



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

1823

BUENOS AIRES, 27 MAR 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023601-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto LOTENSIN / CLORHIDRATO DE BENAZEPRIL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg; 10 mg; 20 mg, autorizado por el Certificado Nº 39.053.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 110 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

h.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1823

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 27 a 68, desglosando de fojas 27 a 40, para la Especialidad Medicinal denominada LOTENSIN / CLORHIDRATO DE BENAZEPRIL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg; 10 mg; 20 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.053 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

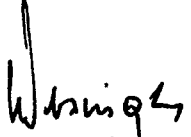
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-023601-12-5

DISPOSICIÓN N°

1823

nc


Dr. OTTO Á. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**LOTENSIN®
CLORHIDRATO DE BENAZEPRIL**

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Benazepril Clorhidrato.....5 mg

Excipientes: Dióxido de silicio, celulosa microcristalina, aceite de ricino, lactosa, almidón de maíz, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.....c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

Benazepril Clorhidrato.....10 mg

Excipientes: Dióxido de silicio, celulosa microcristalina, aceite de ricino, lactosa, almidón de maíz, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.....c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

Benazepril Clorhidrato.....20 mg

Excipientes: Dióxido de silicio, celulosa microcristalina, aceite de ricino, lactosa, almidón de maíz, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.....c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICAAntihipertensivo. Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.
Código ATC: C09AA07**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Tratamiento de la hipertensión.

Tratamiento complementario de la insuficiencia cardiaca congestiva (clases II a IV de la *New York Heart Association*: NYHA).

Insuficiencia renal crónica progresiva (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**Farmacodinamia**

El benazepril es un profármaco que, tras su transformación hidrolítica en el producto activo (el benazeprilato), inhibe la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), bloqueando así la conversión de la angiotensina I en angiotensina II. Esto reduce todos los efectos mediados por la angiotensina II (es decir, la vasoconstricción y la producción de aldosterona, que promueve la

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Cedirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales) e incrementa el gasto cardiaco. Lotensin® reduce el aumento reflejo simpático de la frecuencia cardiaca que se produce como respuesta a la vasodilatación (ver "Estudios clínicos").

Farmacocinética

Absorción y concentraciones plasmáticas

Se absorbe al menos un 37% de las dosis orales de clorhidrato de benazepril. El profármaco se convierte rápidamente en el metabolito farmacológicamente activo, el benazeprilato. Tras la administración de clorhidrato de benazepril en ayunas, las concentraciones plasmáticas máximas de benazepril y benazeprilato se alcanzan en un plazo de 30 y 60 a 90 minutos, respectivamente.

La biodisponibilidad absoluta del benazeprilato tras la administración oral de clorhidrato de benazepril representa aproximadamente un 28% de la biodisponibilidad obtenida tras la administración i.v. del metabolito mismo. La toma de los comprimidos tras la comidas retrasa la absorción, pero no altera la cantidad absorbida ni convertida en benazeprilato. Por consiguiente, el clorhidrato de benazepril puede tomarse con o sin alimentos.

En el intervalo de dosis de 5 a 20 mg, las AUC y las concentraciones plasmáticas máximas de benazepril y benazeprilato son aproximadamente proporcionales a la dosis. En un intervalo de dosis más amplio (2 a 80 mg) se observan desviaciones pequeñas pero estadísticamente significativas con respecto a la linealidad farmacocinética, hecho que puede deberse a la unión saturable del benazeprilato a la ECA.

La farmacocinética no cambia con la administración repetida (5 a 20 mg una vez al día). El benazepril no se acumula. El benazeprilato solo se acumula ligeramente; la AUC en estado estacionario es aproximadamente un 20% mayor que la observada en el primer intervalo de 24 horas entre dosis. La semivida de acumulación efectiva del benazeprilato es de 10 a 11 horas. El estado estacionario se alcanza al cabo de 2 a 3 días.

Distribución

Aproximadamente un 95% del benazepril y del benazeprilato se une a las proteínas séricas humanas (principalmente la albúmina). Dicha unión no se ve afectada por la edad. El volumen de distribución del benazeprilato en estado estacionario es de aproximadamente 9 l.

Biotransformación

El benazepril es metabolizado ampliamente; el principal metabolito es el benazeprilato. Se cree que esta conversión se produce por hidrólisis enzimática, principalmente en el hígado. Otros dos metabolitos son los conjugados acilglucoronidos de benazepril y benazeprilato.

Eliminación

El benazepril se elimina principalmente por vía metabólica. El benazeprilato se elimina por vía renal y biliar; la excreción renal es la vía principal en pacientes con función renal normal. El aclaramiento metabólico del benazeprilato disponible en la circulación sistémica es de importancia secundaria. El

182
ORIGINAL



benazepril presente en la orina representa menos del 1% de la dosis oral, y el benazeprilato menos del 20%. La eliminación del benazepril plasmático es completa al cabo de 4 horas. La eliminación del benazeprilato es bifásica, con una semivida inicial de aproximadamente 3 horas, y una semivida terminal de aproximadamente 22 horas. La fase de eliminación terminal (de las 24 horas en adelante) indica una fuerte unión del benazeprilato a la ECA.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

En niños hipertensos (N=45) de 6-16 años que recibieron múltiples dosis diarias de clorhidrato de benazepril (0,1-0,5 mg/Kg), la eliminación del benazeprilato en los niños de 6-12 años fue de 0,35 l/h/kg, más del doble que en los adultos sanos que recibieron una dosis única de 10 mg (0,13 L/h/Kg). En adolescentes (13-16 años) fue de 0,17 L/h/Kg, un 27% mayor que la eliminación en los adultos sanos. La vida media de eliminación terminal del benazeprilato en niños fue aproximadamente de 5 horas, una tercera parte de la observada en los adultos.

Pacientes hipertensos

La concentración plasmática mínima de benazeprilato en estado estacionario está correlacionada con la magnitud de la dosis diaria.

Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva

La absorción del benazepril y su conversión en benazeprilato no se ven afectadas. Como la eliminación es ligeramente más lenta, las concentraciones mínimas de benazeprilato en estado estacionario tienden a ser más elevadas en este grupo de pacientes que en los individuos sanos o los pacientes hipertensos.

Edad, insuficiencia renal leve o moderada, síndrome nefrótico y disfunción hepática

La farmacocinética del benazepril y del benazeprilato no se ve muy afectada por la edad avanzada, la disfunción renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min) ni el síndrome nefrótico. La farmacocinética y la biodisponibilidad del benazeprilato no se ven afectadas en pacientes con disfunción hepática de origen cirrótico, quienes no necesitan ajustes de la dosis.

Insuficiencia renal grave y nefropatía terminal

La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) altera considerablemente la farmacocinética del benazeprilato, y es necesario reducir la dosis debido a su eliminación más lenta y a su mayor acumulación. El benazepril y el benazeprilato son eliminados del plasma incluso en pacientes con nefropatía terminal, quienes presentan una farmacocinética similar a la observada en pacientes con insuficiencia renal grave. El aclaramiento no renal (biliar o metabólico) compensa parcialmente el aclaramiento renal deficiente.

Hemodiálisis

La hemodiálisis habitual iniciada al menos 2 horas después de la administración del clorhidrato de benazepril, no modifica de forma significativa las concentraciones plasmáticas de benazepril ni benazeprilato, lo cual significa que no es necesario administrar dosis adicionales tras la diálisis. La diálisis sólo elimina del organismo una pequeña cantidad de benazeprilato.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

Estudios clínicos

Hipertensión

Al igual que otros IECA, el benazepril también inhibe la degradación de la bradiquinina (un vasodilatador) por la quininasa, inhibición que puede contribuir al efecto antihipertensor.

Lotensin® reduce la tensión arterial en decúbito supino, en sedestación y en bipedestación en todos los grados de hipertensión. En la mayoría de los pacientes, la actividad antihipertensora se manifiesta aproximadamente 1 hora después de la administración de una dosis oral única, y la máxima reducción de la tensión arterial se logra en 2 a 4 horas. El efecto antihipertensor dura al menos 24 horas. Durante la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial se logra generalmente al cabo de una semana con cualquiera de las dosis, y persiste durante el tratamiento a largo plazo. El efecto antihipertensor de Lotensin® es independiente de la raza, la edad o la actividad de la renina plasmática en condiciones basales, y no presenta diferencias apreciables entre los pacientes que consumen dietas ricas o pobres en sodio.

