

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TENSADIUR “5 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film” 14 compresse
TENSADIUR “10mg + 12,5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse
TENSADIUR “10mg + 12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse
TENSADIUR “20 mg + 25 mg compresse rivestite con film” 14 compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TENSADIUR “5 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film” 14 compresse

Ogni compressa laccata bisecabile contiene: benazepril cloridrato 5 mg; idroclorotiazide 6,25 mg

TENSADIUR “10mg + 12,5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse

TENSADIUR “10mg + 12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse

Ogni compressa laccata bisecabile contiene: benazepril cloridrato 10 mg; idroclorotiazide 12,5 mg

TENSADIUR “20 mg + 25 mg compresse rivestite con film” 14 compresse

Ogni compressa laccata bisecabile contiene: benazepril cloridrato 20 mg; idroclorotiazide 25 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse laccate bisecabili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Terapia di prima scelta

La dose iniziale di TENSADIUR consigliata per pazienti con ipertensione lieve o moderata è di 5 mg + 6,25 mg una volta al giorno. Se la pressione arteriosa non è controllata con questo dosaggio, si può aumentare la dose fino a 20 mg + 25 mg una volta al giorno, ad intervalli di 3/4 settimane. In pazienti con ipertensione grave o difficile da controllare va valutata l'opportunità di somministrare 20 mg + 25 mg di TENSADIUR 2 volte al giorno. Se la riduzione della pressione arteriosa è comunque inadeguata, si può somministrare un ulteriore farmaco antipertensivo, ma non è opportuno associare un altro diuretico.

Terapia di seconda scelta

I pazienti che non rispondono adeguatamente alla monoterapia con ACE inibitori o con idroclorotiazide o un altro diuretico tiazidico, possono ottenere una significativa riduzione pressoria con TENSADIUR.

A pazienti in terapia con 10 (o 20) mg di benazepril una volta al giorno possono essere somministrati 10 mg +12,5 mg (o 20 mg + 25 mg) di TENSADIUR una volta al giorno.

I pazienti in terapia con 25 o 50 mg di idroclorotiazide, una volta al giorno, dovrebbero iniziare la terapia con 10 mg + 12,5 mg di TENSADIUR, aggiustando successivamente il dosaggio in caso di necessità. In tali

pazienti la terapia col diuretico dovrebbe essere sospesa almeno 3 giorni prima dell'inizio del trattamento con TENSADIUR.

I pazienti in cui la pressione arteriosa sia adeguatamente controllata con la somministrazione di 25 mg di idroclorotiazide al giorno, ma che manifestino una significativa perdita di potassio, possono ottenere un controllo pressorio simile, ma senza interferenze sul bilancio elettrolitico, assumendo 5 mg + 6,25 mg di TENSADIUR. Ciò nonostante è bene tenere sotto controllo i livelli di potassio (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

Terapia di sostituzione

TENSADIUR può sostituire una terapia attuata mediante combinazione libera di benazepril e idroclorotiazide. Nel caso che con la combinazione libera si sia già ottenuta una adeguata diminuzione pressoria, al paziente potrà essere somministrata una dose di TENSADIUR contenente la stessa quantità di benazepril assunta in precedenza.

Insufficienza renale e pazienti anziani

Nel corso degli studi clinici non sono state osservate differenze di efficacia o sicurezza tra pazienti anziani o giovani trattati con TENSADIUR. A pazienti con una clearance della creatinina > 30 ml/min. (creatinina sierica $<$ di 3 mg/dl o 265 mol/l circa) possono essere somministrate le usuali dosi di TENSADIUR, aggiustando il dosaggio a seconda della risposta clinica. Nei pazienti anziani e/o in quelli con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina = 30-60 ml/min.) il dosaggio deve essere determinato attentamente (vedere paragrafo 5.2 “Proprietà farmacocinetiche”).

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min), quando sia necessaria una terapia con diuretici, è preferibile l'impiego di un diuretico dell'ansa, piuttosto che tiazidico, in associazione con benazepril. In pazienti con grave insufficienza renale non è quindi raccomandato l'uso di TENSADIUR (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

Popolazione pediatrica

Non sono state determinate la tollerabilità e l'efficacia di TENSADIUR nei bambini.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al benazepril, all'idroclorotiazide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di TENSADIUR. Ipersensibilità nota a ogni altro ACE inibitore o ad altri derivati della sulfonamide.
- Precedenti di edema angioneurotico associato a terapia con ACE inibitori.
- Anuria, grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) ed insufficienza epatica.
- Ipotassiemia refrattaria, iposodiemia, iperuricemia sintomatica. Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di TENSADIUR 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 m²) vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan TENSADIUR 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 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Avvertenze

Reazioni anafilattoidi e simili

I pazienti in terapia con ACE inibitori, compreso il benazepril, possono manifestare una varietà di reazioni indesiderate, alcune delle quali gravi, probabilmente dovute all'influenza esercitata dagli ACE inibitori sul metabolismo di eicosanoidi e polipeptidi, compresa la bradichinina endogena.

Ipersensibilità/angioedema

Con l'impiego di ACE inibitori, compreso il benazepril, sono stati riportati casi di angioedema al volto, labbra, lingua, glottide e laringe. In tali casi, il trattamento con TENSADIUR deve essere immediatamente sospeso, deve essere istituita un'adeguata terapia ed il paziente va tenuto in osservazione fino a completa e certa risoluzione dei sintomi. Nei casi in cui l'edema sia limitato al viso e alle labbra, la condizione si risolve generalmente senza una particolare terapia o con l'impiego di antistaminici. L'angioedema associato ad edema laringeo può essere fatale. Quando siano coinvolte lingua, glottide, o laringe, si deve subito istituire un'idonea terapia (per es. 0,3-0,5 ml di adrenalina in soluzione 1:1000 per via sottocutanea) e/o attuare misure atte ad assicurare la pervietà delle vie aeree.

Si è osservato che l'incidenza di angioedema in corso di terapia con ACE inibitori è superiore nei pazienti neri di origine africana rispetto a quelli di altre razze.

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 TENSADIUR. