

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cibacen 5 mg Filmtabletten
Cibacen 10 mg Filmtabletten
Cibacen 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cibacen 5 mg Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 5 mg Benazeprilhydrochlorid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 142 mg Lactose-Monohydrat.

Cibacen 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält: 10 mg Benazeprilhydrochlorid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 132 mg Lactose-Monohydrat.

Cibacen 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält: 20 mg Benazeprilhydrochlorid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 117 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Cibacen 5 mg Filmtabletten

Hellgelbe, ovale, leicht bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Cibacen 10 mg Filmtabletten

Dunkelgelbe, runde, leicht bikonvexe Filmtabletten mit leicht abgeschrägten Kanten.

Cibacen 20 mg Filmtabletten

Hellorangene, runde, leicht bikonvexe Filmtabletten mit leicht abgeschrägten Kanten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie.

Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

(Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)

Dosierung

Essenzielle Hypertonie

Üblicherweise beträgt die Anfangsdosis 10 mg Benazeprilhydrochlorid morgens.

Wird mit dieser Dosis keine Blutdrucknormalisierung erreicht, kann die Dosis auf 20 mg Benazeprilhydrochlorid pro Tag erhöht werden.

Das zeitliche Intervall zwischen den Dosiserhöhungen sollte 1–3 Wochen nicht unterschreiten.

Bei manchen Patienten kann sich die Wirkung am Ende des Dosisintervalls abschwächen. Die tägliche Dosis sollte in diesem Fall auf zwei gleiche Einzeldosen verteilt werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 10 mg, die Maximaldosis 40 mg Benazeprilhydrochlorid pro Tag.

Falls es zu keiner ausreichenden Blutdrucksenkung unter Benazepril kommt, sollte ein anderes Antihypertensivum wie beispielsweise ein Thiazid-Diuretikum oder ein Kalziumantagonist in initial niedriger Dosierung zusätzlich gegeben werden.

Im Falle einer vorausgehenden Behandlung mit einem Diuretikum, sollte das Diuretikum 2–3 Tage vor der Behandlung mit Cibacen abgesetzt werden und wenn notwendig später zusätzlich gegeben werden. Falls es nicht abgesetzt werden kann, sollte die tägliche Dosis von Cibacen initial reduziert werden (5 mg anstatt 10 mg), um eine ausgeprägte Hypotonie zu vermeiden.

Ein abruptes Absetzen von Benazepril ist nicht von einem rapiden Anstieg des Blutdrucks begleitet.

Dosierung bei Patienten mit essenzieller Hypertonie und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min bzw. Serum-Kreatinin-Konzentration 1,2–1,8 mg/dl) oder mäßiger Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten ist keine Dosierungsanpassung erforderlich, die tägliche Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 10 mg Benazeprilhydrochlorid.

Dosierung bei Patienten mit essenzieller Hypertonie und erheblich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)

Die Initialdosis ist täglich 5 mg Benazeprilhydrochlorid. Die tägliche Dosis kann bis 10 mg erhöht werden. Für eine weitere Senkung des Blutdrucks sollten ein Diuretikum (kein Thiazid-Diuretikum) oder ein anderes Antihypertensivum zusätzlich verabreicht werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die Initialdosis ist täglich 5 mg Benazeprilhydrochlorid. Die tägliche Dosis kann auf 10 mg Benazeprilhydrochlorid gesteigert werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 7–16 Jahren und einem Körpergewicht \geq 25 kg

Die empfohlene Initialdosis von Benazeprilhydrochlorid ist 0,2 mg/kg (bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 10 mg). Die Dosierung sollte entsprechend der Blutdruckänderung erfolgen. Dosen über 0,6 mg/kg (oder über 40 mg täglich) wurden bei Kindern nicht untersucht.

Cibacen wird nicht bei Kindern empfohlen, die unter 7 Jahren sind, keine Tabletten schlucken können oder für die keine Tablettenstärke entsprechend der kalkulierten Dosis zur Verfügung steht.

Cibacen wird nicht bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml empfohlen, da hier keine ausreichenden Daten zur Dosierung vorliegen.

Der Langzeiteffekt auf Wachstum und Entwicklung ist nicht untersucht worden.

Herzinsuffizienz

Cibacen kann als Zusatzmedikation zu einer bestehenden Diuretika-Therapie und Digitalis gegeben werden.

