjiotensin-dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe ederek anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü bloke eder. Böylece anjiotensin II'nin aracılık ettiği, vazokonstriksiyon, sodyum ve suyun renal tübüllerden geri emilimini hızlandıran aldosteronun salıverilmesi gibi etkileri azaltır ve kalp debisini yükseltir. Benazepril vazodilatasyona cevap olarak görülen refleksin meydana getirdiği kalp atım hızındaki artışı da azaltır.

### Hipertansiyon

Diğer ADE inhibitörleri gibi benazepril de vazodilatör bradikininin kininaz enzimi tarafından parçalanmasını inhibe eder. Bu inhibisyonun antihipertansif etkisine katkısı olabilir.

Benazepril hipertansiyonun bütün derecelerinde ayakta, oturur ve yatar pozisyonunda kan basıncını düşürür. Çoğu hastada antihipertansif etki, tek oral doz alındıktan sonra 1 saat içinde başlar ve kan basıncında maksimum azalma 2-4 saat sonra görülür. Antihipertansif etki ilaç uygulandıktan sonra en az 24 saat sürer. Tekrarlanan uygulamalar sırasında her bir dozla kan basıncında elde edilen maksimum düşüş genellikle 1 hafta sonra sağlanır ve uzun süreli tedavi boyunca devam eder. Antihipertansif etkinliği ırk, yaş veya temel plazma renin aktivitesiyle ilişkili değildir. Etki bakımından yüksek veya düşük sodyumlu diyet alan hastalar arasında dikkate değer bir fark gözlenmemiştir.

Benazeprilin aniden kesilmesi kan basıncında ani bir yükselmeye neden olmaz. Sağlıklı gönüllüler ile yapılan bir çalışmada, tek doz benazeprilin renal kan akımını artırdığı, fakat glomerüler filtrasyon hızını etkilemediği görülmüştür.

Benazepril ve tiyazid grubu diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkileri sinerjiktir. CİBACEN'in beta-blokerler ve kalsiyum kanal antagonistleri de dahil diğer antihipertansifler ile birlikte verilmesi sonucunda kan basıncında genellikle daha fazla azalma görülmüştür.

Yaşları 7 ila 16 arasında olan, ya sistolik ya da diastolik kan basınçları 95.persantilin üzerinde olan 107 pediyatrik hastaya ait bir çalışmada, hastalara 0,1 veya 0,2 mg/kg benazepril hidroklorür daha sonra günde bir kez maksimum 40 mg dozla 0,3 ila 0,6 mg/kg'a kadar titre edilmiştir. Doz artırma fazı boyunca 8 gün düşük doz, 7 gün orta doz ve 14 gün süreyle yüksek doz benazepril hidroklorür almıştır. Buradan sonra SSBP, tüm hastalarda ve her iki ağırlık grubundaki hastalarda başlangıca göre 10,8 mmHg azaldı. Ayrıca SDBP de tüm hastalarda anlamlı şekilde 9,3 mmHg azaldı.

Dört haftalık tedaviden sonra kan basıncının tedaviyle azaldığı 85 hasta plasebo veya benazepril almak üzere randomize edildi ve ek bir 2 hafta daha takip edildi. İki haftanın sonunda plaseboya ayrılan çocuklarda kan basıncı (hem sistolik hem diastolik) benazepril alan çocuklara göre 4 ila 6 mmHg arttı. SSBP'deki ortalama artış orta doza (1 mmHg) kıyasla plasebo grubunda (7,9 mmHg) anlamlı şekilde daha fazlaydı, fakat düşük doz (3,9 mmHg) ya da yüksek doz (2,2 mmHg) grubuna göre anlamlı değildi. Dolayısıyla üç doz için doza bağlı yanıt gözlenmemiştir.



### İlerleyici Kronik Böbrek Yetmezliği

3 yıl süren, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, çeşitli etiyolojilerde ve 1,5 ila 4 mg/dL (30 ila 60 mL/dak arasındaki kreatinin klerensleri) arasında serum kreatinin değerine sahip, hipertansiyonun eşlik ettiği veya etmediği böbrek yetmezliği olan 583 hasta, günde bir kez plasebo veya 10 mg benazepril ile randomize edilmiştir. Kan basıncı kontrolünü sağlamak amacıyla her iki gruptaki hastalar için ihtiyaç halinde ilave antihipertansif ajanlar eklenmiştir. Benazepril grubunda, serum kreatinin iki katına çıkması veya diyaliz ihtiyacı ile tanımlanan bir sonlanım noktasına ulaşma bağlı riskinde %53'lük bir azalma görülmüştür. Bu yararlı etkilere kan basıncında azalma ve proteinüride belirgin bir azalma eşlik etmiştir. Polikistik böbrek hastalığı bulunan hastalar benazepril ile tedavi edildiklerinde böbrek fonksiyonu kaybında bir yavaşlama yaşamamışlardır. Bununla birlikte, yine de bu tür hastalarda hipertansiyonu tedavi etmek için benazepril kullanılabilir.

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokörüyle kombine kullanımını araştırmıştır.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokörü tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanmış bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda, plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:



Oral benazepril dozunun en az % 37'si emilir. Daha sonra ön ilaç hızla, farmakolojik olarak aktif metabolit olan benazeprilata dönüştürülür. Benazeprilin aç karnına alınmasından sonra plazmadaki benazepril ve benazeprilat konsantrasyonları, sırasıyla 30 ve 60-90 dakika sonra doruk değerlere ulaşır.

Benazeprilin oral uygulamasından sonra benazeprilatın mutlak biyoyararlanımı, metabolitin kendi i.v. uygulamasından sonraki biyoyararlanımının yaklaşık %28'idir. Tabletlerin yemekten sonra alınması emilimi geciktirir, fakat emilen ve benazeprilata dönüştürülen miktarı etkilemez. Böylece benazepril besinlerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

5-20 mg doz aralığında, benazepril ve benazeprilatın AUC ve doruk plazma konsantrasyonları dozun büyüklüğü ile yaklaşık olarak orantılıdır. 2-80 mg'lık daha geniş doz aralığında, doz oransallığından küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı sapmalar gözlenir. Bu, benazeprilatın ADE'ye doyurulabilir bağlanmasından kaynaklanabilir.

Kinetik, çoklu doz sırasında değişmez (günde bir kez 5-20 mg). Benazepril birikmez. Benazeprilat çok az birikir; kararlı durum AUC, ilk 24 saatlik doz aralığı süresince gözlemlenenden yaklaşık %20 daha yüksektir. Benazeprilatın etkili akümülyasyon yarı ömrü 10-11 saattir. Kararlı durum seviyelerine 2-3 gün sonra ulaşılır.

#### Dağılım:

Benazepril ve benazeprilatın yaklaşık %95'i, başlıca albümin olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Bağlanma yaşa bağlı değildir. Benazeprilatın kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 9 litredir.

#### Biyotransformasyon:

Benazepril, yaygın şekilde metabolize edilir ve başlıca metaboliti benazeprilattır. Bu dönüşümün, esas olarak karaciğerde olmak üzere, enzimatik hidroliz yoluyla olduğu düşünülmektedir. Ayrıca benazepril ve benazeprilatın açıl glukuronid konjugatları olmak üzere iki metaboliti daha vardır.

#### Eliminasyon:

Benazepril, başlıca metabolik klerens yoluyla uzaklaştırılır. Benazeprilat böbrekler ve safra yoluyla elimine edilir; renal atılım, normal böbrek fonksiyonlu hastalarda başlıca yoldur. Sistemik olarak mevcut benazeprilatın metabolik klerensi ikincil öneme sahiptir. İdrarda, bir oral dozun %1'inden azını benazepril, yaklaşık %20'sini benazeprilat oluşturur. Plazmadan benazepril eliminasyonu 4 saat sonra tamamlanır. Benazeprilatın bifazik bir eliminasyonu vardır ve başlangıçtaki yarılanma ömrü yaklaşık 3 saat ve terminal yarılanma ömrü yaklaşık 22 saat kadardır. Terminal eliminasyon fazı (24. saatten sonrası) benazeprilatın ADE'ye güçlü bir şekilde bağlanmış olduğu izlenimini vermektedir.

#### Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Doz yanıt ilişkisi doğrusaldır.



## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Hipertansif hastalar

Benazeprilatın kararlı durum çukur plazma konsantrasyonları, günlük doz ile ilişkilidir.

### Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar

Benazeprilin emilimi ve benazeprilata dönüşümü etkilenmez. Eliminasyon biraz daha yavaş olduğundan, benazeprilatın kararlı durum plazma düzeyleri, sağlıklı kimselere veya hipertansif hastalara kıyasla daha yüksek olma eğilimindedir.

### Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom ve karaciğer fonksiyon bozukluğu

Hafif-orta şiddetteki böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 30-80 mL/dk) veya nefrotik sendrom, benazepril ve benazeprilat farmakokinetiğini büyük ölçüde etkilemez. Siroza bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda benazeprilatın kinetiği ve biyoyararlanımı etkilenmez ve böyle hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

### Şiddetli böbrek yetmezliği ve son evre böbrek hastalığı

Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk) benazeprilatın kinetiği önemli derecede etkilenir; daha yavaş eliminasyon, daha hızlı birikme nedeniyle dozun azaltılması gerekir. Benazepril ve benazeprilat son evre böbrek hastalarında bile plazmadan uzaklaştırılırlar; kinetiği şiddetli renal yetmezliği olan hastalardakine benzer. Böylece böbrekler dışında (yani safraya ait veya metabolik) klerens, yetersiz renal klerensi bir dereceye kadar telafi eder.

### Hemodiyaliz

Benazepril hidroklorürün verilmesinden en az iki saat sonra başlayan düzenli hemodiyaliz benazepril ve benazeprilatın plazma konsantrasyonlarını önemli derecede etkilemez. Benazeprilatın ancak küçük bir kısmı diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

### Pediyatrik hastalar

Benazepril hidroklorürün çoklu günlük dozlarda (0,1 ila 0,5 mg/kg) verildiği 7-16 yaş aralığındaki hipertansif pediyatrik hastalarda (N=45), 7-12 yaş için benazeprilat klerensi, 10 mg (0,13 L/sa/kg) tek doz alan sağlıklı erişkinlerin iki katından fazla şekilde 0,35 L/sa/kg idi. Adolesanlarda (13-16 yaş), sağlıklı erişkinlerinkinden %27 daha yüksek olarak 0,17 L/sa/kg idi. Pediyatrik hastalarda benazeprilatın terminal eliminasyon yarı ömrü erişkinlerde gözlenenin üçte birine eşdeğerde, yaklaşık 5 saatti.

### Laktasyon

Üç gün süreyle (postpartum süre belirtilmemiş) günlük 20 mg benazepril oral dozu verilen dokuz kadında, dozdan sonraki 1 saatte benazepril için 0,9 mcg/L ve dozdan 1,5 saatteki aktif metaboliti benazeprilat için 2 mcg/L'lik doruk süt düzeyleri saptanmıştır. Emzirilen bebeğin maternal vücut ağırlığına göre ayarlanan benazeprilin %0,14'ünden daha az günlük doz alacağı tahmin edilmektedir.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Erkek ve dişi sıçanlarda günde 500 mg/kg'a kadar çıkabilen dozlarda benazepril kullanıldığında üreme performansı üzerine hiç bir advers etki görülmemiştir.



Benazepril ile günde, 150 mg/kg'a kadar dozlarla tedavi edilen farelerde, 500 mg/kg'a kadar dozlarla tedavi edilen sıçanlarda ve 5 mg/kg'a kadar dozlarla tedavi edilen tavşanlarda hiç bir embriyotoksik, fetotoksik veya teratojenik etkileri görülmemiştir.

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

Benazepril, sıçanlara veya farelere günde 150 mg/kg'a kadar dozlarda (insanlara önerilen günlük maksimum dozun 250 katı) verildiğinde tümör oluşturuıcı bir etki görülmemiştir. Aynı dozlarda farelere 104 hafta süreyle uygulandığında hiçbir karsinogenisite bulgusu görülmemiştir.

Klinik olmayan hiçbir çalışma benazepril hidroklorürün olası juvenil toksisitesini araştırmak amacıyla yürütülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Silikon dioksit

Mikrokristalin selüloz

Hidrojenize kastor yağı

Polivinil polipirrolidon

Prejelatinize mısır nişastası

Laktoz monohidrat (sığıır sütünden elde edilmiştir)

Mikronize polietilen glikol (PEG 8000)

Hidroksipropil metil selüloz

Talk

Titanyum dioksit

Sarı demir oksit

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalı, nemden korunmalıdır.

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

CİBACEN 10 mg, alüminyum blister ambalajda 28 film kaplı tablet.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.





**7. RUHSAT SAHİBİ**

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.  
Ortaköy/Beşiktaş/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

221/22

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.10.2009

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

