Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TENKUOREN 10 mg compresse rivestite con film
TENKUOREN 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TENKUOREN "10 mg compresse rivestite con film"
Una compressa contiene: benazepril 10 mg

TENKUOREN "5 mg compresse rivestite con film"
Una compressa contiene: benazepril 5 mg

Eccipienti con effetti noti: olio di ricino idrogenato, lattosio
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film divisibili da 10 mg
Compresse rivestite con film divisibili da 5 mg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa.
Insufficienza cardiaca congestizia (ICC).
TENKUOREN è indicato come terapia aggiuntiva in pazienti con ICC che non risponda adeguatamente alla digitale e/o ai diuretici (classi NYHA II – IV).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Ipertensione
La dose iniziale di benazepril consigliata per pazienti con ipertensione non trattati con diuretici, è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata sino a 20 mg al dì.
La dose massima giornaliera suggerita per TENKUOREN nei pazienti ipertesi è di 40 mg, in dose singola o in due dosi frazionate.
Se la riduzione della pressione arteriosa ottenuta con il solo TENKUOREN non è sufficiente, si può somministrare contemporaneamente un altro antipertensivo, per esempio un diuretico tiazidico, un calcioantagonista o un betabloccante, iniziando con dosi basse.
In pazienti con una clearance della creatinina ≥ 30 ml/min possono essere somministrate le normali dosi di TENKUOREN. In pazienti con una clearance della creatinina < 30 ml/min si consiglia di iniziare con una dose di 5 mg.
Tale dose può essere aumentata a 10 mg al giorno. Per ottenere una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa si consiglia di aggiungere un diuretico od un altro farmaco antipertensivo.
È consigliabile iniziare con una dose bassa (5 mg) anche nei portatori di insufficienza epatica di grado severo.

Insufficienza cardiaca congestizia (ICC)
TENKUOREN è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose iniziale raccomandata è 2,5 mg/die.
I pazienti dovranno essere strettamente controllati dopo l'assunzione della dose iniziale di TENKUOREN, dato il rischio di una sostanziale riduzione della pressione arteriosa.
La dose di benazepril può essere aumentata a 5 mg una volta al giorno dopo 2-4 settimane di trattamento in pazienti che non abbiano mostrato apprezzabile miglioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca e che non abbiano sviluppato un'ipotensione sintomatica o altri effetti collaterali inaccettabili.
A seconda della risposta clinica del paziente, la dose può essere aumentata fino a 10 ed anche a 20 mg una volta al giorno, in intervalli di tempo adeguati.
In genere il dosaggio unico giornaliero è sufficiente a garantire una efficace azione terapeutica anche se alcuni pazienti possono rispondere meglio ad una somministrazione giornaliera frazionata in due dosi.
Nel corso di sperimentazioni cliniche controllate è stato dimostrato che i pazienti con insufficienza cardiaca più grave (classe NYHA IV) richiedono dosi inferiori di benazepril rispetto a quelli con insufficienza cardiaca lieve o moderata (classi NYHA II e III).
Nei pazienti con ICC che abbiano una clearance della creatinina minore di 30 ml/min, la dose giornaliera può essere aumentata a 10 mg, ma la dose bassa somministrata inizialmente (es.: 2,5 mg una volta al giorno) può essere già ottimale.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità individuale accertata verso uno dei componenti del prodotto.
- Precedenti di edema angioneurotico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di TENKUOREN con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan TENKUOREN non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

<u>Ipersensibilità/angioedema</u>
Con l'impiego di altri ACE-inibitori sono stati riportati casi di angioedema.
Nei pazienti in trattamento con benazepril in cui si siano osservati edema al viso ed alle labbra, la condizione si è risolta sia interrompendo che continuando la terapia. In tali casi comunque la terapia con benazepril deve essere immediatamente sospesa ed il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo finché l'edema non è risolto.
L'angioedema associato con edema laringeo o shock può essere fatale.
Quando fossero coinvolte lingua, glottide o laringe, con possibile ostruzione delle vie aeree si deve subito istituire una idonea terapia (per es. 0,3-0,5 ml di adrenalina in soluzione 1:1000 per via sottocutanea).

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di TENKUOREN. Il trattamento con TENKUOREN non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

<u>Ipotensione</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti con ipertensione non complicata raramente (0,4%) è stata riscontrata una riduzione eccessiva della pessione arteriosa, generalmente asintomatica.
L'ipotensione è una possibile conseguenza del trattamento con ACE-inibitori in pazienti con grave deplezione salina o grave riduzione del volume ematico, quali ad esempio quelli in trattamento con forti dosi di diuretici (esempio pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave), od in dialisi. Il rischio può essere ridotto eliminando i diuretici parecchi giorni prima di iniziare il trattamento con benazepril o impiegando altri mezzi che assicurino la correzione del volume.
Nei pazienti a rischio di ipotensione di grado elevato (per es.: pazienti con insufficienza cardiaca congestizia), la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico. Si può sospendere il controllo in caso di stabilizzazione della pressione.
In caso di ipotensione il paziente deve essere tenuto in posizione supina e, se necessario, sottoposto ad infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione per l'ulteriore trattamento che, in genere, può essere ripreso senza difficoltà dopo ripristino della volemia e della pressione arteriosa.

Tosse
In corso di trattamento con ACE-inibitori può verificarsi la comparsa di tosse secca, non produttiva o il peggioramento di tosse preesistente, che talora richiede la sospensione del trattamento.

Agranulocitosi/Neutropenia
Altri ACE-inibitori hanno causato agranulocitosi e/o depressione midollare, più frequentemente in pazienti con compromissione renale specialmente se accompagnata da collagenopatia.
Come con altri ACE-inibitori, periodici controlli dei leucociti devono essere effettuati nei pazienti affetti da collagenopatia vascolare e malattie renali.

Compromissione della funzione renale
Nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance <30 ml/min) dovrebbero essere impiegate dosi di benazepril inferiori a quelle impiegate in pazienti con funzione renale normale.
Si dovrebbero procedere con particolare cautela nei pazienti con stenosi dell'arteria renale, come avviene in pratica con gli altri ACE-inibitori. Con benazepril si è osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina sierica in alcuni di questi pazienti.
L'alterazione è reversibile con la sospensione del trattamento, della terapia con diuretici o entrambi. Specialmente in questi pazienti, come pure in tutti quelli con funzionalità renale alterata, questa deve essere accuratamente controllata durante le prime settimane di trattamento con benazepril e, successivamente, a intervalli periodici.

Emodialisi
In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state osservate reazioni anafilattoidi in corso di emodialisi con membrane in poliacrilonitrile ad alto flusso (AN69). Si consiglia pertanto di non impiegare queste membrane in tali pazienti.

Chirurgia/Anestesia
Prima di interventi chirurgici occorre informare l'anestesista che il paziente è in trattamento con ACE inibitori. Durante anestesia con agenti che causano ipotensione, gli ACE-inibitori possono bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. L'eventuale ipotensione, ritenuta effetto conseguente a questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia.

Potassio sierico
In corso di trattamento con ACE-inibitori livelli sierici elevati di potassio si sono osservati in rare occasioni. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia possono includere l'insufficienza renale e/o l'insufficienza cardiaca, il diabete mellito e l'uso concomitante di farmaci contro l'ipopotassiemia.

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica o della mitrale/cardiomiopatia ipertrofica
Come per altri vasodilatatori, particolare attenzione va posta in pazienti con ostacolato flusso d'uscita dal ventricolo sinistro.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monito raggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Pazienti anziani
Il benazepril si è dimostrato efficace e ben tollerato sia nei pazienti anziani che in quelli giovani. Tuttavia, come per tutti gli altri farmaci antipertensivi, è consigliata cautela nel trattamento di soggetti anziani e in quelli affetti da insufficienza cardiaca o da arteriosclerosi coronarica o cerebrale. Infatti una brusca riduzione della pressione arteriosa può provocare una inadeguata irrorazione degli organi vitali.

Pediatria
Il benazepril non va impiegato in pediatria poiché finora non vi sono sufficienti esperienze in merito.
Tenere fuori della portata dei bambini.

Gravidanza:
La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamento antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

TENKUOREN contiene lattosio
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
TENKUOREN contiene olio di ricino idrogenato che può causare disturbi gastrici e diarrea.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il benazepril è stato somministrato assieme a betabloccanti, calcio-antagonisti, cimetidina, diuretici, digossina, idralazina, Warfarin, acido acetilsalicilico, acenocumarolo e naprossene senza evidenziare interazioni sfavorevoli di importanza clinica.
Pazienti in trattamento con diuretici o in deplezione idrica possono occasionalmente andare incontro, all'inizio di un trattamento con ACE-inibitori, ad un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa. In tali pazienti, la possibilità di tali effetti ipotensivi può essere minimizzata interrompendo per 2-3 giorni, prima di iniziare un trattamento con benazepril, la terapia con diuretici.
L'effetto antipertensivo di TENKUOREN viene potenziato da farmaci che aumentano l'attività reninica plasmatica o alterano il bilancio sodico (per esempio diuretici). Il benazepril può ridurre la perdita di potassio causata dai diuretici tiazidici.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio
Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con TENKUOREN si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare TENKUOREN in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di TENKUOREN con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

La somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante la prima settimana di trattamento ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Ciclosporina
Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina
Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compreso acido acetilsalicilico usato come agente antinfiammatorio:
Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'utilizzo concomitante di ACE-inibitori e di FANS può condurre a un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico, in particolare in pazienti con una precaria funzione renale preesistente. L'associazione deve essere somministrata con cautela, in particolare negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prestare attenzione al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente nel prosieguo.

l dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina- aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina Il o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema
L'uso concomitante di ACE inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3 e 4).
L'uso concomintante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.
Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).
Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento
Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di TENKUOREN in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica.
Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, TENKUOREN può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Con benazepril sono stati raramente segnalati effetti a carico del sistema nervoso centrale.
Come per i trattamenti con altri antipertensivi è comunque opportuno avvisare il paziente di tener conto di tali possibili effetti in caso di guida o di utilizzo di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali riscontrati sono stati generalmente lievi e transitori.
Somministrando dosi comprese tra 2 e 80 mg/die la frequenza di effetti collaterali non è risultata in relazione all'entità della dose né al sesso, all'età, alla razza, o allo schema terapeutico. Nei pazienti ipertesi non sono state studiate dosi giornaliere superiori a 80 mg. In studi clinici controllati in doppio cieco sono stati trattati con benazepril 2004 pazienti ipertesi. La percentuale di pazienti con effetti collaterali era simile sia nel gruppo in trattamento attivo sia nel gruppo placebo.
Gli effetti collaterali più frequentemente osservati, indipendentemente dalla relazione di causalità con il farmaco sono:
- incidenza > 2% e superiore al placebo: disturbi delle vie respiratorie superiori, comparsa di tosse o peggioramento della tosse preesistente;
- incidenza > 2%, confrontabile con placebo: cefalea, senso di fatica, capogiri, dolori muscolo-scheletrici, rinite, nausea;
- incidenza 1-2%: prurito, rash, arrossamenti, vertigini, sonnolenza, insonnia, nervosismo, palpitazioni, dolore toracico, edema periferico, dispepsia, sinusite, sintomi influenzali, disturbi delle vie urinarie, astenia, diarrea, dolore addominale, mal di schiena, faringite;
- incidenza < 1%: eccessiva riduzione della pressione arteriosa, edema labiale o facciale, gastrite, flatulenza, vomito, costipazione, ansietà, depressione, disturbi della sensibilità, incoordinazione, dispnea, edema generalizzato, diminuzione della libido, impotenza, sudorazione, artrite, tinnito, turbe cardiovascolari, reazioni cutanee.
<u>Esami di laboratorio</u>
Come con altri ACE inibitori occasionalmente (< 0,1%) è stato riscontrato, in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale trattati con benazepril da solo, un lieve aumento dell'azotemia (BUN) e della creatinina sierica, completamente reversibile dopo sospensione della terapia. Tali lievi aumenti si sono manifestati più

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

frequentemente nei pazienti che ricevevano contemporaneamente diuretici o in pazienti con stenosi dell'arteria renale.
ICC
Nel corso di studi clinici controllati il trattamento è stato sospeso per cause indipendenti dal farmaco nel 4% dei pazienti in trattamento con benazepril e nel 3% di quelli in trattamento con placebo.
Sono stati trattati con benazepril 180 pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in studi clinici controllati con posologie di 2-20 mg/die. L'incidenza di effetti collaterali era simile nei pazienti trattati con benazepril o con placebo. Solo i capogiri si sono verificati con frequenza significativamente maggiore nei pazienti trattati con benazepril.
Anche crampi muscolari, dolore addominale, senso di fatica, malessere, capogiri posturali si verificavano più frequentemente con benazepril che con il placebo.
D'altra parte, disturbi delle vie respiratorie superiori si sono verificati in percentuali maggiori nei pazienti trattati con placebo.
Non si sono riscontrate importanti variazioni cliniche dei valori medi dei tests di laboratorio.

SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo
http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9. Sovradosaggio

Segni e sintomi
Benchè vi sia esperienza limitata del sovradosaggio con benazepril, il principale segno atteso è l' ipotensione marcata, la quale può essere associata a disturbi elettrolitici e insufficienza renale.
Trattamento
Induzione di vomito in caso di assunzione recente. Sebbene il metabolita attivo benazeprilato sia dializzabile solo limitatamente, in pazienti con sovradosaggio e con funzionalità renale gravemente compromessa può essere utile impiegare un rene artificiale per facilitare la normale eliminazione; evitare in tal caso l'uso di membrane in poliacrilonitrile ad alto flusso (AN 69).
In caso di ipotensione marcata, somministrare una normale soluzione salina per via endovenosa.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori non associati, codice ATC: C09AA07.
Il benazepril è un profarmaco che, per idrolisi, si trasforma nella sostanza attiva, il benazeprilato, che inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), riducendo quindi la trasformazione dell'angiotensina I in angiotensina II. Esso riduce perciò tutti gli effetti mediati dall'angiotensina II e cioè la vasocostrizione, la produzione di aldosterone (che promuove il riassorbimento del sodio e dell'acqua a livello dei tubuli renali) e aumenta la gittata cardiaca.
Il benazepril inibisce l'aumento della frequenza cardiaca indotta dal simpatico, in risposta alla vasodilatazione.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Triai) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renaie e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.
Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Ipertensione
Come altri ACE-inibitori, il benazepril inibisce anche la degradazione del vasodilatatore bradichinina ad opera della chininasi; questa inibizione può avere importanza nell'effetto ipotensivo. La somministrazione del benazepril a pazienti con ipertensione arteriosa di varia entità dà luogo ad una riduzione di pressione sia in posizione seduta, che in clinostatismo o in ortostatismo, con modificazioni ortostatiche generalmente scarse o nulle.
Nella maggioranza dei pazienti, dopo somministrazione di una dose singola orale, l'inizio dell'azione antipertensiva avviene dopo 1 ora ca. e la massima riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta entro 2-4 ore. L'effetto antipertensivo persiste per almeno 24 ore. Per somministrazione ripetuta, con qualsiasi dose, la riduzione massima della pressione arteriosa si ottiene generalmente dopo 1 settimana e persiste nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antipertensivo del benazepril è indipendente da età, razza e valori dell'attività reninica plasmatica basale, né varia in caso di eventuali diete iper o iposodiche.
La sospensione improvvisa del benazepril non è seguita da un rapido aumento della pressione arteriosa. In uno studio condotto su volontari sani, singole dosi di benazepril hanno determinato un aumento del flusso ematico renale senza effetti sulla filtrazione glomerulare.
L'azione ipotensiva di TENKUOREN è sinergica con quella dei diuretici tiazidici.
L'impiego contemporaneo di benazepril e di altri farmaci antipertensivi, compresi i betabloccanti ed i calcioantagonisti, risulta in genere in una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.

Insufficienza cardiaca congestizia (ICC).
La somministrazione di benazepril in pazienti con ICC già trattati con digitale e diuretici, ha determinato un aumento della gittata cardiaca e della resistenza allo sforzo così come una diminuzione della pressione di incuneamento polmonare, delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa. La frequenza cardiaca è risultata leggermente ridotta. In tali pazienti è stato osservato inoltre un miglioramento della resistenza alla fatica, dei rantoli polmonari, dell'edema e della classe NYHA.
Le sperimentazioni cliniche effettuate hanno confermato che il miglioramento del quadro emodinamico persiste per 24 ore in caso di unica somministrazione giornaliera.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il benazepril è rapidamente assorbito; il picco di concentrazione plasmatica del farmaco immodificato viene raggiunto dopo 0,5 ore.
Il quantitativo assorbito, determinato per mezzo dell'escrezione urinaria del farmaco e dei metaboliti, è equivalente almeno al 37% della dose somministrata.
Vi è una rapida biotrasformazione nel metabolita farmacologicamente attivo benazeprilato, che raggiunge la massima concentrazione dopo 1,5 ore. Questa conversione pare si verifichi principalmente a livello epatico attraverso un'idrolisi enzimatica. La biodisponibilità assoluta del benazeprilato, ottenibile somministrando compresse di benazepril, confrontata con quella del metabolita stesso, somministrato per soluzione intravenosa, è all'incirca del 27%.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'ingestione di cibo prima dell'assunzione del farmaco, ritarda l'assorbimento del benazepril, ma comunque la quantità assorbita e la conversione a metabolita non vengono influenzati.
Il benazepril può quindi essere assunto contemporaneamente o meno al cibo.
La cinetica plasmatica del benazepril è caratterizzata da una rapida eliminazione (completa dopo 4 ore). Il benazeprilato presenta una eliminazione bifasica. La sua fase terminale di eliminazione, superiore alle 24 ore, probabilmente riflette lo stretto legame del preparato all'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
La cinetica non si modifica durante somministrazione ripetuta di dosi di 5-20 mg di benazepril una volta al dì, né si sono osservati fenomeni di accumulo del benazepril. La percentuale di accumulo del benazeprilato è minima: in base all'AUC, è circa il 20% più alta che nell'intervallo successivo alla prima dose.
L'emivita effettiva per l'accumulo del benazeprilato è di 10-11 ore. Lo steady-state viene raggiunto dopo 2-3 giorni.
La clearance metabolica è la principale via d'eliminazione del benazepril. Il benazeprilato è eliminato attraverso i reni e la bile; l'eliminazione renale è comunque predominante in soggetti con funzione renale normale. La clearance metabolica del benazeprilato disponibile sistematicamente è di secondaria importanza.
Dopo somministrazione orale di benazepril solo tracce di farmaco immodificato (< 1%) vengono escrete con le urine mentre il 20% ca. della dose viene escreta come benazeprilato. Altri due metaboliti sono coniugati acilglicuronici del benazepril e del benazeprilato.
A dosi comprese tra 5 e 20 mg l'AUC e il picco di concentrazione plasmatica del benazepril e del benazeprilato sono pressoché proporzionali alla dose.
Le variazioni della cinetica rispetto alla proporzionalità alla dose, sono piccole ma statisticamente significative se confrontate con un più ampio range della dose (2-80 mg). Ciò può essere imputabile alla saturazione del legame del benazeprilato con l'enzima di conversione dell'angiotensina. Il benazepril ed il benazeprilato sono legati alle proteine sieriche umane, principalmente all'albumina, fino al 95%.
Nei pazienti con ipertensione arteriosa, lo steady-state determinato attraverso le concentrazioni plasmatiche di benazeprilato mostra una correlazione con l'entità della dose giornaliera.
Non si verifica una differenza sostanziale nella cinetica del benazepril e del benazeprilato negli anziani, nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale (clearance della creatinina comprese tra 30 e 80 ml/min) e nei pazienti con sindrome nefrosica.
In pazienti con disfunzioni epatiche dovute a cirrosi, la cinetica e la biodisponibilità del benazeprilato non vengono influenzate per cui non risulta necessario un aggiustamento della dose.
La cinetica del benazeprilato è sostanzialmente influenzata in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) con eliminazione più lenta ed accumulo maggiore, che rendono necessaria una riduzione della dose.
Benazepril e benazeprilato sono eliminati dal plasma anche in pazienti con insufficienza renale terminale, con cinetica simile a quella osservata in pazienti con grave insufficienza renale. La clearance non renale (cioè quella metabolica o biliare) compensa quindi l'insufficiente clearance renale.
Una regolare emodialisi iniziata almeno 2 ore dopo l'assunzione di benazepril non altera significativamente le concentrazioni plasmatiche di benazepril e benazeprilato, per cui non sono necessarie dosi supplementari dopo la dialisi. Solo una piccola quantità di benazeprilato viene rimossa dall'organismo con la dialisi.
Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (ICC) le concentrazioni di steady-state di benazeprilato tendono ad essere più alte di quelle riscontrate in volontari sani o nei pazienti ipertesi, suggerendo un possibile rallentamento della eliminazione plasmatica.
Ne deriva che il dosaggio iniziale raccomandato per i pazienti con ICC, risulta più basso di quello per i pazienti ipertesi.
La disponibilità del benazepril non è influenzata dai seguenti farmaci somministrati contemporaneamente: idroclorotiazide, furosemide, clortalidone, digossina, propranololo, atenololo, nifedipina, naprossene, acido acetilsalicilico, cimetidina. D'altro canto la somministrazione di benazepril non modifica sostanzialmente la disponibilità di questi farmaci (la cinetica della cimetidina non è stata studiata).
Allattamento
In nove donne a cui veniva somministrata una dose di 20 mg di benazepril una volta al giorno per 3 giorni (periodo postpartum non specificato) erano riscontrati valori di picco nel latte di 0,9 µg/L di benazepril dopo 1 ora dalla dose e 2 µg/L del suo metabolica attivo benazeprilat dopo 1,5 ore dalla dose. E' stimato che il neonato allattato al seno riceverebbe una dose giornaliera inferiore a 0,14% della dose materna di benazepril aggiustata per il peso.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studi di tossicità cronica in topo, ratto, cane e babbuino hanno dimostrato che il benazepril è ben tollerato; solo a dosi > 10 mg/kg si è verificato ipertrofia e/o iperplasia delle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare, ampiamente reversibili.
Negli studi condotti con benazepril non sono stati evidenziati effetti mutageni, carcinogeni o teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Silice precipitata; cellulosa microcristallina; olio di ricino idrogenato; lattosio; amido di mais pregelatinizzato; polivinilpirrolidone; metilidrossipropilcellulosa; ferro ossido giallo; polietilenglicole 8000; talco; titanio biossido.

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale. Conservare a temperatura non superiore ai 30° C.

6.5. Natura del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC, saldato su supporto d'alluminio
Astuccio da 14 compresse rivestite con film di 10 mg
Astuccio da 28 compresse rivestite con film di 10 mg
Astuccio da 28 compresse rivestite con film di 5 mg

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma SpA
Via Felice Casati, 20 – 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

compresse rivestite con film da 10 mg - A.I.C. n. 027662028 (14 compresse bisecabili)
compresse rivestite con film da 10 mg - A.I.C. n. 027662055 (28 compresse bisecabili)
compresse rivestite con film da 5 mg – A.I.C. n. 027662042 (28 compresse bisecabili)

9. DATA DI PRIMA A.I.C./RINNOVO A.I.C.

1 giugno 2010

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE EL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).