Die Initialdosis beträgt täglich 2,5 mg Benazeprilhydrochlorid morgens (die Hälfte einer 5 mg Filmtablette).

Eine Erhöhung der Dosierung darf nur schrittweise (alle 2–4 Wochen) in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie erfolgen.

Die Erhaltungsdosis ist in der Regel 5–10 mg Benazeprilhydrochlorid pro Tag, die Maximaldosis von 20 mg Benazeprilhydrochlorid pro Tag sollte nicht überschritten werden. Im Allgemeinen ist es ausreichend, die Tagesdosis auf einmal zu geben. Manche Patienten sprechen besser auf eine Aufteilung der Tagesdosis in zwei gleiche Einzeldosen an.

Dosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min bzw. Serum-Kreatinin-Konzentration 1,2–1,8 mg/dl), älteren Patienten (über 65 Jahre) oder mäßiger Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten ist keine Dosierungsanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cibacen ist bei Kindern mit kongestiver Kardiomyopathie und progressiver Niereninsuffizienz nicht belegt worden.

Art der Anwendung

Die Einnahme von Cibacen kann unabhängig von den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) erfolgen. Die angegebene Tagesmenge sollte morgens auf einmal eingenommen, kann aber auch auf 2 Einzelgaben (morgens und abends) verteilt werden.

Hinweise

Insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen/Diarrhoe, Diuretika-Therapie), Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie kann es zu Beginn der Therapie mit Cibacen zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen.

Falls möglich, sollten Salz- und/oder Flüssigkeitsmängel vor Beginn der Therapie mit Cibacen ausgeglichen bzw. eine bestehende Diuretika-Therapie reduziert oder gegebenenfalls abgesetzt werden. (Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist dies allerdings gegen das Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen). Bei diesen Patienten ist die Therapie mit der geringsten Einzeldosis von 2,5 mg Benazeprilhydrochlorid morgens zu beginnen.

Nach Gabe der ersten Dosis, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von Benazepril oder/und Schleifendiuretika sind diese Patienten mindestens acht Stunden täglich zu überwachen, um eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden.

Bei Patienten mit maligner Hypertonie oder einer schweren Herzinsuffizienz soll die Einstellung der Therapie mit Cibacen unter stationären Bedingungen erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Cibacen darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen anderen ACE-Hemmer, oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile

- anamnestisch bekanntem Angioödem (hereditär oder idiopathisch, z. B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie)
- Nierenarterienstenose (beidseitig bzw. einseitig bei Einzelniere)
- Zustand nach Nierentransplantation
- hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie
- primärem Hyperaldosteronismus
- Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- gleichzeitiger Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Cibacen darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Cibacen oder anderen ACE-Hemmern und extrakorporalen Therapieverfahren, die zum Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen führen, ist zu vermeiden, da schwere anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können (siehe folgende Beispiele):

So darf während der Therapie mit Cibacen keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methyl-allyl-sulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) und keine LDL(low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat erfolgen.

Im Falle einer Dialyse oder Hämofiltration oder der Notwendigkeit einer LDL-Apherese muss deshalb vorher auf ein anderes für das betreffende Anwendungsgebiet geeignetes Arzneimittel – keinen ACE-Hemmer – umgestellt oder eine andere Dialys membran verwendet werden.

Während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z. B. von Bienen oder Wespen) und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers können z.T. lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen (z. B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch nach Insektenstichen (wie Bienen- oder Wespenstich) vorkommen.

Falls eine Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist der ACE-Hemmer vorübergehend durch ein geeignetes Arzneimittel aus einer anderen Stoffklasse zu ersetzen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Angioödeme

Angioödeme können während der ersten Wochen der Behandlung auftreten. In seltenen Fällen können Angioödeme jedoch auch nach Langzeit-Einnahme auftreten. In einigen Fällen wurden Symptome bis zu 2 Jahre nach Therapiebeginn beobachtet. Die Behandlung sollte sofort abgebrochen und die antihypertensive Behandlung, wenn notwendig, mit einem anderen Arzneimittel (kein ACE-Hemmer) fortgesetzt werden. Wenn sich die Schwellung auf Gesicht, Lippen und Mund beschränkt, wird sich dies gewöhnlich ohne weitere Behandlung bessern, wobei Antihistaminika hilfreich sein könnten, die Symptome zu lindern. Diese Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden, bis die Schwellung zurückgegangen ist. Sind jedoch Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen, ist eine Verengung der Luftwege wahrscheinlich und es empfiehlt sich, falls nötig, eine angemessene Behandlung (siehe Abschnitt 4.9). Angioödeme mit Kehlkopfschwellung können tödlich verlaufen. Patienten mit Angioödem in der Anamnese, die nicht mit einer ACE-Hemmer-Therapie zusammenhängen, könnten ein erhöhtes Risiko für Angioödeme während der Therapie mit ACE-Hemmern (siehe Abschnitt 4.3) haben. Über andere Überempfindlichkeitsreaktionen wurde berichtet. ACE-Hemmer führen bei schwarzen Patienten häufiger zu Angioödem als bei nicht-schwarzen Patienten.

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Cibacen begonnen werden. Eine Behandlung mit Cibacen darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktoide Reaktionen während der Desensibilisierung

Siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen.

Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, soll Cibacen nicht angewendet werden bei:

- Dialyse (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen)
- primärer Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz
- unbehandelter dekompensierter Herzinsuffizienz
- Kindern unter 7 Jahren (siehe 4.2 Dosierung)

Cibacen darf nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle repräsentativer, klinischer und la-

borchemischer Parameter angewendet werden bei:

- klinisch relevanten Elektrolytstörungen (z. B. Hyperkaliämie, Hyponatriämie)
- gestörter Immunreaktion oder Kollagenkrankheit (z. B. Lupus erythematoses, Sklerodermie)
- gleichzeitiger systemischer Therapie mit Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken (z. B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetabolite), Allopurinol, Procainamid oder Lithium.

Hypotonie

Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems besteht das Risiko, dass ein plötzlicher ausgeprägter Blutdruckabfall und eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung auftreten. Wenn Cibacen in solchen Fällen zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung angewendet wird, ist der Blutdruck so lange sorgfältig zu kontrollieren, bis keine weitere akute Blutdrucksenkung mehr zu erwarten ist.

Eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems ist beispielsweise zu erwarten bei:

- Patienten, die mit Diuretika vorbehandelt sind
- Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel
- Patienten mit schwerer Hypertonie
- Patienten mit Herzinsuffizienz
- Patienten mit linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie)
- Patienten mit einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenose. (Das Absetzen einer bestehenden Diuretika-Therapie kann erforderlich sein.)

Zu Therapiebeginn sind auch folgende Patienten besonders sorgfältig zu überwachen:

- ältere Patienten (über 65 Jahre).
- Patienten, die durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet würden (z. B. Patienten mit Stenosen der Koronargefäße oder der hirnversorgenden Gefäße).

Bei diesen Patienten sollte, insbesondere wenn sie unter einer Hypertonie oder einem Diabetes mellitus leiden, vor Behandlung der Blutdruck im Sitzen und im Stehen gemessen werden. Bei Auftreten einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie mit einem systolischen Blutdruckabfall von > 10 mmHg, verbunden mit Schwindel und Müdigkeit, sollte erwogen werden, einen höheren Zielblutdruck anzustreben.

Verschlechterte Nierenfunktion

Vor der Anwendung von Cibacen muss die Nierenfunktion überprüft werden. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion besonders in den ersten Wochen der Behandlung zu überwachen. Dies gilt insbesondere für:

- Patienten mit Herzinsuffizienz
- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose (in diesem Fall kann bereits ein geringer Serum-Kreatinin-Anstieg Hinweis auf den Ausfall der betroffenen Niere sein)

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Oligurie und/oder fortschreitende Azotämie und Nierenversagen wurde in Zusammenhang mit der Einnahme von ACE-Hemmern berichtet, hauptsächlich bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder bestehender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose. Einige hypertensive Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung entwickelten einen Anstieg von Blutharnstoff- und Kreatininkonzentrationen, besonders wenn gleichzeitig ein Diuretikum gegeben wurde. Eine Dosisreduktion von Benazepril und/ oder Absetzen des Diuretikums kann erforderlich sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind häufigere Kontrollen der Serum-Kalium-Konzentration erforderlich.

