

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cibacen 5 mg comprimidos recubiertos con película
Cibacen 10 mg comprimidos recubiertos con película
Cibacen 20 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de Cibacen 5 mg contiene 5 mg de hidroclicloruro de benazepril.
Cada comprimido de Cibacen 10 mg contiene 10 mg de hidroclicloruro de benazepril.
Cada comprimido de Cibacen 20 mg contiene 20 mg de hidroclicloruro de benazepril.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de Cibacen 5 mg contiene 142 mg de lactosa monohidrato y 8 mg de aceite de ricino hidrogenado.
Cada comprimido de Cibacen 10 mg contiene 132 mg de lactosa monohidrato y 8 mg de aceite de ricino hidrogenado.
Cada comprimido de Cibacen 20 mg contiene 117 mg de lactosa monohidrato y 8 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido).
Los comprimidos de Cibacen son ovalados, ligeramente biconvexos y con una ranura en ambas caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.
Los comprimidos de Cibacen 5 mg son de color amarillo claro.
Los comprimidos de Cibacen 10 mg son de color amarillo oscuro.
Los comprimidos de Cibacen 20 mg son de color naranja-rojizo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

-Tratamiento de la hipertensión arterial como monoterapia o combinado con otros agentes antihipertensos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).
-Como tratamiento adyuvante en la insuficiencia cardiaca congestiva.
-Insuficiencia renal crónica progresiva leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), excepto pacientes con nefropatía poliquística, hipertensiva o túbulo intersticial.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos

Hipertensión:

La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, dosis que puede ser incrementada a 20 mg una vez al día si es necesario. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta de la presión sanguínea, generalmente a intervalos de 1 a 2 semanas. En algunos pacientes, el efecto antihipertensivo puede disminuir hacia el final del intervalo posológico, en cuyo caso la dosis diaria total se repartirá en dos tomas iguales.

La dosis máxima recomendada de este medicamento en pacientes hipertensos es de 40 mg al día, en una toma única o dividida en dos tomas iguales.

Si el descenso tensional conseguido sólo con este medicamento no es suficiente, puede administrarse de forma concomitante otro fármaco con efecto antihipertensivo, p.ej. un diurético tiazídico o un antagonista del calcio (inicialmente a dosis bajas), (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

En el caso de tratamiento previo con un diurético, éste debe suspenderse 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con este medicamento y administrarlo posteriormente, si es necesario. Si no es posible eliminar el diurético se reducirá la dosis inicial de este medicamento (5 mg en lugar de 10 mg) para evitar una excesiva hipotensión (ver sección 4.4).

La dosis usual de benazepril está recomendada para pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min.

Pacientes hipertensos con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min:

La dosis inicial será de 5 mg y puede aumentarse hasta un máximo de 10 mg diarios. Para una mayor reducción de la tensión arterial se añadirá un diurético no tiazídico u otro fármaco antihipertensivo.

Una interrupción brusca del benazepril no se ha asociado con un rápido incremento en la presión sanguínea (ver también sección 5.1).

Insuficiencia cardiaca congestiva:

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día (medio comprimido de 5 mg). Debido al posible riesgo de un marcado descenso de la presión sanguínea en respuesta a la primera dosis, se deberá vigilar estrechamente a los pacientes que tomen este medicamento por vez primera (ver sección 4.4). Al cabo de 2-4 semanas, la dosis de este medicamento puede aumentarse a 5 mg una vez al día si los síntomas de insuficiencia cardiaca no han mejorado, siempre que el paciente no haya desarrollado una hipotensión sintomática u otras reacciones adversas. Dependiendo de la respuesta clínica, puede aumentarse la dosis a 10 mg e incluso a 20 mg una vez al día. Una única dosis diaria es generalmente efectiva, aunque algunos pacientes pueden responder mejor con dos tomas diarias. Ensayos clínicos controlados han mostrado que los pacientes con insuficiencia cardiaca más grave (clase IV de la NYHA) requieren normalmente dosis menores de este medicamento que los pacientes con insuficiencia cardiaca de leve a moderada (clases II y III de la NYHA).

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, si bien puede resultar óptima la dosis inicial recomendada (2,5 mg una vez al día) se puede aumentar la dosis diaria a 10 mg (ver sección 5.2).

Pacientes hipertensos con insuficiencia cardiaca:

Se recomienda una dosis inicial baja, por ejemplo, 5 mg (ver también sección 4.4).

Insuficiencia renal crónica progresiva (IRC):

Para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica con o sin hipertensión la dosis recomendada para el tratamiento a largo plazo es de 10 mg una vez al día. Si se requiere una mayor reducción de la presión arterial pueden utilizarse otros antihipertensivos en combinación con este medicamento.

Pacientes de edad avanzada:

La dosis usual inicial en hipertensión es de 5 mg una vez al día que puede incrementarse hasta 10 mg.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos con hipertensión (edad 7-16 años, peso ≥ 25 kg).

La dosis inicial recomendada de Cibacen es 0,2 mg/kg (hasta un máximo de 10 mg) una vez al día. Se debe ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta de la presión sanguínea. No se han estudiado dosis por encima de 0,6 mg/kg (o superiores a 40 mg diarios) en pacientes pediátricos.

Este medicamento no está recomendado en pacientes pediátricos menores de siete años de edad o en pacientes pediátricos mayores de siete años de edad que no puedan tragar comprimidos, o para aquellos en la que la dosis calculada (mg/kg) no se corresponde con la concentración de comprimidos disponible. El tratamiento con este medicamento no se recomienda en pacientes pediátricos con un índice de filtración glomerular <30 ml, debido a que los datos disponibles son insuficientes para apoyar una recomendación de dosis en este grupo. No se ha estudiado el efecto a largo plazo de este medicamento en el crecimiento y el desarrollo.

La seguridad y eficacia de este medicamento no se ha establecido en niños con insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal progresiva crónica.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al benazepril o sustancias relacionadas o a alguno de los excipientes de este medicamento incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de edema angioneurótico asociados con otros inhibidores de la ECA.

Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.4 y 4.6).

El uso concomitante de Cibacén con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones anafilactoides o relacionadas:

Los pacientes tratados con inhibidores de la ECA (incluido este medicamento) pueden experimentar diversas reacciones anafilactoides y relacionadas, algunas de ellas graves, probablemente debido a que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina afectan al metabolismo de eicosanoides y polipéptidos, incluida la bradiquinina endógena.

Edema angioneurótico:

Se han descrito raros casos de edema angioneurótico en cara, labios, lengua, glotis y laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido este medicamento. En algunos casos los síntomas se han observado hasta 2 años después de iniciado el tratamiento. En estos casos se retirará este medicamento inmediatamente y se someterá al enfermo a una observación cuidadosa y al tratamiento adecuado hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Cuando la inflamación se produce solamente en cara, labios y boca, el paciente normalmente mejora sin tratamiento o con antihistamínicos. Si están afectados lengua, glotis o laringe, lo que puede causar obstrucción de las vías aéreas, se instaurará sin demora una terapia apropiada, p.ej. inyección subcutánea de adrenalina al 1:1000 (0,3-0,5 ml) y/o se tomarán medidas para asegurar la apertura de las vías respiratorias.

Un edema angioneurótico asociado a edema laríngeo puede ser fatal.

Pacientes con historial de edema angioneurótico no relacionado con inhibidores de la ECA pueden tener un aumento del riesgo de edema angioneurótico mientras reciben inhibidores de la ECA (ver sección 4.3).

Se ha observado que la incidencia de edema angioneurótico durante la terapia con inhibidores de la ECA es superior en pacientes de raza negra de origen africano que en pacientes de raza no negra.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización:

Dos pacientes sometidos a tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros mientras recibían inhibidores de la ECA sufrieron reacciones anafilactoides muy graves. En los mismos pacientes, se evitaron

estas reacciones cuando se interrumpió temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA, pero reaparecieron por reexposición inadvertida.

Reacciones anafilactoides durante diálisis:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de flujo elevado mientras recibían tratamiento con un inhibidor de la ECA. También se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad por absorción con sulfato de dextrano.

Hipotensión sintomática:

Como con otros inhibidores de la ECA, en casos raros se ha observado hipotensión sintomática, típicamente en personas con depleción salina o de volumen como consecuencia de un tratamiento prolongado con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos. La depleción de volumen y/o salina debe ser corregida antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. Si se produce hipotensión, el paciente se colocará en posición supina y si es necesario se le administrará solución salina i.v. El tratamiento con este medicamento puede continuarse cuando la presión sanguínea y el volumen hayan vuelto a sus valores normales.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, el tratamiento con un inhibidor de la ECA puede provocar una hipotensión excesiva que puede estar asociada con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda. En estos pacientes, el tratamiento deberá iniciarse bajo vigilancia médica. Deberán ser vigilados estrechamente durante las dos primeras semanas de tratamiento y cuando se aumente la dosis de benazepril o de diurético.

Agranulocitosis/neutropenia:

Captopril, otro fármaco inhibidor de la ECA, puede causar agranulocitosis y depresión de la médula ósea; estos efectos ocurren más frecuentemente en pacientes con disfunción renal, especialmente si además presentan enfermedad del colágeno con afectación vascular, como el lupus eritematoso sistémico o escleroderma. No existen suficientes datos de ensayos clínicos con benazepril que muestren si existe la misma incidencia de agranulocitosis. Se considerará el control periódico del recuento leucocitario en los pacientes con enfermedad del colágeno con afectación vascular especialmente si ésta está asociada con una disfunción renal.

Hepatitis o insuficiencia hepática:

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han descrito en raras ocasiones hepatitis predominantemente colestásica y casos aislados de fallo hepático agudo, algunos de ellos fatales. El mecanismo no está explicado. Los pacientes tratados con inhibidores de la ECA que desarrollan ictericia o elevación marcada de las enzimas hepáticas deberán interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA y someterse a vigilancia médica.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse el tratamiento con los inhibidores de la ECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (Ver secciones 4.3 y 4.6).

Función renal disminuida:

En pacientes susceptibles pueden producirse cambios en la función renal. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede estar asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) insuficiencia renal aguda. En un estudio reducido con pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en un riñón o estenosis de la arteria renal bilateral, el tratamiento con este medicamento se asoció a incrementos del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de la

creatinina sérica; estos aumentos fueron reversibles cuando se interrumpió el tratamiento con este medicamento, con el diurético o con ambos. Si estos pacientes son tratados con inhibidores de la ECA deberá monitorizarse la función renal durante las primeras semanas de tratamiento. Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad vascular renal preexistente desarrollaron una elevación de los niveles de nitrógeno uréico y de la creatinina sérica (normalmente poco elevados y pasajeros) especialmente en pacientes tratados con este medicamento y con diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con una insuficiencia renal previa y puede requerir una reducción de la dosis de este medicamento y/o la interrupción del tratamiento con el diurético. La evaluación del paciente hipertenso incluirá siempre la valoración de la función renal (ver sección 4.2.).

Tos:

Se han descrito casos de tos persistente y no productiva en el tratamiento con inhibidores de la ECA, posiblemente debido a la inhibición de la degradación de la bradiquinina endógena. Esta tos desaparece siempre al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por un inhibidor de la ECA ha de ser considerada en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia:

La acción farmacológica de benazepril puede prevenir la respuesta normal del organismo a la inducción de hipotensión durante la anestesia o shock. Antes de una intervención quirúrgica deberá informarse al anestesista que el paciente está bajo tratamiento con un inhibidor de la ECA. Durante la anestesia con agentes que induzcan hipotensión, los inhibidores de la ECA pueden bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión por este mecanismo puede corregirse por expansión de volumen.

Hiperpotasemia:

En raras ocasiones, se ha observado una elevación de los niveles de potasio sérico durante el tratamiento con inhibidores de la ECA. En los ensayos clínicos no se han comunicado interrupciones del tratamiento con este medicamento debido a la hiperpotasemia. Como factores de riesgo de desarrollo de hiperpotasemia pueden considerarse la insuficiencia renal, la diabetes mellitus y el empleo concomitante de fármacos para tratar la hipopotasemia (ver sección 4.5). En un ensayo con pacientes con insuficiencia renal crónica progresiva algunos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a la hiperpotasemia. En pacientes con enfermedad renal crónica progresiva deben monitorizarse los niveles séricos de potasio.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Estenosis aórtica o mitral:

Al igual que con otros vasodilatadores se recomienda una especial precaución en pacientes que sufren estenosis aórtica o mitral.

Intolerancia a lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Diuréticos:

Los pacientes sometidos a tratamiento con diuréticos o pacientes con depleción de líquidos pueden experimentar, en ocasiones, una reducción excesiva de la tensión arterial tras iniciar la terapia con un inhibidor de la ECA. La posibilidad de aparición de efectos hipotensores en tales pacientes puede ser minimizada interrumpiendo el tratamiento con el diurético 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con este medicamento (ver sección 4.2 y 4.4)

- Diuréticos, ahorradores de Potasio:

No se recomienda el empleo concomitante de inhibidores de la ECA con diuréticos ahorradores de potasio (p.ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contengan potasio, ya que puede producirse un aumento significativo del potasio sérico. Sin embargo, si dicha combinación se considera necesaria, se aconseja controlar frecuentemente el potasio sérico.

- Ciclosporina y heparina

Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina y con heparina puede producirse hiperpotasemia. Se recomienda llevar un control de las concentraciones de potasio en suero.

- Otros antihipertensivos

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

- Litio:

Se han descrito casos de niveles elevados de litio sérico y síntomas de toxicidad por litio en pacientes tratados con inhibidores de la ECA (incluido benazepril) durante la terapia con litio. Estos fármacos deben ser coadministrados con precaución y se recomienda la monitorización frecuente de los niveles de litio sérico. Si se utiliza también un diurético, aumenta el riesgo de toxicidad por litio.

- Indometacina:

Se ha demostrado que el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA puede verse reducido por la administración concomitante con indometacina, aunque no se ha demostrado que la indometacina no interfiera con el efecto antihipertensivo de benazepril.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico utilizado como agente antiinflamatorio:

La administración simultánea de inhibidores de la ECA con fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede provocar una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA y AINE puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal, llegando incluso a una

posible insuficiencia renal aguda, y provocar un aumento del potasio en suero, especialmente en pacientes con una mala función renal preexistente. La combinación deberá administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes estarán adecuadamente hidratados y se considerará la posibilidad de llevar a cabo un control de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, además de un seguimiento periódico posterior.

- *Antidiabéticos:*

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales) pueden causar un efecto incrementado de la disminución de la glucosa en sangre con el riesgo de desarrollar hipoglucemia. Este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas del tratamiento combinado, en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, tales pacientes deberían ser advertidos sobre la posibilidad de reacciones hipoglucémicas y en consecuencia deberían ser monitorizados.

- *Oro:*

Reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) han sido raramente registradas en pacientes con terapia concomitante con el inyectable de oro (aurotiomalato sódico) e inhibidores de la ECA

Antidiarreicos

- Riesgo aumentado de angioedema relacionado con el uso de benazepril y racecadotril

- *Inhibidores de mTOR:*

El riesgo de angioedema puede aumentar en pacientes que reciban de forma concomitante inhibidores de ECA e inhibidores de mTOR (p. ej., temsirolimus, sirolimus, everolimus).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento en el riesgo. Salvo que se considere esencial continuar con el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (ver también 5.3).

Si se produce una exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser estrechamente vigilados por hipotensión (ver también sección 4.3 y 4.4).

Los fármacos inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas..

Lactancia

Datos farmacocinéticos limitados muestran concentraciones muy bajas en la leche materna (ver la sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia materna de recién nacidos prematuros y durante las primeras semanas después del parto, por el hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica.

En el caso de un niño de más edad, el uso de este medicamento en la lactancia materna puede considerarse si este tratamiento es necesario para la madre y se vigila en el niño la aparición de cualquier efecto adverso.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros fármacos antihipertensivos, se recomienda tener precaución cuando se conduzcan vehículos y manejen máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Este medicamento es bien tolerado. Las reacciones adversas asociadas con este medicamento y otros inhibidores de la ECA se indican a continuación. El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos parece ser similar a lo observado en pacientes adultos. No existe información sobre la administración a largo plazo a pacientes pediátricos y en sus efectos en el crecimiento, pubertad y desarrollo general. Los datos farmacocinéticos provienen de un número limitado de pacientes.

Las reacciones adversas se listan de acuerdo con la estimación de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), raras ($\geq 1/19000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 12/10.00$); frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Muy raros: anemia hemolítica, trombocitopenia (ver también en sección 4.4. " agranulocitosis/ neutropenia").

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: angioedema, edema de labios; edema de cara (ver en sección 4.4. " reacciones anafilactoides y relacionadas).

Trastornos psiquiátricos

Raros: Insomnio, nerviosismo y parestesias.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefaleas y mareos

Raros: Somnolencia

Muy raros: Disgeusia

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raros: tinnitus

Trastornos cardiacos

Frecuentes: palpaciones, síntomas ortostáticos.

Raros: hipotensión ortostática, dolor torácico, angina de pecho, arritmias.

Muy raros: infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Frecuente: Rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos, síntomas de infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: trastornos gastrointestinales

Raros: diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Muy raros: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Raros: hepatitis (predominantemente colestásica), ictericia colestásica (ver en sección 4.4. " hepatitis o insuficiencia hepática").

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: rash, prurito, fotosensibilidad.

Raros: pénfigo

Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros: artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: polaquiuria.

Raros: aumento del nitrógeno uréico, aumento de la creatinina sérica.

Muy raros: función renal disminuida (ver sección 4.4.).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: Fatiga

Durante la experiencia post comercialización de benazepril han sido notificados los siguientes efectos adversos de frecuencia no conocida: angioedema del intestino delgado, reacciones anafilactoides, hiperpotasemia, agranulocitosis, neutropenia (ver sección 4.4)

Datos de laboratorio

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, se observaron aumentos menores del nitrógeno uréico (BUN) y de la creatinina sérica en menos del 0,1% de los pacientes con hipertensión esencial tratados sólo con este medicamento; estos aumentos fueron reversibles al interrumpir la medicación. Los aumentos ocurren con más probabilidad en pacientes que reciben simultáneamente diuréticos o en los que presentan estenosis de la arteria renal (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humanos: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas: Aunque la experiencia disponible es limitada sobre sobredosificación con benazepril, el principal signo que habrá de esperarse es una marcada hipotensión, que puede estar asociada a desequilibrios electrolíticos e insuficiencia renal.

Tratamiento: Si la ingestión de la sobredosis es reciente, se inducirá el vómito. Aunque el metabolito activo, benazeprilato, sólo es ligeramente dializable, puede considerarse la diálisis para pacientes sobredosificados que sufran una insuficiencia renal grave, a fin de facilitar la eliminación (ver sección 4.4). En caso de hipotensión marcada, se administrará una solución salina normal por vía i.v.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico/farmacológico: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.
Código ATC: C09A A07

Cibacén (hidrocloruro de benazepril) es un profármaco que, tras hidrólisis da lugar a la sustancia activa, el benazeprilato, el cual inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y por lo tanto reduce la conversión de angiotensina I en angiotensina II. Consecuentemente reduce todos los efectos mediados por la angiotensina II - vasoconstricción y producción de aldosterona, que favorece la reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo renal - y aumenta el gasto cardíaco.

Benazepril disminuye el aumento reflejo simpático de la frecuencia cardíaca en respuesta a la vasodilatación.

Hipertensión

Al igual que otros inhibidores de la ECA, este medicamento también inhibe la degradación de la bradiquinina vasodilatadora por la quininasa, inhibición que puede contribuir al efecto de disminución de la presión arterial.

Este medicamento reduce la presión sanguínea en posición sentada, supina y en bipedestación en todos los grados de hipertensión.

En la mayoría de pacientes, el efecto antihipertensor se manifiesta aproximadamente una hora después de administrar una dosis oral única de este medicamento, alcanza el máximo a las 2-4 horas y persiste durante al menos 24 horas. Durante la administración repetida, la reducción tensional máxima se consigue, con cada dosis, generalmente tras una semana y se mantiene durante el tratamiento prolongado. El efecto antihipertensivo se mantiene independientemente de la raza, de la edad o del nivel basal de la actividad de la renina plasmática. Los efectos antihipertensivos de este medicamento no difieren de forma apreciable entre pacientes que reciban dietas pobres o ricas en sodio.

La interrupción brusca del tratamiento con este medicamento no se ha asociado con un incremento rápido de la presión sanguínea. En un estudio con sujetos sanos, dosis únicas de este medicamento produjeron un aumento del flujo sanguíneo renal y no tuvieron efecto sobre la tasa de filtración glomerular.

El efecto antihipertensivo de este medicamento y de los diuréticos tiazídicos son sinérgicos. El uso concomitante de este medicamento con otros fármacos antihipertensivos, inclusive beta-bloqueantes y antagonistas del calcio ha producido generalmente mayores descensos de la presión sanguínea.

En un estudio clínico con 107 pacientes, de 7 a 16 años de edad, con la presión sistólica o diastólica por encima del percentil 95, se les administró 0,1mg/kg ó 0,2 mg/kg de benazepril hidrocloruro y luego se aumentó a 0,3 mg/kg ó 0,6 mg/kg con un máximo de dosis de 40 mg diarios. Durante la fase de escalado de dosis los pacientes recibieron la dosis menor de benazepril hidrocloruro durante 8 días, la mitad de la dosis durante 7 días y la dosis máxima durante 14 días. En adelante SSBP fue decreciendo significativamente desde el valor basal de 10,8 mmHg para los sujetos y para todos los sujetos en ambos grupos de peso. También se disminuyó significativamente el SSBP en 9,3 mmHg para todos los sujetos.

Después de cuatro semanas de tratamiento, los 85 pacientes cuya presión sanguínea fue reducida durante el tratamiento fueron aleatorizados tanto en grupos con placebo como con Benazepril, y fueron seguidos durante dos semanas adicionales. Al final de las dos semanas, la presión sanguínea (sistólica y diastólica) en niños tratados con placebo se elevó de 4 a 6 mmHg más que en niños tratados con benazepril. El incremento medio en SSBP fue significativamente mayor en el grupo placebo (7,9 mmHg) comparado con

la dosis media (1,0 mmHg) pero no en comparación con la dosis mínima (3,9 mmHg) o la dosis máxima (2,2 mmHg). Por tanto, no se observó una dosis-respuesta para las tres dosis.

Insuficiencia cardiaca congestiva

La administración de este medicamento a pacientes pretratados con digital y un diurético, produce un aumento del gasto cardíaco y de la tolerancia al esfuerzo, a la vez que disminuye la presión capilar pulmonar, la resistencia vascular sistémica y la tensión arterial. También se observa una ligera reducción de la frecuencia cardiaca. El tratamiento con este medicamento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva disminuye la fatiga, los estertores, el edema y mejora la clase funcional de la NYHA. Los ensayos clínicos han demostrado la mejoría de las variables hemodinámicas durante 24 horas, con una única dosis diaria.

Insuficiencia renal crónica progresiva

En un ensayo doble ciego, controlado con placebo se ha demostrado que benazepril redujo el riesgo de creatinina sérica aumentada o la necesidad de diálisis. Estos efectos beneficiosos fueron acompañados por una reducción de la presión arterial y una disminución marcada de la proteinuria. Los pacientes con enfermedad renal poliquística no experimentaron un enlentecimiento en el deterioro de la función renal cuando fueron tratados con este medicamento. Sin embargo, este medicamento puede utilizarse en estos pacientes para tratar la hipertensión.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((*ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)*) y *VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)*) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se absorbe como mínimo un 37% de una dosis oral de benazepril hidrocloreuro. El profármaco se convierte rápidamente en benazeprilato, metabolito farmacológicamente activo. Tras administración de benazepril hidrocloreuro en ayunas, las concentraciones máximas de benazepril y de benazeprilato se alcanzan tras 30 y 60-90 minutos respectivamente.

La biodisponibilidad absoluta de benazeprilato tras administración oral de benazepril hidrocloreuro es aprox. un 28% de la biodisponibilidad conseguida tras la administración i.v. del metabolito.

La ingesta de alimentos antes de la administración de este medicamento retrasa la absorción pero no influye en la cantidad absorbida y convertida a benazeprilato. Por tanto, benazepril hidrocloreuro puede tomarse con o sin alimentos.

En el rango de dosis de 5-20 mg, las áreas bajo la curva y las concentraciones plasmáticas máximas de benazepril y benazeprilato son aproximadamente proporcionales al tamaño de la dosis. Se observan desviaciones en la proporcionalidad de dosis, pequeñas pero estadísticamente significativas, en el rango de dosis más amplio de 2-80 mg, debidas probablemente a la unión saturable del benazeprilato a la ECA.

La cinética no varía durante la administración repetida (5-20 mg una vez al día). El benazepril no se acumula. El benazeprilato sólo lo hace muy ligeramente; el AUC en estado estacionario es aprox. un 20% mayor que el observado durante el primer intervalo de dosificación de 24 horas. La semivida efectiva para la acumulación del benazeprilato es de 10-11 horas. Los niveles del estado estacionario se alcanzan a los 2-3 días.

Distribución

Benazepril y benazeprilato se unen aprox. en un 95% a proteínas séricas (principalmente albúmina); esta unión no se ve afectada por la edad. El volumen de distribución de benazeprilato en estado estacionario es de aprox. 9 litros.

Metabolismo o Biotransformación

Benazepril es extensamente metabolizado, siendo el benazeprilato el metabolito principal. Se supone que esta conversión se produce principalmente en el hígado por hidrólisis enzimática. Otros metabolitos son los conjugados acilglucuronidos del benazepril y del benazeprilato.

Eliminación

Benazepril se elimina principalmente por aclaramiento metabólico. El benazeprilato se elimina por vía renal y biliar; la excreción renal es la principal vía en pacientes con función renal normal. El aclaramiento metabólico del benazeprilato disponible sistémicamente es de importancia secundaria. En la orina aparece menos de un 1% de benazepril y aprox. un 20% de benazeprilato de una dosis oral.

La eliminación plasmática de benazepril es completa a las 4 horas. La eliminación del benazeprilato es bifásica, con una semivida inicial de aprox. 3 horas y una semivida terminal de unas 22 horas. La fase de eliminación terminal a partir de las 24 horas sugiere una fuerte unión del benazeprilato a la ECA.

Grupos especiales de pacientes

Población pediátrica

En pacientes pediátricos, (N=45) hipertensos, con edades comprendidas entre 7 y 16 años, tratados con dosis múltiples diarias de benazepril hidrocloreuro (0,1 mg/kg a 0,5 mg/kg), el aclaramiento de benazeprilato de niños de 7 a 12 años de edad fue 0,35 L/h/kg, mas del doble que en adultos sanos recibiendo una dosis única de 10 mg (0,13 L/h/kg). En adolescentes (con edades entre 13 y 16 años) fue de 0,17 L/h/kg, un 27% superior a los adultos sanos. La semivida de eliminación de benazeprilato en pacientes pediátricos fue sobre 5 horas, un tercio de la observada en los adultos.

Pacientes hipertensos

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se correlacionan con el tamaño de la dosis diaria.

Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva

La absorción de benazepril y su conversión a benazeprilato no se ve afectada. Debido a que la eliminación es ligeramente inferior, la concentración de benazeprilato en estado estacionario tiende a ser más elevada en este grupo que en sujetos sanos o hipertensos.

Insuficiencia renal de leve a moderada, síndrome nefrótico y disfunción hepática

La cinética de benazepril y benazeprilato se ve mínimamente afectada por la edad avanzada y por una disfunción renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) y por el síndrome nefrótico. La cinética y la biodisponibilidad del benazeprilato no se ven afectadas en pacientes con disfunción hepática debida a cirrosis. No es necesario, por tanto, ajustar la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia renal grave y nefropatía en fase terminal

La cinética del benazeprilato se ve sustancialmente afectada en caso de disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), produciéndose una eliminación más lenta y una mayor acumulación que requiere una reducción de dosis. Benazepril y benazeprilato son eliminados del plasma incluso en pacientes con nefropatía en fase terminal, siendo la cinética similar a la de los pacientes con disfunción renal grave. El aclaramiento no renal (es decir, metabólico o biliar) compensa parcialmente el deficiente aclaramiento renal.

Hemodiálisis

La hemodiálisis regular que se inicie como mínimo dos horas después de la administración de benazepril hidrocloreuro no afecta significativamente a las concentraciones plasmáticas de benazepril y benazeprilato y no es necesario, por tanto, administrar una dosis suplementaria tras la diálisis. La diálisis elimina tan sólo una pequeña cantidad de benazeprilato del organismo.

Comedicación

La farmacocinética del hidrocloreuro de benazepril no se ve afectada por los siguientes fármacos: hidroclorotiazida, furosemida, clortalidona, digoxina, propranolol, atenolol, nifedipino, amlodipino, naproxeno, ácido acetilsalicílico o cimetidina. De modo análogo el benazepril hidrocloreuro no afecta sustancialmente la farmacocinética de estos medicamentos (no se ha estudiado la cinética de la cimetidina).

Lactancia

En nueve mujeres a las que se administró una dosis oral de 20 mg/día de benazepril durante 3 días (tiempo postparto desconocido), se detectaron niveles pico en leche de 0,9 µg/L de benazepril 1 hora después de la dosis y 2 µg/L de su metabolito activo benazeprilato 1,5 horas después de la dosis. Se estima que el niño recibiría una dosis diaria menor del 0,14 % de la dosis materna ajustada por peso.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad en la reproducción

No se han observado efectos adversos sobre la capacidad reproductora en ratas macho y hembra, tratadas con dosis de hasta 500 mg/kg/día de benazepril hidrocloreuro.

No se han evidenciado efectos embriotóxicos, fetotóxicos ni teratogénicos directos en ratones tratados con dosis de hasta 150 mg/kg/día de benazepril, en ratas tratadas con dosis de hasta 500 mg/kg/día, ni en conejos con dosis hasta de 5 mg/kg/día.

Mutagenicidad

No se detectó potencial mutagénico en todos los ensayos in vitro e in vivo llevados a cabo.

Carcinogénesis

No se observó evidencia de efecto tumorogénico con benazepril hidrocloreuro tras administrarlo a ratas a dosis de hasta 150 mg/kg/día (250 veces la dosis diaria total máxima recomendada en humanos).

Tampoco se constató ningún efecto cancerogénico tras administrar benazepril hidrocloreuro a ratones durante 104 semanas a las mismas dosis.

Toxicidad juvenil

No se han llevado a cabo estudios no-clínicos con objeto de investigar la posible toxicidad juvenil de benazepril.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos de 5 mg y 10 mg: Lactosa, ácido silícico coloidal, celulosa microcristalina, aceite de ricino hidrogenado, almidón de maíz, polivinilpolipirrolidona, hidroxipropilmetil-celulosa, óxido de hierro amarillo (E-172), polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio (E-171).

Comprimidos de 20 mg: Lactosa, ácido silícico coloidal, celulosa microcristalina, aceite de ricino hidrogenado, almidón de maíz, polivinilpolipirrolidona, hidroxipropilmetil-celulosa, óxido de hierro amarillo (E-172), óxido de hierro rojo (E-172), polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio (E-171).

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Proteger del calor y de la humedad

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cibacén 5 mg: 30 comprimidos en envase blíster de aluminio/ PVC/PE/PVDC.

Cibacén 10 mg: 28 comprimidos en envase blíster calendario de aluminio/PVC/PE/PVDC.

Cibacén 20 mg: 28 comprimidos en envase blíster calendario de aluminio/PVC/PE/PVDC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MEDA Pharma S.L.

Av. Castilla, 2, Edif. Berlín, 2ª planta

28830 San Fernando de Henares (Madrid)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cibacén 5 mg comprimidos recubiertos con película: 59.551

Cibacén 10 mg comprimidos recubiertos con película: 59.553

Cibacén 20 mg comprimidos recubiertos con película: 59.552

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

5 Octubre 1992

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2017