

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cibacen 5  
Cibacen 10  
Cibacen 20

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Benazeprilhydrochloride 5, 10 en 20 mg.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Lichte tot matige essentiële hypertensie.
- Decompensatio cordis.
- Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30- 60 ml/min) met een glomerulaire aandoening en/of een proteïnurie > 3 gram in de 24 uurs urine.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

*Lichte tot matige essentiële hypertensie*

##### **Algemeen**

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt bij patiënten die niet tevens met een diureticum worden behandeld, 10 mg éénmaal daags. Dit is tevens de gebruikelijke onderhoudsdosering. De dosis kan worden verhoogd tot 20 mg per dag. De dosering dient aangepast te worden aan het effect op de bloeddruk, in het algemeen met intervallen van 1-2 weken.

Bij sommige patiënten die éénmaal per dag behandeld worden, kan het antihypertensieve effect tegen het einde van het doseringsinterval verminderd zijn. Bij zulke patiënten moet de totale dagelijkse dosis in twee gelijke porties verdeeld worden of men dient een diureticum toe te voegen. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van Cibacen is 40 mg, toegediend als één dosis of als twee gelijke doses.

Als de mate van bloeddrukverlaging met Cibacen alleen niet voldoende is, kan gelijktijdig, aanvankelijk in een lage dosis, nog een tweede antihypertensivum worden toegediend, b.v. een diureticum van het thiazide-type of een calciumantagonist.

##### **Dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis**

Voor patiënten met een creatinineklaring van 30-80 ml/min wordt een aanvangsdosis aanbevolen van 5-10 mg per dag. De dosering kan vervolgens op geleide van de bloeddruk langzaam worden verhoogd. Voor patiënten met een creatinineklaring van

<30 ml/min bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 2½-5 mg éénmaal per dag. De dosering kan vervolgens op geleide van de bloeddruk langzaam worden verhoogd. Voor patiënten die gedialyseerd moeten worden is de aanbevolen aanvangsdosis 2½ mg per dag op dialyse-dagen. Benazeprilaat is slecht dialyseerbaar. Op de dagen waarop de patiënten niet worden gedialyseerd, dient de dosering op de bloeddrukreactie te worden afgestemd.

### **Dosering bij hypertensie-patiënten met hartgebreken**

Voor hypertensie-patiënten met hartgebreken wordt een lagere aanvangsdosering (b.v. 5 mg) aanbevolen.

### **Dosering bij kinderen**

Pediatrie patiënten met hypertensie (7-16 jaar, lichaamsgewicht  $\geq$  25 kg). De aanbevolen aanvangsdosering Cibacen is doorgaans 0,2 mg/kg (met een maximum van 10 mg) eenmaal daags. De dosering dient op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast. Doses hoger dan 0,6 mg/kg (of hoger dan 40 mg per dag) zijn niet onderzocht bij kinderen.

Het gebruik van Cibacen tabletten wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan zeven jaar, bij kinderen die geen tabletten kunnen slikken en bij kinderen voor wie de vastgestelde dosering (mg/kg) niet overeenkomt met de beschikbare tabletsterktes. Behandeling met Cibacen is niet raadzaam bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml, aangezien er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om een dosisaanbeveling voor deze groep te ondersteunen. Er is geen onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten van Cibacen op de groei en de ontwikkeling.

### *Decompensatio cordis*

#### **Algemeen**

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 2,5 mg (een halve tablet van 5 mg). Gezien het risico van een substantiële daling van de bloeddruk na de aanvangsdosis, dienen de patiënten onder zorgvuldig medisch toezicht te staan na het innemen van de eerste dosis Cibacen (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik"). De dosis Cibacen kan worden verhoogd tot 5 mg éénmaal daags na twee tot vier weken bij patiënten die geen aanvaardbare vermindering van de symptomen van decompensatio cordis vertonen en die tevens geen symptomatische hypotensie of andere onacceptabele bijwerkingen hebben ontwikkeld. Afhankelijk van de klinische respons van de patiënt kan de dosis verder verhoogd worden tot 10 mg en uiteindelijk tot 20 mg éénmaal daags op een geschikt tijdstip.

Gewoonlijk is een éénmaal-daagse dosering effectief. Sommige patiënten kunnen echter beter reageren op een tweemaal-daagse toediening. Uit gecontroleerd klinisch onderzoek is gebleken dat patiënten met ernstiger hartfalen (New York Association NYHA class IV) een lagere dosis Cibacen nodig kunnen hebben dan patiënten met licht tot matig ernstig hartfalen (New York Association NYHA class II en III).

### **Dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis**

Bij decompensatio cordis patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot 10 mg, maar de aanvankelijke

gebruikte lage dosis [2,5 mg (een halve tablet van 5 mg) éénmaal daags] kan optimaal blijken te zijn (zie ook "Farmacokinetische eigenschappen").

### **Dosering bij kinderen**

De veiligheid en werkzaamheid van Cibacen filmomhulde tabletten zijn niet vastgesteld bij kinderen met decompensatio cordis.

#### *Lichte tot matige nierinsufficiëntie*

### **Algemeen**

De aanbevolen dosis voor langdurige behandeling om de progressie van chronische nieraandoeningen, met of zonder hypertensie, af te remmen is éénmaal daags 10 mg. Andere antihypertensiva kunnen worden gebruikt in combinatie met Cibacen wanneer additionele therapie is vereist om de bloeddruk verder te verlagen. Er dient tevens een zout- en eiwit-beperkt dieet te worden voorgeschreven (3 gram zout per dag en 0,8 gram eiwit per kg lichaamsgewicht per dag).

### **Dosering bij kinderen**

De veiligheid en werkzaamheid van Cibacen filmomhulde tabletten zijn niet vastgesteld bij kinderen met progressieve, chronische nierinsufficiëntie.

### **Dosering bij ouderen**

De doseringsaanbevelingen en de speciale voorzorgen bij ouderen zijn gelijk aan die voor andere volwassenen (zie ook "Farmacokinetische eigenschappen").

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor benazepril, voor één van de hulpstoffen of voor andere, verwante verbindingen.
- Angio-oedeem als gevolg van behandeling met een ACE-remmer in het verleden.
- Het tweede of derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Anafylactoïde en verwante reacties*

Doordat angiotensine-converting enzym (ACE) remmers het metabolisme van eicosanoiden en polypeptiden beïnvloeden (waaronder het endogene bradykinine), kunnen patiënten die ACE-remmers (waaronder benazepril) gebruiken uiteenlopende anafylactoïde en verwante reacties ervaren die soms van ernstige aard zijn.

#### *Angio-oedeem*

In zeldzame gevallen is angioneurotisch oedeem gemeld bij gebruik van ACE-remmers, waaronder benazepril. In sommige gevallen zijn symptomen tot wel twee jaar na de start van de behandeling waargenomen.

Dergelijke reacties dienen te worden beschouwd als een indicatie om de behandeling onmiddellijk te staken en de patiënt onder strikt toezicht te houden.

Indien de zwelling beperkt is tot het gezicht, de lippen en de mond, verdwijnt deze doorgaans zonder behandeling, waarbij het wel zinvol kan zijn om met behulp van antihistaminica de symptomen te verlichten. Deze patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd totdat de zwelling is verdwenen. In geval van angio-oedeem van de tong, glottis of larynx, waarbij gemakkelijk een obstructie van de luchtwegen kan ontstaan, dient echter, indien geïndiceerd, direct een passende therapie te worden toegepast, zoals bijvoorbeeld een subcutane adrenaline-injectie (0,5 ml 1:1000).

Angio-oedeem met larynxoedeem kan een fatale afloop hebben.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die niet gerelateerd is aan de behandeling met een ACE-remmer, kunnen een verhoogd risico op het ontwikkelen van angio-oedeem hebben wanneer zij een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3). Ook andere overgevoeligheidsreacties zijn gemeld.

De incidentie van angio-oedeem bij behandeling met een ACE-remmer is hoger bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

#### *Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie*

Twee patiënten die met ACE-remmers werden behandeld, hebben gedurende desensibilisatiebehandeling met Hymenopteragif levensbedreigende anafylactoïde reacties doorstaan.

Bij dezelfde patiënten werden deze reacties vermeden wanneer ACE-remmers tijdelijk werden gestaakt, maar zij kwamen terug bij onopzettelijke, hernieuwde blootstelling.

#### *Anafylactoïde reacties tijdens membraandialyse*

Bij patiënten die met high flux-membranen werden gedialyseerd en gelijktijdig met een ACE-remmer werden behandeld, zijn anafylactoïde reacties gemeld. Ook bij patiënten die ACE-remmers kregen gedurende low-densitylipoproteïnen (LDL) aferese met dextraansulfaat zijn anafylactoïde reacties gemeld.

#### *Symptomatische hypotensie*

Evenals bij andere ACE-remmers is symptomatische hypotensie in zeldzame gevallen waargenomen, voornamelijk bij patiënten met volume- of zoutdepletie, ontstaan door langdurige behandeling met diuretica, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken.

Volume- en/of zoutdepletie moeten zijn gecorrigeerd voordat begonnen kan worden met een benazeprilbehandeling. Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt op zijn rug te worden gelegd en indien nodig dient een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden gegeven

De behandeling met benazepril kan worden voortgezet zodra bloeddruk en -volume tot normale waarden zijn teruggekeerd. Bij patiënten met ernstig congestief hartfalen kan behandeling met een ACE-remmer excessieve hypotensie veroorzaken, waarbij mogelijk oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) acuut nierfalen kan optreden. Deze patiënten dienen bij aanvang van de behandeling onder strikte medische supervisie te staan; zij dienen nauwlettend te worden gevolgd gedurende de

eerste twee weken van de behandeling en vervolgens bij iedere dosisverhoging van benazepril of diureticum.

#### *Agranulocytose/Neutropenie*

Van een andere ACE-remmer, Captopril, is aangetoond dat deze agranulocytose en beenmergdepressie kan veroorzaken; dergelijke effecten treden vaker op bij patiënten met een verminderde nierfunctie, met name als zij daarbij lijden aan een collageen-vaatziekte zoals gegeneraliseerde lupus erythematosus of sclerodermie. Er zijn niet genoeg gegevens beschikbaar uit klinische studies met benazepril om vast te stellen of dit een vergelijkbare incidentie van agranulocytose veroorzaakt. Bij patiënten met een collageen-vaatziekte moet worden overwogen periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren, met name als de ziekte verband houdt met een verminderde nierfunctie.

#### *Hepatitis en leverfalen*

In zeldzame gevallen is bij gebruikers van ACE-remmers melding gemaakt van overwegend cholestatische hepatitis en in geïsoleerde gevallen van acuut leverfalen, waarvan enkele gevallen een fatale afloop hadden. Het mechanisme is niet bekend.

Bij patiënten die geelzucht ontwikkelen of waarbij een duidelijke verhoging van leverenzymen plaatsvindt, dient de behandeling met de ACE-remmer gestaakt te worden en medische controle te volgen.

#### *Foetale/Neonatale morbiditeit en mortaliteit*

ACE-remmers kunnen bij toediening aan zwangere vrouwen morbiditeit en mortaliteit bij foetus en neonaat veroorzaken. In de wereldliteratuur zijn enkele tientallen gevallen gemeld. Wanneer zwangerschap is vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers zo spoedig mogelijk te worden gestaakt.

#### *Zwangerschap:*

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6)

#### *Afgenomen nierfunctie*

Veranderingen in de nierfunctie kunnen bij daarvoor gevoelige patiënten voorkomen. Bij patiënten met ernstig congestief hartfalen bij wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van het renineangiotensine-aldosteron-systeem, kan behandeling met een ACE-remmer leiden tot oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) acuut nierfalen. Bij een klein onderzoek onder patiënten met hypertensie en unilaterale of bilaterale nierarteriestenose werd de behandeling met benazepril geassocieerd met verhoogd bloedureum stikstof en serumcreatinine; deze verhogingen waren reversibel na het staken van de behandeling met benazepril en/of diureticum. Wanneer deze patiënten

behandeld worden met ACE-remmers, dient de nierfunctie te worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de behandeling.

Sommige patiënten met hypertensie zonder duidelijk preëxistente renovasculaire aandoening hebben verhoogd bloedureum- en serumcreatininegehalte ontwikkeld (doorgaans licht en voorbijgaand), met name wanneer zij benazepril in combinatie met een diureticum kregen. Dit is vooral mogelijk bij patiënten met een pre-existente verminderde nierfunctie. Het kan nodig zijn om de dosering van benazepril terug te brengen en/of het diureticum te staken. Bij de beoordeling van een patiënt met hypertensie dient altijd de nierfunctie te worden bepaald. (zie rubriek 4.2)

### **Hoest**

Een aanhoudende, niet-productieve hoest is gemeld bij het gebruik van ACE-remmers, waarschijnlijk als gevolg van belemmerde afbraak van endogeen bradykinine. Deze hoest verdwijnt altijd na beëindiging van de behandeling. Deze door ACE-remmers veroorzaakte hoest moet worden meegenomen bij de differentiaaldiagnose van hoest.

### *Chirurgie/anesthesie*

De farmacologische werking van benazepril kan de normale lichaamsreactie op inductie van hypotensie tijdens anesthesie of shock voorkomen. Voor een operatie dient de anesthesist ervan op de hoogte te worden gesteld dat de patiënt met een ACE-remmer behandeld wordt.

Tijdens narcose met middelen die hypotensie veroorzaken, kunnen ACE-remmers de vorming van angiotensine II na een compensatoire reninesecretie blokkeren. Als zich aan dit mechanisme toegeschreven hypotensie voordoet, dient deze te worden gecorrigeerd door volumevergroting.

### *Hyperkaliëmie*

Tijdens behandeling met ACE-remmers zijn in zeldzame gevallen verhogingen van het serumkalium waargenomen. Bij klinische experimentele onderzoeken met benazepril bij hypertensie zijn geen gevallen gemeld, waarin de behandeling moest worden gestaakt vanwege hyperkaliëmie. Risicofactoren voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn mogelijk nierinsufficiëntie, diabetes mellitus en het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen ter behandeling van hypokaliëmie (zie rubriek 4.5). Bij een onderzoek met patiënten met progressieve chronische nieraandoeningen staakten enkele patiënten de behandeling omdat er sprake was van hyperkaliëmie. Bij patiënten met progressieve chronische nieraandoeningen dient serumkalium te worden gecontroleerd.

### *Aorta- of mitralis-stenose*

Zoals geldt voor alle vaatverwijders is extra voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisstenose.

### *Galactose-intolerantie*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie en glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### *Diuretica*

Bij patiënten die diuretica gebruiken en patiënten met volumedepletie kan soms een excessieve bloeddrukdaling optreden aan het begin van de behandeling met een ACE-remmer. De kans dat bij deze patiënten hypotensieve effecten optreden, kan worden verkleind door ten minste drie dagen voor het begin van de behandeling met benazepril de diureticumbehandeling te staken (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### *Kaliumsparende diuretica*

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren, amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers wordt niet aanbevolen bij patiënten die ACE-remmers krijgen, omdat dit kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van het serumkalium. Indien gelijktijdig gebruik van de genoemde middelen echter noodzakelijk wordt geacht, is een frequente controle van het serumkalium aan te bevelen.

### *Lithium*

Bij gebruikers van ACE-remmers zijn tijdens behandeling met lithium een verhoogde serumlithiumspiegel en symptomen van lithiumtoxiciteit gemeld. Bij de combinatie van deze geneesmiddelen is voorzichtigheid geboden en wordt frequente controle van de serumlithiumspiegel aanbevolen. Wanneer ook een diureticum wordt gebruikt, kan het risico op lithiumtoxiciteit worden vergroot.

### *Indomethacine*

Er is gebleken dat het hypotensieve effect van ACE-remmers kan afnemen bij gelijktijdig gebruik van indomethacine, hoewel niet is gebleken dat indomethacine de antihypertensieve effecten van benazepril verstoort.

### *Antidiabetica*

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycémica) kan een toename van het bloedglucoseverlagende effect veroorzaken met het risico of hypoglykemie. Dit kan vooral optreden in de eerste weken van het gecombineerde gebruik en bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

### *Gebruik bij zwangerschap*

Het gebruik van ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij

het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

#### *Gebruik bij borstvoeding*

De beperkte beschikbare farmacokinetische gegevens laten zeer lage concentraties in de moedermelk zien (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van Cibacen tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen bij vroeggeborenen en in de eerste weken na de geboorte, omdat er een hypothetisch risico op cardiovasculaire en renale effecten bestaat en omdat er onvoldoende klinische ervaring is.

Als het kind wat ouder is, kan het gebruik van Cibacen tijdens borstvoeding worden overwogen als de behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind wordt gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken**

Evenals geldt voor andere ACE-remmers, is bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines voorzichtigheid geboden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Frequentie: zeer vaak 10%; vaak 1 tot 10%; soms 0,1% tot 1%; zelden 0,01% tot 0,1%; zeer zelden 0,01%

Benazepril wordt goed verdragen. De bijwerkingen van benazepril en andere ACE-remmers worden hieronder vermeld. Het profiel van bijwerkingen bij pediatrische patiënten lijkt vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Er is geen informatie over langdurige behandeling van pediatrische patiënten en de effecten hiervan op groei, puberteit en algehele ontwikkeling.

De farmacokinetische gegevens zijn gebaseerd op een beperkt aantal patiënten.

#### *Bloedaandoeningen*

Zeer zelden: hemolytische anemie, trombocytopenie (zie rubriek 4.4)

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

Zeer zelden: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid  
Zelden: somnolentie, insomnie, zenuwachtigheid en paresthesie

#### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Zeer zelden: tinnitus

#### *Hartaandoeningen*

Vaak: hartkloppingen, orthostatische symptomen  
Zelden: symptomatische hypotensie, pijn op de borst, angina pectoris, aritmie  
Zeer zelden: myocardinfarct

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: hoesten, ademhalingsstoornissen

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: niet-specifieke maagdarmstelselaandoeningen  
Zelden: diarree, obstipatie, misselijkheid, braken, buikpijn  
Zeer zelden: pancreatitis, dysgeusie

#### *Lever- en galaandoeningen*

Zelden: hepatitis (met name cholestatisch), cholestatische geelzucht (zie rubriek 4.4)

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Vaak: huiduitslag, overmatig blozen, pruritis, fotosensitiviteit  
Zelden: in zeldzame gevallen is melding gemaakt van pemphigus bij patiënten die met een ACE-remmer werden behandeld  
Zeer zelden: Stevens-Johnson-syndroom

#### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Zelden: artralgie, artritis, myalgie

#### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Vaak: veelvuldig urineren  
Zelden: verhoogd bloedureum gehalte, verhoogd serumcreatinine  
Zeer zelden: nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4)

#### *Laboratoriumbevindingen*

Evenals het geval is voor andere ACE-remmers, zijn bij 0,1% van de patiënten met essentiële hypertensie die alleen werden behandeld met benazepril kleine verhogingen van bloedureum gehalte en het serumcreatinine waargenomen. Deze bleken reversibel na staken van de behandeling. De kans op de genoemde verhogingen is groter bij patiënten die ook diuretica krijgen en bij patiënten met nierarteriestenose. (zie rubriek 4.4)

De volgende effecten met onbekende frequentie zijn gemeld nadat benazepril in de handel was gebracht: dunne darm angio-oedeem, anafylactoïde reacties, hyperkaliëmie, agranulocytose en neutropenie. (zie rubriek 4.4)

#### **4.9 Overdosering**

##### Symptomen:

Hoewel er geen ervaring is met overdosering van benazepril, zal het belangrijkste te verwachten symptoom sterke hypotensie zijn.

##### Behandeling:

Als het middel kort geleden is ingenomen, moet men de patiënt laten braken. Hoewel de actieve metabool benazeprilaat slechts zeer beperkt dialyseerbaar is, kan bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie die een overdosis hebben gehad dialyse worden overwogen voor het ondersteunen van de normale eliminatie. Dien in geval van sterke hypotensie een intraveneuze zoutoplossing toe.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Cibacen (benazeprilhydrochloride) is een pro-drug, dat na hydrolyse tot het werkzaam bestanddeel benazeprilaat, een remmer is van het angiotensin convertend enzym (ACE). Dit enzym zet angiotensine I om in angiotensine II. De gevolgen van deze enzymremming zijn:

- afname van de productie van angiotensine II;
- toename van de precursors angiotensine I en renine;
- bloeddrukdaling, hoofdzakelijk ten gevolge van perifere vasodilatatie;
- afname van de productie van aldosteron, waardoor de renale excretie van natriumionen en water toeneemt en die van kaliumionen afneemt.

Het ACE is identiek met kininase II.

##### *Hypertensie*

Zoals ook het geval is bij andere ACE-remmers, kan benazepril de afbraak van de vasodilatator bradykinine door kininase remmen; deze remming kan misschien een rol spelen bij het bloeddrukverlagende effect.

Toediening van Cibacen aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding.

Na de toediening van één enkelvoudige orale dosis begint de bloeddrukverlagende werking na ongeveer één uur; de bloeddrukverlaging is twee tot vier uur na de toediening maximaal. Het antihypertensieve effect houdt minstens 24 uur aan. Bij herhaalde toedieningen wordt de maximale vermindering van de bloeddruk gewoonlijk na één week bereikt; deze verlaagde bloeddruk blijft gedurende de onderhoudstherapie gehandhaafd. Het antihypertensieve effect is onafhankelijk van ras, leeftijd of basale plasma renine-activiteit.

Abrupt stopzetten van de toediening van Cibacen gaat niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk. In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers bleken enkelvoudige doses van benazepril een toeneming van de nierdoorbloeding te veroorzaken zonder effect op de glomerulusfiltratiesnelheid.

De antihypertensieve effecten van benazepril en diuretica van het thiazidetype zijn synergistisch. Ook het gelijktijdig gebruik van benazepril en andere antihypertensiva, zoals calciumantagonisten, resulteert gewoonlijk in een nog verdere daling van de bloeddruk.

#### *Decompensatio cordis*

Toediening van Cibacen aan patiënten met decompensatio cordis die reeds behandeld werden met digitalis en een diureticum, leidde tot een toename van het hartminuutvolume en inspanningstolerantie, alsook tot een verminderde pulmonale wiggedruk, systemische vasculaire weerstand en bloeddruk. De hartfrequentie was iets lager. De behandeling met Cibacen bij deze patiënten leidde ook tot een afname van vermoeidheid, ronchi, oedeem en New York Heart Association (NYHA) class. Klinisch onderzoek heeft de duurzaamheid van de verbetering in hemodynamische variabelen gedurende 24 uur met een éénmaal-daagse dosering aangetoond.

#### *Lichte tot matige nierinsufficiëntie*

Patiënten met nieraandoeningen van verschillende etiologie en serumcratinineklaring tussen 30 en 60 ml/min, met of zonder hypertensie, die werden behandeld met 10 mg Cibacen en een zout (3 gram per dag) en eiwit beperkt dieet (0,8 gram eiwit per kg lichaamsgewicht per dag) hadden een reductie van 53% in het relatieve risico op het bereiken van een eindpunt gedefinieerd als een verdubbeling van serumcratinine of de noodzakelijkheid voor dialyse. Deze voordelige effecten gingen gepaard met een verlaging van de bloeddruk en een duidelijke verlaging van proteïnurie. Patiënten met polycystische nieraandoeningen en nefroangiosclerose ondervonden geen vertraging van het verlies aan nierfunctie indien behandeld met Cibacen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Absorptie en plasmaconcentraties*

Benazeprilhydrochloride wordt snel geabsorbeerd; maximale plasmaconcentraties van onveranderd benazepril worden na een half uur bereikt. Uit de hoeveelheid benazepril plus de metabolieten, die in de urine wordt teruggevonden, kan worden afgeleid, dat minstens 37% van de toegediende dosis geabsorbeerd wordt. De omzetting van benazepril in de farmacologisch actieve metaboliet benazeprilaat vindt snel plaats; de maximale plasmaconcentraties worden na 1½ uur bereikt.

Er wordt aangenomen dat deze omzetting voornamelijk door enzymatische hydrolyse in de lever plaatsvindt.

De absolute biologische beschikbaarheid van door omzetting van oraal toegediend benazepril ontstaan benazeprilaat, in vergelijking met intraveneus toegediend benazeprilaat, bedraagt ongeveer 27%.

Voedselopname vóór de toediening van het geneesmiddel vertraagt de absorptie van benazeprilhydrochloride, maar heeft geen invloed op de geabsorbeerde hoeveelheid. Benazeprilhydrochloride kan daarom met of zonder voedsel worden ingenomen.

In het doseringsgebied van 5 tot 20 mg zijn de AUC en de maximale concentraties van benazepril en benazeprilaat in het plasma ongeveer evenredig aan de grootte van de dosis. Kleine, maar statistisch significante, afwijkingen van de genoemde evenredigheid treden op bij de ruimere doses-reeks van 2 tot 80 mg. Een mogelijke oorzaak is, dat de binding van benazeprilaat aan ACE dan verzadigd zou zijn.

De farmacokinetiek verandert niet bij meervoudige toediening (5-20 mg éénmaal daags) en er treedt tijdens chronische toediening geen significante cumulatie op. Benazeprilaat cumuleert slechts in geringe mate (ongeveer 20%). Steady-state concentraties na herhaalde toediening worden na 2 tot 3 dagen bereikt.

#### *Verdeling*

Benazepril en benazeprilaat worden voor ongeveer 95% aan menselijke serum-eiwitten (vooral albumine) gebonden.

#### *Eliminatie*

Na een enkelvoudige orale dosis benazeprilhydrochloride wordt de onveranderde stof snel geëlimineerd (volledig na ongeveer 4 uur) en vindt er een bifasische eliminatie van benazeprilaat plaats met een alfa- en beta-fase-halfwaardetijd van ongeveer 3 uur, respectievelijk 23 uur. De terminale eliminatiefase van benazeprilaat (vanaf 24 uur na de toediening van benazeprilhydrochloride) wijst waarschijnlijk op een sterke binding van het benazeprilaat aan het "angiotensin convertering enzym" (ACE).

Benazepril wordt voornamelijk hepatisch geklaard, terwijl bij personen met een normale nierfunctie benazeprilaat voornamelijk renaal geklaard wordt. Hepatische klaring van benazeprilaat is slechts van ondergeschikt belang. In de urine wordt slechts 1% van de dosis als onveranderd benazepril uitgescheiden; 20% van de dosis wordt uitgescheiden als benazeprilaat. Twee andere metaboliëten zijn acylglucuronide-conjugaten van benazepril en benazeprilaat.

#### *Speciale patiëntengroepen*

##### *Hypertensieve patiënten*

Bij hypertensieve patiënten vertonen de steady-state plasmaconcentraties van benazeprilaat een correlatie met de grootte van de dagelijkse dosis.

##### *Patiënten met decompensatio cordis*

Bij patiënten met decompensatio cordis is de "steady-state" concentratie van benazeprilaat in het algemeen hoger dan bij gezonde vrijwilligers of hypertensieve patiënten, wat er op wijst dat de eliminatie vertraagd is. Dit verklaart de doseringsaanbevelingen, de aanvangsdosering van patiënten met decompensatio cordis is lager dan die voor patiënten met hypertensie.

##### *Leeftijd en lichte nierfunctiestoornissen*

De kinetiek van benazepril en benazeprilaat wordt slechts minimaal beïnvloed door leeftijd en door een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-80 ml/min.).

### *Matige tot ernstige nierfunctiestoornissen en nierziekten in een eindstadium*

De kinetiek van benazeprilaat wordt wel significant beïnvloed door een matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min.); er vindt dan een langzamere eliminatie plaats en een hogere cumulatie, waardoor het nodig wordt, de dosis te verminderen.

Zie onder "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik" en onder "Dosering en wijze van toediening".

Bij patiënten met nierziekte in een eindstadium zouden benazepril en benazeprilaat overigens nog wel uit het plasma geëlimineerd kunnen worden door non-renale klaring (d.w.z. door omzetting in metabolieten of door uitscheiding via de galwegen).

### *Hemodialyse*

Bij normale hemodialyse die tenminste twee uur na toediening van een dosis benazeprilhydrochloride aanvangt, worden de plasma-concentraties van benazepril en benazeprilaat niet significant beïnvloed. Daarom behoeft er na dialyse geen aanvullende dosis gegeven te worden. Slechts een kleine hoeveelheid benazeprilaat wordt door dialyse uit het lichaam verwijderd.

### *Co-medicatie*

De biologische beschikbaarheid van benazeprilhydrochloride wordt niet beïnvloed door de volgende co-medicaties: hydrochloorthiazide, furosemide, chloortalidon, digoxine, propranolol, atenolol, nifedipine, naproxen, acetylsalicylzuur of cimetidine. Omgekeerd beïnvloedt toediening van benazeprilhydrochloride evenmin de biologische beschikbaarheid van de genoemde andere geneesmiddelen (de kinetiek van cimetidine werd daarbij niet bestudeerd).

### *Kinderen*

In een klinisch onderzoek bij 107 pediatrische patiënten in de leeftijd tussen 7 en 16 jaar met een systolische of diastolische bloeddruk boven het 95e percentiel, kregen de patiënten 0,1 of 0,2 mg/kg benazeprilhydrochloride. Vervolgens werd de dosis opgetitreerd tot 0,3 of 0,6 mg/kg met een maximumdosis van 40 mg eenmaal daags. Tijdens de dosistitratiefase kregen de proefpersonen de lage dosis benazeprilhydrochloride gedurende 8 dagen, de middendosis gedurende 7 dagen en de hoge dosis gedurende 14 dagen. Hierna was de systolische bloeddruk in zittende positie significant gedaald met 10,8 mmHg ten opzichte van baseline bij alle proefpersonen en bij de proefpersonen in beide gewichtsgroepen. De diastolische bloeddruk in zittende positie was eveneens significant gedaald met 9,3 mmHg bij alle proefpersonen.

Na vier weken behandeling werden de 85 patiënten van wie de bloeddruk met de behandeling was verlaagd, gerandomiseerd naar placebo of benazepril en nog twee aanvullende weken gevolgd. Aan het einde van die twee weken was de bloeddruk (zowel de systolische als de diastolische) bij de kinderen die op placebo waren gezet, met 4 tot 6 mmHg meer gestegen dan bij de kinderen op benazepril. De gemiddelde toename van de systolische bloeddruk in zittende positie was significant groter in de placebogroep (7,9 mmHg) in vergelijking met de middendosis (1,0 mmHg), maar niet in vergelijking met de lage dosis groep (3,9 mmHg) of de hoge dosis groep (2,2 mmHg). Er werd dus geen dosisrespons waargenomen voor de drie doses.

Bij pediatrie patiënten (N=45) met hypertensie (7-16 jaar) die meervoudige dagelijkse doses benazeprilhydrochloride kregen (0,1 tot 0,5 mg/kg), was de klaring van benazeprilaat bij kinderen tussen 7 en 12 jaar 0,35 l/u/kg. Dit is meer dan tweemaal de waarde bij gezonde volwassenen die een enkelvoudige dosis van 10 mg kregen (0,13 l/u/kg). Bij adolescenten (13-16 jaar) was de klaring 0,17 l/u/kg, 27% hoger dan die bij gezonde volwassenen. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van benazeprilaat was bij pediatrie patiënten ongeveer 5 uur, een derde van die bij volwassenen.

#### *Borstvoeding*

Bij negen vrouwen die drie dagen lang iedere dag een orale dosis van 20 mg benazepril kregen (tijdstip na bevalling onbekend), werden de hoogste melkconcentraties vastgesteld voor benazepril 1 uur na de dosis (0,9 µg/l) en voor de actieve metaboliet benazeprilaat 1,5 uur na de dosis (2 µg/l). Naar schatting krijgt een pasgeboren kind bij borstvoeding dagelijks een dosis binnen van minder dan 0,14% van de gewichtsgecorrigeerde benazeprildosis van de moeder.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd naar de mogelijke toxiciteit van benazeprilhydrochloride bij kinderen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Cibacen 5 en 10*

- Colloïdaal siliciumdioxide
- Cellulose, microkrist.
- Hydroxypropylmethylcellulose
- Gehydrogeneerde ricinusolie
- Lactose
- Pregelatiniseerde maïszetmeel
- Crospovidon
- Geel ijzeroxide (E 172)
- Macrogol 8000
- Talk
- Titaandioxide

#### *Cibacen 20*

- Colloïdaal siliciumdioxide
- Cellulose, microkrist.
- Hypromellose
- Gehydrogeneerde ricinusolie
- Lactose
- Pregelatiniseerde maïszetmeel
- Crospovidon
- Rood ijzeroxide (E 172)
- Geel ijzeroxide (E 172)

- Macrogol 8000
- Talk
- Titaandioxide (E 171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

## **6.3 Houdbaarheid**

De tabletten zijn 3 jaar houdbaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Cibacen 5 moet droog en beneden 30 °C worden bewaard.

Cibacen 10 en 20 moeten droog en beneden 30 °C worden bewaard.

Cibacen dient buiten het bereik van kinderen te worden bewaard.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Cibacen 5	:	28 stuks in doordrukstrip
		50 stuks in doordrukstrip in EAV
Cibacen 10	:	28 stuks in doordrukstrip
		50 stuks in doordrukstrip in EAV
Cibacen 20	:	28 stuks in doordrukstrip
		50 stuks in doordrukstrip in EAV

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Er zijn geen speciale aanwijzingen voor gebruik.

## **7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Meda Pharma B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

## **8. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen**

In het register ingeschreven onder:

Cibacen 5, omhulde tabletten 5 mg                      RVG 14079

Cibacen 10, omhulde tabletten 10 mg                      RVG 14080

Cibacen 20, omhulde tabletten 20 mg                      RVG 14081

## **9. Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning**

12 februari 1991.

## **10. Datum van herziening van de tekst**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 t/m 4.9, 5.2 en 5.3:

31 maart 2009