Hyperkaliämie

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

In klinischen Studien bei Patienten mit Hypertonie wurde über keinen Abbruch der Benazepril-Behandlung aufgrund einer Hyperkaliämie berichtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie können eine Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und die gleichzeitige Anwendung von Mitteln zur Behandlung einer Hypokaliämie sein (siehe Abschnitt 4.5).

In einer Studie, in der Patienten mit chronischer, fortschreitender Nierenerkrankung teilnahmen, wurde bei einigen Patienten die Behandlung wegen Hyperkaliämie abgebrochen. Bei Patienten mit chronischer, fortschreitender Nierenerkrankung sollte der Serumkalium-Spiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Agranulozytose/Neutropenie

Insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Risikopatienten (Patienten mit Niereninsuffizienz, vor allem bei gleichzeitiger Diuretika-Therapie, Kollagenkrankungen), Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Blutbildveränderungen verursachen können (z. B. Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol, Procainamid) sind Kontrollen der Serumelektrolyt- und Serumkreatininkonzentrationen sowie des Blutbildes (besonders der Leukozytenzahl) kurzfristig angezeigt.

Sollten im Verlauf der Therapie mit Cibacen Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellungen und/oder Halsentzündung auftreten,

muss umgehend das weiße Blutbild untersucht werden.

Primäre Lebererkrankung/Leberversagen

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

Husten

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

Operation/Anästhesie

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

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen der Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich

zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Hinweis

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen Cibacen oder anderen ACE-Hemmern sind beschrieben worden bei gleichzeitiger Anwendung von:

- **Kochsalz:** Verminderte Blutdrucksenkung und geringere Wirkung auf Symptome der Herzinsuffizienz.
- **Antihypertensiva (insbesondere Diuretika) und andere Substanzen mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. Nitratre, trizyklische Antidepressiva):** Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Cibacen. (Bei gleichzeitiger Therapie mit Diuretika wird die regelmäßige Kontrolle der Serum-Natrium-Konzentration empfohlen.)
- **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich als Entzündungshemmer verwendete Acetylsalicylsäure:** Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika verabreicht werden, kann eine Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann zu einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, sowie zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels im Serum, insbesondere bei Patienten mit bereits vorbestehender schlechter Nierenfunktion. Bei der Anwendung der Kombination ist Vorsicht geboten, insbesondere bei älteren Patienten. Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und die Überwachung der Nierenfunktion nach der Einleitung der Begleittherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen ist in Erwägung zu ziehen.
- **Ciclosporin:** Bei der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen
- **Heparin:** Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.
- **Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel:** Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Cibacen behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vor-

sicht ist auch geboten, wenn Cibacen zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Cibacen mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

- **Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:** Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Lithium:** Erhöhung der Serum-Lithium-Konzentration und dadurch Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums (regelmäßige Kontrolle der Serum-Lithium-Konzentration erforderlich!).
- **Alkohol:** Verstärkung der Blutdrucksenkung und verstärkte Wirkung von Alkohol.
- **Hypnotika, Narkotika, Anästhetika:** Verstärkter Blutdruckabfall (ggf. Information des Anästhesisten über die Therapie mit Cibacen).
- **Vasopressorische Sympathomimetika (z. B. Wirkstoffe in einigen Nasentropfen, Epinephrin):** Mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Cibacen (engmaschige Blutdruckkontrollen empfohlen).
- **Allopurinol, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemischen Kortikoiden, Procainamid und anderen Arzneimitteln, die das Blutbild verändern können:** Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen, insbesondere Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.
- **Orale Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoff, Metformin), Insulin:** Durch mögliche Verminderung der Insulinresistenz Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes durch Cibacen mit dem Risiko einer Hypoglykämie (zu Behandlungsbeginn besonders sorgfältige Kontrolle des Blutzuckers empfohlen).
- **Gold:** Bei Patienten, die mit injizierbaren Goldpräparaten (Natriumauriothiomalat) therapiert werden und gleichzeitig ACE-Hemmer (Cibacen 5 mg) erhalten, wurden selten nitritoide Symptome wie Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie beobachtet.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS

wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit:

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Cibacen in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Cibacen während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt. Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Cibacen bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Cibacen oder anderen ACE-Hemmern können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Gelegentlich: Anämie, aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Eosinophilie, sehr selten Agranulozytose oder Panzytopenie. Dies trifft insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenkrankheiten oder gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol, Procainamid oder bestimmten Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken, zu.

Sehr selten: Von Hämolyse/hämolytischer Anämie, auch im Zusammenhang mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel, wurde berichtet, ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang mit dem ACE-Hemmer gesichert werden konnte.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Angioödeme mit Beteiligung der Lippen, des Gesichtes und/oder der Extremitäten

Sehr selten: Anaphylaktoide Reaktionen, Angioödeme mit Beteiligung von Kehlkopf, Rachen und/oder Zunge (siehe Abschnitt 4.9). Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe wurde im Vergleich zu Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödemem un-

ter ACE-Hemmer-Therapie berichtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Apathie

Gelegentlich: Depression, Schlafstörungen, Nervosität, Verwirrtheit, Änderung des Gemütszustandes, Angstzustände

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Somnolenz

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Parästhesien, Gleichgewichtsstörungen, Geschmacksstörungen oder vorübergehender Geschmacksverlust

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herzkrankungen und Gefäß-erkrankungen

Häufig: Insbesondere zu Beginn der Therapie mit Cibacen sowie bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen, Durchfall, Diuretika-Vorbehandlung), Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von Benazepril und/oder Diuretika kann eine übermäßige Blutdrucksenkung (Hypotonie, Orthostase) mit Symptomen wie Schwindel, Schwächegefühl, Sehstörungen, selten auch mit Synkope auftreten. Hitzewallung

Sehr selten: Im Zusammenhang mit einem verstärkten Blutdruckabfall: Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke, apoplektischer Insult.

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Trockener Reizhusten, Bronchitis

Gelegentlich: Atemnot, Sinusitis, Rhinitis

Sehr selten: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, abdominale Beschwerden und gastrointestinale Erkrankungen.

Gelegentlich: Erbrechen, Diarrhoe und Obstipation. Als Ursache von Bauchschmerzen unter ACE-Hemmer-Therapie wur-

de ein intestinales Angio-ödem festgestellt.

Pankreatitis

Sehr selten: Ileus, Glossitis, Mundtrockenheit

Leber und Gallenerkrankungen

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

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen wie Exanthem, Pruritus

Selten: Urtikaria, Pemphigus, Stevens-Johnson-Syndrom.

Sehr selten: Schwerwiegende Hautreaktionen wie Erythema multiforme. Hautveränderungen können mit Fieber, Myalgien, Arthralgien/Arthritis, Vaskulitiden, Eosinophilie, Leukozytose, erhöhten antinukleären (ANA) Titern und erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) einhergehen.

Psoriasisforme Hautveränderungen, Photosensibilität, Hyperhidrosis, Alopezie, Onycholyse und Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik. Nicht bekannt: Verschlimmerung einer Psoriasis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Schwäche der Skelettmuskulatur, Myalgie sowie Paresen.

Selten: Arthralgie, Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Pollakisurie Es können Nierenfunktionsstörungen auftreten oder verstärkt werden, die sehr selten bis zum akuten Nierenversagen führen können.

Gelegentlich: Proteinurie, teilweise mit gleichzeitiger Verschlechterung der Nierenfunktion.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektionsstörung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ermüdung, Asthenie

Untersuchungen

Gelegentlich: Insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen können die Serumkonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Kalium (Hyperkaliämie) ansteigen, sowie

die Natriumkonzentration im Serum abfallen.

Sehr selten: Es kann zu einer Erhöhung der Bilirubin- und Leberenzymkonzentration kommen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde ein Serumkalium-Anstieg beobachtet.

Im Urin kann eine vermehrte Eiweißausscheidung auftreten.

Hinweise

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

Bei Verdacht auf eine schwerwiegende Hautreaktion muss sofort der behandelnde Arzt aufgesucht und ggf. die Therapie mit Cibacen abgebrochen werden.

Bei Auftreten von Ikterus oder bei einem deutlichen Anstieg der Leberenzyme ist die Therapie mit dem ACE-Hemmer abzubrechen und die Patienten sind ärztlich zu überwachen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome:

Obwohl begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen bei der Anwendung von Benazepril vorliegen, ist das hauptsächlich zu erwartende Anzeichen starke Hypotonie, die mit Elektrolytstörungen und Nierenversagen einhergehen kann.

Therapie von Intoxikationen:

Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome.

Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Benazepril dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Cibacen) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden. Benazepril ist kaum dialysierbar.