La suspensión brusca de Lotensin® no se ha asociado a un aumento rápido de la tensión arterial. En un estudio de individuos sanos, las dosis únicas de Lotensin® produjeron un aumento del flujo sanguíneo renal y no tuvieron efectos sobre la filtración glomerular.

Los efectos antihipertensores de Lotensin® y de los diuréticos tiazídicos son sinérgicos. La combinación de Lotensin® con otros antihipertensores, entre ellos los beta-bloqueantes y los antagonistas del calcio, ha producido generalmente mayores reducciones de la tensión arterial.

En un estudio clínico de 107 pacientes pediátricos, de 7-16 años, que presentaban una presión arterial sistólica o diastólica superior al percentil 95°, los pacientes recibieron 0,1 mg/Kg o 0,2 mg/Kg, aumentándose luego la dosis hasta 0,3 mg/Kg o 0,6 mg/Kg, con una dosis máxima de 40 mg una vez al día. Al cabo de cuatro semanas de tratamiento, los 85 pacientes cuya tensión arterial disminuyó con el tratamiento fueron asignados aleatoriamente al grupo del placebo o a alguno de los tres grupos de tratamiento con diferentes dosis de benazepril (5 o 10 mg/d, 10 o 20 mg/d, 20 o 40 mg/d, dependiendo del peso corporal) y fueron sometidos a seguimiento durante dos semanas más. Al cabo de estas dos semanas, la tensión arterial (tanto la sistólica como la diastólica) en los pacientes que pasaron a recibir placebo aumentó 4-6 mmHg más que en los niños tratados con el benazepril. No se observó ninguna relación entre dosis y efecto en ninguno de los tres grupos de tratamiento con benazepril.

Insuficiencia cardiaca congestiva

En pacientes tratados previamente con digitálicos y un diurético, Lotensin® produjo un aumento del gasto cardiaco y de la tolerancia al ejercicio, y una reducción de la presión pulmonar de enclavamiento, de la resistencia vascular sistémica y de la tensión arterial. La frecuencia cardiaca disminuyó ligeramente. En los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, el tratamiento con Lotensin® también provocó una disminución de la fatiga, los estertores y el

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Iminzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Apoderado

edema, y mejoró la clase de la NYHA. Los ensayos clínicos han demostrado que la mejoría de las variables hemodinámicas dura 24 horas con una toma diaria.

Insuficiencia renal crónica progresiva

En un estudio multicéntrico, doblemente enmascarado y controlado con placebo de 3 años de duración, 583 pacientes con nefropatías de diversas etiologías y creatinina sérica entre 1,5 y 4 mg/dl (aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min), con o sin hipertensión fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo o con 10 mg de Lotensin® una vez al día. Para controlar la tensión arterial, ambos grupos recibieron otros antihipertensores a demanda. En el grupo tratado con Lotensin® el riesgo relativo de duplicación de la concentración sérica de creatinina o de necesidad de diálisis disminuyó un 53%. Estos efectos beneficiosos se acompañaron de una reducción de la tensión arterial y de una gran disminución de la proteinuria. Los pacientes con poliquistosis renal tratados con Lotensin® no presentaron una aminoración de la pérdida de la función renal, pero aún así se puede utilizar este medicamento para tratar la hipertensión en esos pacientes.

DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Estudios sobre la toxicidad reproductiva

No se han observado efectos adversos sobre la función reproductora de ratas macho y hembra tratados con dosis de hasta 500 mg/kg/día de clorhidrato de benazepril.

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

Mutagenicidad

No se detectó potencial mutágeno en una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad

En ratas tratadas con dosis de hasta 150 mg/kg/día de clorhidrato de benazepril (250 veces superiores a la dosis total máxima recomendada en el ser humano) no se han observado indicios de efectos tumorigénicos. Tras administrar las mismas dosis a ratones durante 104 semanas tampoco se observaron indicios de efectos cancerígenos.

Toxicidad en animales jóvenes

No se han llevado a cabo estudios preclínicos para investigar la posible toxicidad del clorhidrato de benazepril en animales jóvenes.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación en la población general

Hipertensión

La dosis inicial recomendada en pacientes que no estén recibiendo diuréticos tiazídicos es de 10 mg una vez al día, y puede incrementarse a 20 mg/día. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta de la tensión arterial, generalmente a intervalos de 1 a 2 semanas. En algunos pacientes el efecto antihipertensor puede disminuir hacia el final del intervalo entre dosis. En tal

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

caso, la dosis diaria total debe dividirse en dos tomas iguales. La dosis diaria máxima de Lotensin® recomendada en pacientes hipertensos es de 40 mg, en una o dos tomas.

Si Lotensin® no produce por sí solo una reducción suficiente de la tensión arterial, se le puede añadir otro antihipertensor, como un diurético tiazídico o un antagonista del calcio (inicialmente a dosis bajas). En caso de que el paciente haya recibido anteriormente un tratamiento con diuréticos, éstos deben suspenderse 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con Lotensin®, volviendo a añadirlos después si fuera necesario. Si no fuera posible suspender el diurético, se debe reducir la dosis inicial de Lotensin® (5 mg, en vez de 10 mg), con el fin de evitar una hipotensión excesiva (ver "ADVERTENCIAS").

En pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min se recomienda la dosis habitual de Lotensin®.

Pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min:

La dosis inicial es de 5 mg, y puede incrementarse hasta 10 mg/día. Para lograr una mayor reducción de la tensión arterial debe añadirse un diurético no tiazídico u otro antihipertensor.

Insuficiencia cardiaca congestiva

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día. Debido al riesgo de reducción brusca de la tensión arterial con la primera dosis, los pacientes tratados con Lotensin® por primera vez deben ser vigilados cuidadosamente (ver ADVERTENCIAS). Siempre que el paciente no haya presentado hipotensión sintomática ni ningún otro efecto adverso inaceptable, la dosis puede incrementarse a 5 mg una vez al día al cabo de 2 a 4 semanas si los síntomas de insuficiencia cardiaca no han mejorado lo suficiente. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 10 mg, y finalmente a 20 mg una vez al día, respetando los intervalos apropiados.

Una toma diaria suele ser eficaz, pero algunos pacientes pueden responder mejor a un régimen de dos tomas diarias. Los ensayos clínicos controlados han demostrado que los pacientes con insuficiencia cardiaca más grave (clase IV de la NYHA) suelen necesitar menores dosis de Lotensin® que los pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada (clases II y III de la NYHA).

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, la dosis diaria puede incrementarse a 10 mg, pero es posible que la dosis baja inicial (2,5 mg una vez al día) sea óptima (ver "FARMACOCINÉTICA").

Insuficiencia renal crónica progresiva

La dosis recomendada para el tratamiento a largo plazo destinado a frenar la progresión de la nefropatía crónica, con o sin hipertensión, es de 10 mg una vez al día. Si fuera necesario reducir más la tensión arterial, se pueden utilizar otros antihipertensores junto con Lotensin®.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



Los efectos antihipertensores de Lotensin® se han evaluado en un estudio con doble ciego realizado en pacientes de 7-16 años. La dosis de inicio habitual fue de 0,2 mg/kg (hasta una dosis máxima de 10 mg/d). La posología se ajustó de acuerdo con la respuesta de la tensión arterial, hasta llegar a una dosis máxima de 0,6 mg/kg (o una dosis diaria máxima de 40 mg) (ver "PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS"). Se ha evaluado la farmacocinética de Lotensin® en pacientes de 6-16 años (ver "PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS").

No se recomienda administrar Lotensin® a niños menores de 6 años (o que pesen < 25 kg) ni a aquellos cuya filtración glomerular sea < 30 ml/min, dado que no se cuenta con datos suficientes que respalden una recomendación posológica en estos grupos.

No se administrará Lotensin® a los niños que no puedan tragar los comprimidos ni a aquellos en los que la dosis calculada (en mg/kg) no se corresponda con las dosis farmacéuticas de los comprimidos que se encuentran en el mercado. No se ha establecido la inocuidad ni la eficacia en niños que padecen insuficiencia cardíaca crónica o insuficiencia renal crónica progresiva.

No se dispone de información sobre la administración prolongada a niños (ver "REACCIONES ADVERSAS" y "PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS").

Pacientes geriátricos

Las dosis y las precauciones especiales recomendadas en los ancianos son las mismas que en los adultos (ver "FARMACOCINÉTICA").

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida al benazepril, a compuestos similares o a cualquiera de los excipientes de Lotensin®.

Antecedentes de angioedema con o sin tratamientos anteriores con IECAs.

Embarazo (ver "EMBARAZO").

Uso concomitante de IECA - incluyendo Lotensin® - o de antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) con aliskiren, en pacientes con diabetes tipo 2 (ver "Interacciones").

ADVERTENCIAS:

Reacciones anafilactoides y similares

Los pacientes tratados con IECA (entre ellos Lotensin®) pueden sufrir diversas reacciones adversas, algunas de ellas graves, probablemente debidas a que estos fármacos alteran el metabolismo de los eicosanoides y los polipéptidos, entre ellos la bradiquinina endógena.

Angioedema

En pacientes tratados con IECA, entre ellos Lotensin®, se han descrito casos de angioedema de la cara, labios, lengua, glotis y laringe. En tales casos se debe suspender inmediatamente la administración de Lotensin® e iniciar una monitorización y tratamiento apropiados y continuos, hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Cuando el edema solo afecta a la cara y a los labios, el trastorno suele resolverse sin tratamiento o sólo con antihistamínicos. En caso de afectación de la lengua, la glotis o la laringe, se

debe iniciar inmediatamente un tratamiento adecuado, como la inyección subcutánea de adrenalina 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) o medidas que aseguren la permeabilidad de las vías respiratorias.

Se ha señalado que la incidencia del angioedema durante el tratamiento con IECA es mayor en los pacientes negros o de origen africano que en pacientes de otras razas.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización

Dos pacientes sometidos a desensibilización con veneno de *Hymenoptera* mientras estaban recibiendo IECA sufrieron reacciones anafilactoides potencialmente mortales. En esos mismos pacientes, dichas reacciones se evitaron al suspender temporalmente los IECA, pero reaparecieron cuando se volvieron a administrar accidentalmente.

Reacciones anafilactoides durante la exposición a membranas de diálisis

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de flujo elevado mientras recibían IECA. También se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de las lipoproteínas de baja densidad con absorción por sulfato de dextrán.

Hipotensión sintomática

Como ocurre con otros IECA, se han observado casos raros de hipotensión sintomática, típicamente en pacientes con hipovolemia o hiponatremia a consecuencia del tratamiento prolongado con diuréticos, la restricción de la sal de la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con Lotensin® hay que corregir la hipovolemia o la hiponatremia. En caso de hipotensión, el paciente debe colocarse en decúbito supino, administrándole suero salino fisiológico por vía i.v. si fuera necesario. El tratamiento con Lotensin® puede continuar una vez que la tensión arterial y el volumen hayan vuelto a la normalidad.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave el tratamiento con IECA puede causar una hipotensión excesiva que puede asociarse a oliguria y/o azoemia progresiva y, más raramente, a insuficiencia renal aguda. En esos pacientes, el inicio del tratamiento debe acompañarse de una estrecha supervisión médica, en particular durante las 2 primeras semanas de tratamiento y cada vez que se aumente la dosis de benazepril o de diurético.

Agranulocitosis/neutropenia

Se ha demostrado que el captopril (otro IECA) puede causar agranulocitosis y mielodepresión; esos efectos son más frecuentes en pacientes con alteraciones de la función renal, especialmente si también padecen colagenosis como el lupus eritematoso sistémico o la esclerodermia. Los ensayos clínicos con benazepril no han proporcionado datos suficientes para concluir si este fármaco causa o no una incidencia similar de agranulocitosis. Se debe considerar la necesidad de monitorizar el recuento de leucocitos en pacientes con colagenosis, especialmente si la enfermedad se asocia a alteraciones de la función renal.

Hepatitis e insuficiencia hepática

Ha habido casos raros de hepatitis predominantemente colestática y casos aislados de insuficiencia hepática aguda, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con IECA. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico. Los pacientes

tratados con IECA que presenten ictericia o grandes elevaciones de las enzimas hepáticas deben abandonar el tratamiento y ser sometidos a vigilancia médica.

PRECAUCIONES

Alteración de la función renal

Pueden producirse alteraciones de la función renal en pacientes vulnerables. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con IECA puede asociarse a oliguria y/o azotemia progresiva y, más raramente, a insuficiencia renal aguda. En un pequeño estudio de pacientes hipertensos con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, el tratamiento con Lotensin® se asoció a aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica; dichos aumentos fueron reversibles tras la suspensión de la administración del benazepril, del diurético o de ambos. Si se trata a esos pacientes con IECA, hay que controlar su función renal durante las primeras semanas de tratamiento. Algunos pacientes hipertensos sin nefropatía vascular aparente previa han presentado elevaciones (generalmente pequeñas y transitorias) del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica, sobre todo cuando Lotensin® se ha administrado junto con un diurético. Esto es más probable en pacientes con alteraciones previas de la función renal. Puede ser necesario reducir la dosis de Lotensin® o suspender el diurético. El estudio del paciente hipertenso debe incluir siempre una evaluación de la función renal (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

El uso de IECA - incluyendo Lotensin®- o de los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) con aliskiren, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml / min) (ver "Interacciones").

Tos

Los IECA pueden asociarse a tos no productiva persistente, probablemente debida a la inhibición de la degradación de la bradiquinina endógena y se resuelve siempre tras la suspensión del tratamiento. En el diagnóstico diferencial de la tos hay que tener en cuenta la inducida por los IECA.

Intervenciones quirúrgicas y anestesia

Antes de una intervención quirúrgica hay que informar al anestesta de que el paciente está tomando IECA. Durante la anestesia con fármacos que producen hipotensión, los IECA pueden bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. La hipotensión producida por este mecanismo debe corregirse con expansión del volumen.

Hiperpotasemia

Durante el tratamiento con IECA, en ocasiones raras se han observado elevaciones del potasio sérico. En los ensayos clínicos sobre la hipertensión no se han comunicado suspensiones del tratamiento con Lotensin® debido a la hiperpotasemia. Los factores de riesgo de hiperpotasemia pueden incluir la insuficiencia renal, la diabetes mellitus y la administración simultánea de fármacos para tratar la hipopotasemia (ver "INTERACCIONES"). En un ensayo clínico en pacientes con nefropatía crónica progresiva, algunos pacientes abandonaron el tratamiento debido a la hiperpotasemia. En pacientes con nefropatía crónica progresiva debe vigilarse el potasio sérico.

Noartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

ORIGINAL

Estenosis aórtica o mitral

Al igual que sucede con todos los demás vasodilatadores, se requiere especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SAR)

Se debe tener precaución en la co-administración de IECA, incluyendo Lotensin®, con otros agentes de bloqueo del SAR, como los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) o aliskiren (ver "Interacciones").

Interacciones

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA) con IECA, antagonistas del receptor de angiotensina (ARA-II) o aliskiren [147]: El uso concomitante de IECA, incluyendo Lotensin®, con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal, en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que tomen Lotensin® HCT y otros agentes que afectan al SRA (ver "Precauciones").

El uso concomitante de IECA- incluyendo Lotensin® - o de los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) con aliskiren, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml / min) (ver "Precauciones").

El uso concomitante de IECA, incluyendo Lotensin®, o de los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2 (ver "Contraindicaciones").

Diuréticos: Los pacientes tratados con diuréticos y aquéllos con hipovolemia pueden sufrir ocasionalmente una reducción excesiva de la tensión arterial al inicio del tratamiento con IECA. La posibilidad de que se produzcan efectos hipotensores en esos pacientes se puede reducir suspendiendo el tratamiento con diuréticos 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con Lotensin® (ver "POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS").

Drogas que causan hiperpotasemia: En pacientes tratados con IECA no se recomienda la administración simultánea de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej.: espironolactona, triamterene o amilorida), suplementos de potasio ni sustitutos de la sal que contengan potasio, pues pueden producir importantes aumentos del potasio sérico. No obstante, si se considera necesaria su administración conjunta, es aconsejable vigilar el potasio sérico.

Litio: En pacientes tratados simultáneamente con litio e IECA (incluido benazepril) se han descrito aumentos de la concentración sérica de litio y síntomas de toxicidad del litio. La administración simultánea de estos fármacos debe hacerse con cautela, y se recomienda una monitorización frecuente de las concentraciones séricas de litio. El riesgo de toxicidad del litio puede aumentar cuando también se utiliza un diurético.

Antiinflamatorios no esteroideos: Se ha demostrado que el efecto hipotensor de los IECA puede disminuir cuando se administran juntamente con indometacina. En un ensayo clínico controlado, la indometacina no modificó el efecto antihipertensor de Lotensin®.



Antidiabéticos: En raras ocasiones, los pacientes diabéticos tratados concomitantemente con un IECA (incluido el benazepril) y con insulina o antidiabéticos orales pueden sufrir hipoglucemia. En consecuencia, debe advertirse a tales pacientes de la posibilidad de reacciones hipoglucémicas, y se realizarán los controles oportunos.

Eritropoyetina: La capacidad de respuesta del paciente a la eritropoyetina puede disminuir cuando se utiliza concomitantemente con IECA (incluyendo benazepril).

Oro: se han reportado raramente reacciones nitritoides (presencia de síntomas como rubicundez facial, náuseas, vómitos e hipotensión,) en pacientes tratados con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) asociado con IECAs.

Anticoagulantes orales: los estudios no han identificado trastornos en la interacción entre warfarina o acenocumarol combinados con Lotensin®, ni en la concentración en suero ni aumento de eventos adversos.

Probenecid: El pre-tratamiento con probenecid puede mejorar la respuesta farmacodinámica de los IECA. Un ajuste de dosis puede ser necesario.

Lotensin®, ha sido combinado con beta bloqu岸tes, bloqu岸tes cálcicos diuréticos, digoxina, e hidralazina sin evidencia clínica adversas de interacciones importantes. Benazepril como otros IECAs ha tenido menos efectos aditivos con beta bloqueantes, presuntamente debido a que ambas drogas disminuyen la presión arterial inhibiendo parcialmente el sistema renina angiotensina.

La farmacocinética del clorhidrato de benazepril no se ve afectada por los siguientes fármacos: hidroclorotiazida, furosemida, clortalidona, digoxina, propranolol, atenolol, nifedipino, amlodipino, naproxeno, ácido acetilsalicílico y cimetidina. La administración de clorhidrato de benazepril tampoco altera de forma sustancial la farmacocinética de estos fármacos (no se ha estudiado la farmacocinética de la cimetidina).

Embarazo y lactancia

Lotensin® está contraindicado durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").

Embarazo

La administración de IECA a embarazadas puede ser causa de morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. Se han descrito varias decenas de casos en la literatura médica mundial.

La administración de IECA durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo se ha asociado a trastornos fetales y neonatales, tales como hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible, y muerte. También se han descrito casos de oligohidramnios, probablemente debidos a alteraciones de la función renal fetal; en este contexto, el oligohidramnios se ha asociado a contracturas de los miembros fetales, deformaciones craneofaciales e hipoplasia pulmonar. También se han descrito casos de prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino y conducto arterioso permeable, aunque no está claro si estos trastornos se deben a la exposición a los IECA. Además, la administración de IECA durante el primer

trimestre de la gestación se ha asociado a un posible aumento del riesgo de defectos congénitos.

En caso de embarazo se debe suspender lo antes posible la administración de IECA y controlar periódicamente el desarrollo fetal. Los IECA, entre ellos Lotensin®, no deben administrarse a mujeres que tengan previsto quedar embarazadas. Las mujeres en edad de tener hijos deben conocer los riesgos de los IECA, entre ellos Lotensin®, y estos solo se les deben administrar tras un minucioso asesoramiento y examen de los riesgos y beneficios para cada caso concreto.

Lactancia

El benazepril y el benazeprilato pasan a la leche materna, aunque las concentraciones máximas registradas han sido tan solo de un 0,3% de las presentes en el plasma. Por consiguiente, la cantidad de benazeprilato que llega a la circulación sistémica del lactante debería ser insignificante. A pesar de que es muy improbable que se produzcan efectos adversos en los lactantes amamantados, no se recomienda la administración de Lotensin® a mujeres que estén dando el pecho.

Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de maquinarias

Al igual que con otros antihipertensores, se recomienda cautela a la hora de conducir o manejar máquinas.

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida.

Reacciones Adversas

Se ha comprobado que Lotensin® es bien tolerado. A continuación se describen las reacciones adversas asociadas a Lotensin® y otros IECA.

El perfil de reacciones adversas en los niños parece ser similar al observado en los pacientes adultos. No se dispone de información sobre la administración prolongada a niños ni sobre sus efectos sobre el crecimiento, la pubertad y el desarrollo general.

Las reacciones adversas (tabla 1) se clasifican por orden decreciente de frecuencia, según la siguiente calificación: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10000$), incluyendo los informes aislados. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad.

Trastorno cardiovasculares

Frecuentes: Palpitaciones, síntomas ortostáticos.

Raros: Hipotensión ortostática, dolor de pecho, angina de pecho, arritmia.

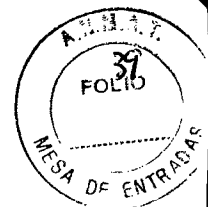
Muy raro: Infarto agudo de miocardio.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Enrojecimiento.

ORIGINAL

17823



Trastornos digestivos

Frecuentes: trastornos gastrointestinales.

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

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos en Piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: rubor, prurito, reacciones de fotosensibilidad.

Raras: Pénfigo.

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos hepáticos y de vías biliares

Raras: hepatitis (predominantemente colestática), ictericia colestática (ver "ADVERTENCIAS: INSUFICIENCIA HEPÁTICA").

Trastornos genitourinarios

Frecuentes: polaquiuria.

Raras: aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica.

Muy raras: alteraciones de la función renal (ver "PRECAUCIONES").

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos, síntomas de las vías respiratorias superiores.

Trastornos psiquiátricos

Raros: insomnio, nerviosismo y parestesias.

Sistema nervioso central

Frecuentes: cefaleas, mareos.

Raras: somnolencia.

Muy raras: Disgeusia

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy raros: anemia hemolítica, trombocitopenia (ver "ADVERTENCIAS: AGRANULOCITOSIS/NEUTROPENIA").

Trastornos auditivos y del laberinto

Muy raros: Tinnitus.

Trastornos inmunitarios

Raros: angioedema, edema labial o facial (ver "ADVERTENCIAS: REACCIONES ANAFILACTOIDES Y SIMILARES").

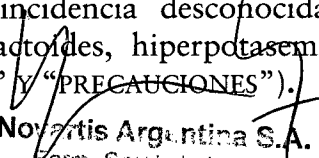
Trastornos locomotor y del tejido conectivo:

Raros: artralgias, artritis, mialgias

Trastornos Generales y problemas en el lugar de administración:

Frecuentes: Fatiga

Durante el uso del benazepril tras la comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas, de incidencia desconocida: angioedema del intestino delgado, reacciones anafilactoides, hiperpotasemia, agranulocitosis, neutrocitopenia (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imilian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apuerado

Pruebas de laboratorio

Al igual que con otros IECA, en < 0,1 % de los pacientes con hipertensión esencial tratados únicamente con Lotensin® se han registrado pequeños incrementos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica reversibles tras la suspensión del tratamiento. Dichos aumentos son más probables en pacientes que también estén recibiendo diuréticos o en pacientes estenosis de las arterias renales (ver PRECAUCIONES).

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

Aunque no hay experiencia con la sobredosis de Lotensin®, el principal signo esperado es una intensa hipotensión.

Tratamiento

Si la ingestión es reciente, se puede inducir el vómito. Aunque el metabolito activo (el benazeprilato) solo es ligeramente dializable, se puede considerar la posibilidad de recurrir a la diálisis para reforzar la eliminación normal en pacientes con alteraciones de la función renal que hayan tomado una sobredosis (ver PRECAUCIONES). En caso de hipotensión intensa, adminístrese solución salina normal por vía i.v.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/ 4654-6648.

Consulte a su médico

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Véase el envase exterior.

Lotensin® no se debe utilizar después de la fecha marcada con "EXP" en el envase.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 39.053

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires – Argentina

Elaborado en: Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 – Villa de Mayo – Prov. de Bs. As.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncid – Químico, Farmacéutico.

Última revisión: 10_07_06 (Distr. 7/08/06), ~~23_10_2007~~, ~~19/03/2009~~, 09/11/2012

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado