

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cibadrex 10 mg / 12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cibadrex 20 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de Cibadrex 10 mg / 12,5 mg contiene 10 mg de hidrocloreuro de benazepril y 12,5 mg de hidrocloreotiazida.

Cada comprimido de Cibadrex 20 mg / 25 mg contiene 20 mg de hidrocloreuro de benazepril y 25 mg de hidrocloreotiazida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de Cibadrex 10 mg / 12,5 mg contiene 200,5 mg de lactosa monohidrato y 6 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Cada comprimido de Cibadrex 20 mg / 25 mg contiene 178 mg de lactosa monohidrato y 6 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Cibadrex 10 mg / 12,5 mg: comprimidos recubiertos con película de color rosa, ovalados, ligeramente biconvexos, con una ranura en una de sus caras. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Cibadrex 20 mg / 25 mg: comprimidos recubiertos con película de color rojo, ovalados, ligeramente biconvexos, con una ranura en una de sus caras. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial cuando la respuesta terapéutica a la monoterapia no ha sido satisfactoria (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

En pacientes que no respondan suficientemente a la monoterapia con un inhibidor de la ECA, se puede lograr una reducción de la presión más significativa mediante el cambio de tratamiento a este medicamento. Para los pacientes que habían estado tomando 10 mg ó 20 mg de hidrocloreuro de benazepril en monoterapia una vez al día, la posología correspondiente al cambio de tratamiento será de un comprimido de Cibadrex 10 mg/12,5 mg o un comprimido de Cibadrex 20 mg / 25 mg, una vez al día.

En pacientes que no respondan suficientemente a hidroclorotiazida (25 ó 50 mg, una vez al día) o a otro diurético tiazídico, la posología recomendada es de un comprimido de Cibadrex 10 mg / 12,5 mg una vez al día. El tratamiento con diurético deberá ser interrumpido por lo menos tres días antes del inicio del tratamiento con este medicamento. Los pacientes deberán ser adecuadamente controlados.

Aquellos pacientes cuya presión arterial esté controlada con la combinación libre de benazepril más hidroclorotiazida, podrán pasar a la posología de este medicamento que contenga la misma cantidad de benazepril.

Si después de 3-4 semanas de tratamiento con 1 comprimido de Cibadrex 10 mg / 12,5 mg, una vez al día, la presión arterial no se ha controlado, se pasará a un comprimido de Cibadrex 20 mg / 25 mg una vez al día. Si tras un período similar todavía no se ha controlado la presión, o en pacientes con presión arterial grave o difícil de controlar, se administrará Cibadrex 20 mg / 25 mg, dos veces al día y si aún no se logra controlar la presión, se asociará otro antihipertensor. No se recomienda asociar otro diurético.

Uso en pacientes con alteración de la función renal

En pacientes con un aclaramiento de creatinina > 30 ml/min (creatinina sérica < 3 mg/dL o 265 µmol/L) se recomienda la dosis usual de este medicamento, valorada en función de la respuesta clínica.

Cuando se precise terapia diurética en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min.) se asociará preferentemente benazepril a un diurético de asa en lugar de un diurético tiazídico. Por consiguiente, no se recomienda la administración de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal severa (Ver sección 4.4).

Uso en pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos no se observaron diferencias en la eficacia o en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada tratados con este medicamento y pacientes más jóvenes.

La dosis deberá determinarse cuidadosamente en pacientes de edad avanzada (Ver en sección 5.2 “Propiedades farmacocinéticas” de la hidroclorotiazida) y/o con insuficiencia renal ligera (aclaramiento de creatinina 30-60 mL/min.).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a benazepril, a las tiazidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a cualquier otro inhibidor de la ECA, o a otros derivados de sulfonamidas.
- Antecedentes de edema angioneurótico asociados con otros inhibidores de la ECA.
- Anuria, insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) o hepática graves.
- Hipokalemia refractaria, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (Ver sección 4.4 y 4.6).

- Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con Cibadrex no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5).
- El uso concomitante de Cibadrex 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 benazepril) pueden experimentar diversas reacciones adversas, algunas de ellas graves, probablemente debido a que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina afectan al metabolismo de eicosanoides y polipéptidos, inclusive la bradiquinina endógena.

Hipersensibilidad/Angioedema

Se han descrito casos de edema angioneurótico en cara, extremidades, labios, lengua, glotis y laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el benazepril. Esto puede suceder en cualquier momento durante 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 y labios, el paciente normalmente mejora sin tratamiento o con antihistamínicos.

Un angioedema asociado a edema laríngeo puede ser fatal. Si están afectados lengua, glotis o laringe con posibilidad de obstrucción de las vías respiratorias, se instaurará sin demora una terapéutica apropiada, p. ej.: solución de adrenalina al 1:1000 (0,3-0,5 mL) por vía subcutánea y/o se tomarán medidas para asegurar una apertura de las vías respiratorias.

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.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de Cibadrex. El tratamiento con Cibadrex no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

Lupus eritematoso sistémico

En pacientes bajo tratamiento con tiazidas, pueden darse reacciones de hipersensibilidad con o sin historia de alergia o asma bronquial. Se han descrito casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso con los diuréticos tiazídicos.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

Dos pacientes sometidos a tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros (veneno de aguijón de avispa) mientras recibían inhibidores de la ECA sufrieron reacciones anafilactoides muy graves. Estas reacciones desaparecieron con la interrupción temporal de los inhibidores de la ECA.

Reacciones anafilactoides durante diálisis o aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo 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 con absorción de sulfato de dextrano. En estos pacientes se debe considerar el empleo de otro tipo de membrana de diálisis o de otra clase de agente antihipertensivo.

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.

En pacientes que reciban concomitantemente tratamiento con otros antihipertensivos, este medicamento deberá ser administrado con precaución. El componente tiazídico de este medicamento puede potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos. Si se produce hipotensión, el paciente se colocará en posición supina y si es necesario se le administrará solución salina fisiológica i.v. El tratamiento con este medicamento puede continuarse cuando la presión sanguínea y el volumen circulatorio 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 azotermia 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.

Alteración de la función renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min), es necesario ajustar la dosis inicial de este medicamento en función del aclaramiento de creatinina del paciente y posteriormente en función de la respuesta del paciente al tratamiento, ya que las tiazidas pueden acelerar la aparición de azotermia y los efectos de dosis repetidas pueden ser acumulativos. Cuando el sistema renina-angiotensina es inhibido por el benazepril, pueden producirse cambios en la función renal en pacientes susceptibles.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave en los que la función renal dependa de la actividad del sistema renina-angiotensina, el tratamiento con inhibidores de la ECA (incluido el benazepril) puede estar asociado con oliguria y/o azotermia progresiva, y (raramente) insuficiencia renal aguda. En un estudio reducido en pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en un riñón o estenosis de la arteria renal bilateral, el tratamiento con benazepril 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 benazepril o diurético, o de ambos. Si estos pacientes son tratados con este medicamento, deberá monitorizarse la función renal durante las primeras semanas de tratamiento y después, a intervalos regulares.

Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad vascular renal pre-existente desarrollaron una elevación de los niveles de BUN y de la creatinina sérica (normalmente poco elevados y pasajeros), especialmente en pacientes tratados con benazepril asociado con diurético. En tales casos puede ser precisa una reducción de la dosis de este medicamento o una suspensión del tratamiento. La evaluación del paciente hipertenso incluirá siempre la valoración de la función renal (Ver secciones 4.3 “Contraindicaciones” y 4.2 “Posología y forma de administración”).

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 aliskirén 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 aliskirén (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.

Agranulocitosis/neutropenia

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia 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. 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.

Alteración de la función hepática

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han descrito en raras ocasiones hepatitis predominantemente colestática 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 desarrollen ictericia o elevación marcada de las enzimas hepáticas deberán interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA y someterse a vigilancia médica.

Este medicamento deberá administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, dado que los cambios menores en el equilibrio de fluidos y electrolitos pueden dar lugar a un coma hepático.

Alteraciones visuales

Derrame coroideo, miopía y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente en los pacientes con descensos agudos de la agudeza visual o con dolor ocular.

Cambios en los electrolitos séricos

En raras ocasiones se ha observado una elevación de los niveles de potasio sérico durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, incluido benazepril. El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Estas alteraciones han dado lugar, en ocasiones, a uno o más de los siguientes síntomas; sequedad de boca, sed, debilidad, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, debilidad muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y náuseas. La hipokalemia puede asimismo sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón frente a los efectos tóxicos de los

digitálicos. El riesgo de hipokalemia es superior en pacientes con cirrosis hepática, pacientes con diuresis rápida, pacientes en los que la ingestión de electrolitos sea inadecuada, pacientes que reciban concomitantemente tratamiento con corticosteroides o ACTH. Por consiguiente, con la finalidad de detectar alteraciones en el balance electrolítico, deberán llevarse a cabo determinaciones de los electrolitos séricos al inicio del tratamiento y periódicamente.

El tratamiento con sales potásicas o con diuréticos ahorradores de potasio deberá evitarse en pacientes que reciban un inhibidor de la ECA y un diurético tiazídico, incluido este medicamento, a no ser que se considere necesario (Ver sección 4.5).

Las tiazidas disminuyen la excreción del calcio. En algunos pacientes sometidos a un tratamiento a largo plazo con tiazidas, se han detectado cambios patológicos en la glándula paratiroidea con hipercalcemia e hipofosfatemia. Si se produce una hipercalcemia, será preciso una clarificación del diagnóstico. No se han observado, en cambio, las complicaciones más comunes del hiperparatiroidismo tales como litiasis renal, resorción ósea y ulceración péptica.

Las tiazidas también incrementan la excreción urinaria de magnesio, pudiendo dar lugar a una hipomagneemia.

Otras alteraciones metabólicas

A elevadas dosis, los diuréticos tiazídicos pueden reducir la tolerancia a la glucosa e incrementar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. Por lo tanto en pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, se debe vigilar estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

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

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.

Potasio en sangre

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Estenosis aórtica o mitral

Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes que sufren estenosis aórtica o mitral y evitar su uso en obstrucción hemodinámicamente significativa.

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Cibadrex y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

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 inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (Ver secciones 4.3 y 4.6).

Advertencias sobre excipientes:

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.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones del componente diurético con

-Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Cibadrex. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe

tener cuidado cuando Cibadrex se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Cibadrex con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con unos controles frecuentes del potasio en sangre.

- Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Otros antihipertensivos

Las tiazidas (incluida la hidroclorotiazida) potencian la acción de otros fármacos antihipertensivos (p.ej. guanetidina, metildopa, β -bloqueadores, vasodilatadores, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA). Se han descrito casos de anemia hemolítica en la literatura con la co-administración de hidroclorotiazida y metildopa.

Antiepilépticos

Los pacientes que reciben hidroclorotiazida concomitantemente con carbamazepina pueden desarrollar hiponatremia. Por tanto, se le debería avisar a tales pacientes sobre la posibilidad de reacciones hiponatremicas y, por consiguiente, deberían ser monitorizados.

Derivados del curare

Las tiazidas pueden incrementar la respuesta a la *tubocurarina*.

Digitálicos

La hipokalemia inducida por la tiazida o la hipomagnesemia, que pueden presentarse como efectos adversos, favorecen la aparición de arritmias cardiacas inducidas por los digitálicos. (ver secciones 4.4 “ y 4.8).

Antiinflamatorios no esteroideos

La administración conjunta de antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. *indometacina*) puede disminuir la acción diurética, natriurética y antihipertensiva de los diuréticos tiazídicos.

Resinas

La absorción de hidroclorotiazida se ve alterada por la presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de resinas de *colestiramina* o *colestipol* se unen a la hidroclorotiazida y reducen su absorción a partir del tracto gastrointestinal hasta un 85% y 43%, respectivamente.

Anticolinérgicos

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede verse incrementada por los agentes anticolinérgicos (p. ej. *atropina*, *biperideno*), debido aparentemente a una disminución de la motilidad gastrointestinal y a la velocidad de vaciado del estómago.

Citotóxicos

La coadministración de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos (p. ej. *ciclofosfamida*, *metotrexato*) y potenciar sus efectos mielosupresivos.

Ciclosporina

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede incrementar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones como la gota.

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Otros

La administración de diuréticos tiazídicos con *vitamina D* o con *sales de calcio* puede potenciar un aumento del calcio sérico.

El efecto hipokalémico de los diuréticos (incluida la hidroclorotiazida) puede verse incrementado por los *corticosteroides*, *ACTH*, *anfotericina* y *carbenoxolona* (ver secciones 4.4 “Advertencias y Precauciones especiales de empleo” y 4.8 “Reacciones adversas”).

La coadministración de diuréticos tiazídicos puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al *alopurinol*.

La coadministración de diuréticos tiazídicos (incluida la hidroclorotiazida) puede incrementar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina, y puede intensificar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Los diuréticos tiazídicos (incluida la hidroclorotiazida) pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Por tanto, puede ser necesario reajustar la dosis de insulina y de agentes antidiabéticos orales.

Interacciones del componente inhibidor de la ECA con:

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).

Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (*insulinas*, *hipoglucemiantes orales*) pueden potenciar el descenso de la glucosa en sangre, con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

En raros casos, los pacientes diabéticos que reciben un inhibidor de la ECA (incluido el benazepril) concomitantemente con insulina y antidiabéticos orales pueden desarrollar hipoglucemia. Por tanto, tales pacientes deberían ser advertidos sobre la posibilidad de reacciones hipoglucémicas y en consecuencia deberían ser monitorizados.

Antiinflamatorio no esteroideos

En algunos pacientes, el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA puede verse reducido por la administración concomitante de *indometacina*. Sin embargo, en un ensayo clínico controlado, la indometacina no interfirió con el efecto antihipertensivo de benazepril.

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 el benazepril) durante la terapia con litio. Dado que el aclaramiento renal del litio se ve reducido por las tiazidas, el riesgo de toxicidad del litio incrementa presumiblemente más cuando, como sucede con este medicamento, se administra un diurético tiazídico junto a un inhibidor de la ECA. Por consiguiente, si se administra este medicamento concomitantemente con litio, se recomienda tener precaución, debiéndose monitorizar frecuentemente los niveles de litio séricos.

Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA.

Antidiarreicos:

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Benazepril

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).

Hidroclorotiazida

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Según el mecanismo de acción farmacológica de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentaria del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas salvo en situaciones especiales en las que otro tratamiento no podría utilizarse

Lactancia

Benazepril

Datos farmacocinéticos limitados muestran concentraciones muy bajas en la leche materna (ver 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.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. La diuresis intensa producida por tiazidas a dosis altas puede inhibir la producción de leche materna. No se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia. En caso de utilizar este medicamento durante la lactancia se deben emplear las dosis más bajas posibles.

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 o manejen máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la estimación de frecuencias (número de pacientes que se espera que experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)/.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

Frecuencia no conocida: cáncer de piel no-melanoma** (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Los efectos indeseables que se producen con este medicamento son los mismos que los observados con la hidroclorotiazida y benazepril, siendo por lo general ligeros y pasajeros. Las reacciones adversas experimentadas con este medicamento se listan a continuación:

<i>Trastornos cardiacos</i>

Frecuentes	palpitaciones, síntomas ortostáticos.
Raras	hipotensión sintomática, dolor torácico.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	trastornos gastrointestinales inespecíficos.
Raras	diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	eritema, sofocos, prurito, fotosensibilidad.
Frecuencia no conocida	Agravamiento de la psoriasis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes	polaquiuria
Raras	hipokalemia, aumento del BUN y de la creatinina sérica, que son reversibles tras la interrupción del tratamiento. Estos cambios son más probables que se produzcan en pacientes con estenosis de la arteria renal (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)
Muy raras	hiponatremia.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Raras	incrementos en los niveles de ácido úrico en sangre.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes	tos, síntomas de las vías respiratorias.
Muy raras	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	cefaleas, mareos, fatiga
Raras	somnolencia, insomnio, nerviosismo, vértigo, ansiedad, parestesias.
Muy raras	disgeusia
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Raras	artralgia, artritis, mialgia, dolor musculoesquelético.
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
Muy raras	tinnitus
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	angioedema, edema de labios y/o cara (ver sección 4.4 “Advertencias: reacciones anafilactoides y relacionadas”).

Con monoterapia con **benazepril** y/o otros inhibidores de la ECA de los que se dispone de mayor experiencia post-comercialización, se han observado las siguientes reacciones adversas adicionales:

<i>Trastornos cardiacos</i>	
Raras:	angina de pecho, arritmias.
Muy raras:	infarto de miocardio
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Muy raras:	trombocitopenia (ver sección 4.4 “Advertencias: Agranulocitosis/neutropenia”), anemia hemolítica.

Trastornos gastrointestinales	
Muy raras:	pancreatitis
Trastornos hepato biliares	
Raras:	hepatitis (predominantemente colestásica), hiperbilirrubinemia colestásica (ver sección 4.4 “Advertencias: Fallo hepático”).
Trastornos renales y urinarios	
Muy raras:	alteración de la función renal
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Raras:	Se han descrito asimismo raros casos de pénfigo en pacientes que recibieron inhibidores de la ECA.
Muy raras:	Síndrome de Stevens-Johnson

Frecuencia desconocida: angioedema del intestino delgado, reacciones anafilactoides, hiperkalemia, agranulocitosis, neutropenia.

La hidroclorotiazida se ha prescrito durante muchos años, y a menudo a dosis superiores a las contenidas en este medicamento. En pacientes tratados con **diuréticos tiazídicos administrados solos** se han observado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos cardiacos	
Frecuentes	hipotensión postural, que pueden ser agravados por el alcohol, anestésicos o sedantes
Raras	arritmias cardiacas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	trombocitopenia, en ocasiones acompañada de púrpura.
Muy raras	leucopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica
Frecuencia no conocida	Anemia aplásica
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	pérdida de apetito, náuseas y vómitos ligeros
Raras	alteración abdominal, estreñimiento, diarrea, y molestias gastrointestinales
Muy raras	pancreatitis
Trastornos hepato biliares	
Raras	colestasis intrahepática o hiperbilirrubinemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	molestias respiratorias incluido edema pulmonar y neumonitis, vasculitis necrotizante
Trastornos del sistema nervioso	
Raras	cefaleas, vértigos o mareos, alteraciones del sueño, depresión, parestesias
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	impotencia
Trastornos oculares	
Raras	Alteraciones de la visión, principalmente durante las

	primeras semanas de tratamiento
Frecuencia no conocida	Miopía aguda, glaucoma de ángulo cerrado agudo secundario, derrame coroideo.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	urticaria y otras formas de eritemas
Raras	fotosensibilización
Muy raras	necrolisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas de tipo lupus-eritematoso, reactivación del lupus cutáneo eritematoso
Frecuencia no conocida	Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios	
No frecuentes	Fallo renal agudo
Frecuencia no conocida	Fallo e insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuencia no conocida	Pirexia, astenia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Espasmo muscular
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	sobre todo a altas dosis (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)

Datos de laboratorio

Se observaron aumentos menores del BUN y de la creatinina sérica en pacientes que recibieron este medicamento a dosis de 20/25 mg o superiores.

En diversos ensayos clínicos se detectó una ligera reducción en el potasio sérico medio, y sólo en un 0,2% de los pacientes tratados con este medicamento se desarrolló hipokalemia (más de 0,5 mmol/L por debajo del intervalo normal).

En pacientes tratados con este medicamento se han descrito adicionalmente hiponatremia, ácido úrico elevado y descenso de la hemoglobina.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

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

No existe experiencia de sobredosificación con este medicamento.

En una intoxicación por sobredosis de hidroclorotiazida pueden presentarse los siguientes signos y síntomas: mareo, náusea, somnolencia, hipovolemia, hipotensión y trastornos electrolíticos asociados con arritmias cardíacas y espasmos musculares. No existe experiencia de sobredosificación con benazepril. El principal signo de sobredosis sería una marcada hipotensión.

Tratamiento

No hay antídoto específico ni para hidroclorotiazida ni para benazepril. El tratamiento debería ser en todo caso sintomático y de apoyo. Si la ingestión de la sobredosis es reciente, se inducirá el vómito o se realizará un lavado gástrico. Para reducir la absorción, puede administrarse carbón activado. Se colocará al paciente con las piernas elevadas y se sustituirá la pérdida de electrolitos y de fluidos. Deberá monitorizarse la función renal hasta que las condiciones se normalicen.

Aunque el metabolito activo benazeprilato únicamente es ligeramente dializable, puede considerarse la diálisis como medida de apoyo para la eliminación de la sobredosis en pacientes con alteración grave de la función renal (ver sección 4.4). En el caso de que se produzca una marcada hipotensión, deberá administrarse un tratamiento apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipotensores y diuréticos en asociación. Código ATC: C09BA.

Este medicamento está formado por la asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, benazepril, y un diurético, hidroclorotiazida, con efectos sinérgicos sobre la reducción de la presión arterial.

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 bloquea 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.

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

Benazepril 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 benazepril, alcanza el máximo a las 2-4 horas y persiste durante al menos 24 horas. Durante la administración repetida, la reducción máxima de la presión arterial 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 renina

plasmática. Los efectos antihipertensivos de benazepril no difirieron de forma apreciable entre pacientes que recibían dietas pobres o ricas en sodio.

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

Hidroclorotiazida: Los diuréticos tiazídicos actúan principalmente sobre el túbulo renal distal (porción convoluta proximal), inhibiendo la reabsorción de NaCl (antagonizando el cotransporte de $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$) y promoviendo la reabsorción de Ca^{++} (por un mecanismo no elucidado). La liberación incrementada de Na^+ y agua en el túbulo colector cortical y/o mayor velocidad de flujo conduce a un incremento en la secreción y excreción de K^+ e H^+ .

En pacientes con la función renal normal, la diuresis es inducida tras la administración de cantidades tan pequeñas como 12,5 mg de hidroclorotiazida. La excreción urinaria incrementada resultante de sodio y de cloro y el incremento menos marcado en la kaluresis son dosis-dependientes. Los efectos diuréticos y natriuréticos que se inician después de 1-2 horas de la administración oral de hidroclorotiazida, alcanza el máximo después de 4-6 horas, y puede durar hasta 10-12 horas.

La diuresis inducida por los compuestos tiazídicos da lugar a una disminución del volumen plasmático, del gasto cardíaco y de la presión sanguínea. El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede activarse. El efecto hipotensor se mantiene durante la administración continuada, debido probablemente a una caída de la resistencia vascular periférica total; así, el gasto cardíaco vuelve consecuentemente a los valores pre-tratamiento, el volumen plasmático continúa ligeramente reducido, y la actividad de la renina plasmática puede elevarse.

Benazepril/hidroclorotiazida: La inhibición del sistema renina-angiotensina por parte del benazepril produce un efecto antihipertensivo sinérgico con la hidroclorotiazida al bloquear la estimulación reguladora de este sistema inducida por el diurético. La estimulación del sistema renina-angiotensina por parte de la hidroclorotiazida hace que la presión sanguínea dependa más de los niveles de angiotensina II, incrementando así la eficacia de benazepril.

Durante los ensayos clínicos controlados, se comprobó que la combinación de benazepril y hidroclorotiazida tiene un efecto estimulador aditivo sobre la actividad de la renina plasmática y un efecto inhibitorio aditivo sobre la aldosterona.

Los ensayos clínicos controlados permiten concluir que Cibadrex 10 mg / 12,5 mg, administrado una vez al día, reduce significativamente la presión arterial en casos de hipertensión ligera o moderada en un número considerable de pacientes y que Cibadrex 20 mg / 25 mg reduce la presión arterial en mayor grado que cada componente administrado por separado o que Cibadrex 10 mg / 12,5 mg una vez al día por una cantidad equivalente a Cibadrex 10 mg / 12,5 mg administrado dos veces al día. La combinación benazepril 20 mg + hidroclorotiazida 25 mg, dos veces al día, disminuyó la presión arterial diastólica en aprox. 18 mm Hg, 12 horas después de la administración.

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.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No se produce ninguna interacción farmacocinética entre los componentes activos de este medicamento, no viéndose afectada la biodisponibilidad de cada componente por la administración conjunta de benazepril e hidroclorotiazida. Este medicamento es bioequivalente a la combinación libre de los dos principios activos.

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

La hidroclorotiazida se absorbe en un 60-80% de la dosis oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre las 1,5 y las 3 horas. Las variaciones en la absorción de benazepril hidrocloreuro y de hidroclorotiazida debido a la administración en ayunas son de escasa significación clínica.

En el rango de dosis terapéuticas, la disponibilidad sistémica de benazepril, benazeprilato e hidroclorotiazida es aproximadamente proporcional a la dosis. Asimismo, la administración repetida no altera la farmacocinética de benazepril hidrocloreuro e hidroclorotiazida.

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 L.

La hidroclorotiazida se acumula en los eritrocitos. En la fase de eliminación, las concentraciones en los eritrocitos son de 3 a 9 veces superiores a las plasmáticas. La hidroclorotiazida se une aprox. en un 40-70% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución durante la fase de eliminación terminal es de aprox. 3-6 L/kg (correspondientes a 210-420 L por 70 kg de peso corporal)

Metabolismo o Biotransformación

Benazepril es extensamente metabolizado, siendo el benazeprilato el metabolito principal. Otros dos metabolitos son los conjugados acilglucurónidos del benazepril y del benazeprilato.

La hidroclorotiazida, en cambio, se metaboliza muy poco. El único metabolito hallado (a nivel de trazas) es el 2-amino-4-cloro-m-bencenodisulfonamida.

Eliminación

La eliminación plasmática de benazepril es completa a las 4 horas, principalmente por biotransformación. 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. El benazeprilato se elimina por vía renal y biliar; la excreción renal es la principal vía en pacientes con función renal normal. De una dosis oral de benazepril hidrocloreuro, aparece en la orina menos de un 1% de benazepril y aprox. un 20% de benazeprilato.

La eliminación de la hidroclorotiazida es bifásica, con una semivida inicial de unas 2 horas y una semivida terminal (a partir de las 10 y de las 12 horas) de unas 10 horas. La eliminación es práctica y exclusivamente por vía renal en pacientes con la función renal normal. En la orina aproximadamente un 50-75% de la dosis oral se encuentra en forma inalterada.

Grupos especiales de pacientes:

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.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal

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).

La farmacocinética de la hidroclorotiazida cambia sin embargo en tales pacientes. El aclaramiento del diurético se reduce significativamente, dando lugar a unas concentraciones plasmáticas sustancialmente más elevadas. La disminución en el aclaramiento con la edad se cree que es debido a un deterioro de la función renal. Las dosis eficaces de este medicamento en pacientes de edad avanzada y con insuficiencia

renal pueden ser inferiores a las de los pacientes más jóvenes y con la función renal normal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Pacientes con disfunción hepática

La cinética del benazeprilato e hidroclorotiazida no se ven afectadas por la cirrosis hepática.

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

No se han observado efectos teratógenos en conejos con dosis de hasta 10 mg/kg. En la rata, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento ni en las madres ni en las crías durante el período peri y post-natal. Los componentes individuales, el benazepril hidrocloreuro y la hidroclorotiazida, han sido evaluados de forma separada. Con benazepril, no se observaron efectos teratógenos en ratones tratados con dosis de hasta 150 mg/kg/día, con ratas tratadas con dosis de hasta 500 mg/kg/día y conejos con dosis de hasta 5 mg/kg/día. La hidroclorotiazida tampoco fue teratógena en ratas (dosis de hasta 1000 mg/kg) o en ratones (hasta 3000 mg/kg)

Mutagenicidad

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

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con este medicamento.

Sin embargo, los componentes individuales, benazepril hidrocloreuro y la hidroclorotiazida han sido evaluados separadamente. No se observó evidencia de efecto tumorigénico con benazepril administrado a ratas o ratones a dosis de hasta 150 mg/kg/día (250 veces la dosis diaria total máxima recomendada en humanos). De acuerdo con los datos obtenidos a partir de diversos experimentos, la hidroclorotiazida no reveló evidencia de una actividad carcinogénica (en ratones los tumores hepatocelulares fueron observados únicamente en los ratones macho que recibieron dosis mayores; sin embargo, esta incidencia no sobrepasó los niveles históricamente hallados en los controles).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Aceite de ricino hidrogenado
Lactosa
Polivinilpirrolidona
Hidroxipropilmetilcelulosa
Polietilenglicol 8000
Talco
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/PVC/PE/PVDC. Envases conteniendo 28 comprimidos

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 la normativa local.

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

Cibadrex 10 mg / 12,5 mg comprimidos recubiertos con película: 65.860

Cibadrex 20 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película: 65.859

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

2 Febrero 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2021