Bei Hypotonie sollte zunächst eine Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen, bei Nichtansprechen sollten dann zusätzlich Katecholamine intravenös gegeben werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Elektrolyt- und Kreatininkonzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

Notfalltherapie eines Angioödems:

Bei einem lebensbedrohlichen Angioödem mit Zungen-, Glottis- und / oder Kehlkopfbeteiligung werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen:

Sofortige subkutane Gabe von 0,3–0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blutdruckkontrolle, im Anschluss daran systemische Glukokortikoid-Gabe.

Ferner werden die intravenöse Gabe von Antihistaminika (H₁- und H₂-Rezeptor-Antagonisten) empfohlen.

Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C₁-Inaktivator-Mangel die Gabe von C₁-Inaktivator erwogen werden.

Der Patient muss unverzüglich ins Krankenhaus eingewiesen und mindestens 12 bis 24 Stunden lang überwacht werden. Er sollte erst entlassen werden, wenn die Symptome sich vollständig zurückgebildet haben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), ATC-Code: C09A A07

Wirkmechanismus

Benazepril wird in der Leber zu Benazeprilat hydrolysiert, welches ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms ist. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vaso-konstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt.

Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vaso-konstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressives Peptid abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

Benazepril führt bei Patienten mit **Hyponotie** zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Benazepril eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss und glomerulärer Filtrationsrate.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1 Stunde nach oraler Gabe von Benazepril, die maximale Wirkung wurde nach 2–4 Stunden erreicht.

Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Benazepril-Dosis war in der Regel nach 3–4 Wochen ersichtlich. Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während der Langzeit-Therapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Benazepril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Bei Patienten mit **Herzinsuffizienz** zeigten hämodynamische Untersuchungen, dass Benazepril eine Abnahme des peripheren systemischen Widerstandes und eine Erhöhung der venösen Kapazität bewirkte. Daraus resultiert eine Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens (Abnahme der ventrikulären Füllungsdrücke). Ferner wurde eine Zunahme von Herzminutenvolumen, Schlagarbeitsindex und Belastungskapazität unter der Behandlung mit Benazepril beobachtet.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes melli-

tus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).“

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Absorption von Benazepril erfolgt schnell nach oraler Applikation, maximale Plasmakonzentrationen des unveränderten Benazeprils werden nach 0,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Benazeprilat nach oraler Applikation von Benazepril beträgt ca. 28%. Der absorbierte Anteil – bestimmbar über den Nachweis von Benazepril und der Metaboliten im Urin – beträgt mindestens 37% der applizierten Dosis. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert die Absorption von Benazepril, hat aber keinen Einfluss auf den absorbierten Anteil. Deshalb kann die Einnahme von Benazepril gleichzeitig oder unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

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

Verteilung

Die effektive Halbwertszeit von Benazeprilat, die für das Erreichen der Steady state-Wirkstoff-Konzentrationen im Plasma maßgeblich ist, beträgt 10–11 Stunden. Ein Steady state wird nach etwa 2–3 Tagen erreicht.

Die Plasmaproteinbindung von Benazepril und Benazeprilat liegt ungefähr bei 95%. Bei hypertensiven Patienten zeigt die Tal-Plasma-Konzentration von Benazeprilat im Steady state eine Korrelation mit der Höhe der täglichen Dosis.

Biotransformation

Es erfolgt eine rasche biologische Aktivierung zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Benazeprilat, der seine maximale Plasma-Konzentration nach 1,5 Stunden erreicht.

Die AUC von Benazeprilat ist 10mal größer als die von Benazepril.

Elimination

Die terminale Eliminationsphase des Benazeprilats nach Ablauf von 24 Stunden ist wahrscheinlich Ausdruck der starken Bindung der Substanz an das Angiotensin-Converting-Enzym. Nach einer oralen Dosis von Benazepril finden sich nur Spuren von unverändertem Benazepril im Urin, dagegen ungefähr 20% der Dosis als Benazeprilat ausgeschieden werden. Zwei weitere Metaboliten sind azylierte Glukoronid-abkömmlinge von Benazepril und Benazeprilat.

Bei älteren Patienten bzw. leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) wird die Kinetik von Benazepril und Benazeprilat nur sehr geringfügig beeinflusst. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patienten nicht notwendig.

Benazeprilat ist nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß dialysierbar.

Pharmakokinetische / pharmakodynamische Zusammenhänge

Nach einer einzelnen oralen Dosis von Benazepril ist die Plasmakinetik gekennzeichnet durch eine schnelle Elimination der unveränderten Substanz (vollständig nach 4 Stunden) und eine biphasische Elimination des Metaboliten Benazeprilat.

Bei Dauer-Therapie mit einmal täglicher Einnahme kommt es nicht zu einer signifikanten Akkumulation.

Bei Dosierungen von 5–20 mg sind die AUC und die maximalen Plasma-Konzentrationen von Benazepril und Benazeprilat ungefähr proportional zur Höhe der applizierten Dosis. Untersuchungen haben gezeigt, dass es bei Dosen im breiteren Dosisbereich von 2 und 80 mg zu kleinen, aber statistisch signifikanten Abweichungen von dieser Dosisproportionalität kommt. Das kann auf die gesättigte Bindung von Benazeprilat an das Angiotensin-Converting-Enzym zurückzuführen sein.

Die Kinetik von Benazeprilat wird wesentlich beeinflusst durch eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min); es kommt zu einer langsameren Elimination und zu einer stärkeren Akkumulation. Bei Patienten mit einer im Endstadium befindlichen Nierenerkrankung werden Benazepril und Benazeprilat aus dem Plasma eliminiert mit einer Kinetik, die der bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion ähnelt.

Stillzeit:

Bei 9 Frauen (Zeitraum postpartum nicht erwähnt), die drei Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Benazepril oral erhielten, betrug eine Stunde nach Einnahme der Spitzenwert für die Konzentrationen in der Muttermilch 0,9 µg/l Benazepril und 1,5 Stunden nach Einnahme 2 µg/l für den aktiven Metaboliten Benazeprilat. Es wird geschätzt, dass ein gestilltes Kind eine tägliche Dosis von weniger als 0,14 % der der Mutter verabreichten Benazeprildosis aufnehmen würde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Benazepril zeigte in entsprechenden Standarduntersuchungen in vitro und in vivo keine mutagenen sowie keine kanzerogenen Eigenschaften.

Benazepril induzierte bei drei Tierarten embryotoxische jedoch keine teratogenen Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cibacen 5 mg Filmtabletten:

Lactose-Monohydrat; Macrogol 8000; Hypromellose; Crospovidon; hydriertes Rizinusöl; Talkum; hochdisperses Siliciumdi-

oxid; mikrokristalline Cellulose; vorverkleisterte Stärke (Mais), Titandioxid (E 171); Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).

Cibacen 10 mg Filmtabletten

Lactose-Monohydrat; Macrogol 8000; Hypromellose; Crospovidon; hydriertes Rizinusöl; Talkum; hochdisperses Siliciumdioxid; mikrokristalline Cellulose; vorverkleisterte Stärke (Mais), Titandioxid (E 171); Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).

Cibacen 20 mg Filmtabletten:

Lactose-Monohydrat; Macrogol 8000; Hypromellose; Crospovidon; hydriertes Rizinusöl; Talkum; hochdisperses Siliciumdioxid; mikrokristalline Cellulose; vorverkleisterte Stärke (Mais), Titandioxid (E 171); Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Cibacen® 5 mg Filmtabletten:

2 Jahre (HDPE-Behälter)
2 Jahre (Alu-PVC/PE/PVDC Blister)

Cibacen® 10 mg Filmtabletten/

Cibacen® 20 mg Filmtabletten:
2 Jahre (HDPE-Behälter)
3 Jahre (Alu-PVC/PE/PVDC Blister)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses

Alu-PVC / PE / PVDC-Blister bzw. HDPE-Flasche

Inhalt des Behältnisses

Kalenderpackungen mit 28 **[N 1]**, 42 **[N 2]** und 98 **[N 3]** Filmtabletten

Packung für Krankenhausbedarf
280 (20 × 14) Filmtabletten oder 280 Filmtabletten im HDPE-Behälter

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cibacen 5 mg Filmtabletten:
29698.00.00
Cibacen 10 mg Filmtabletten:
29698.01.00
Cibacen 20 mg Filmtabletten:
29698.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Cibacen 5 mg Filmtabletten:
29. April 1996 / 23. Juni 2004

Cibacen 10 mg Filmtabletten:
29. April 1996 / 23. Juni 2004

Cibacen 20 mg Filmtabletten:
29. April 1996 / 23. Juni 2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt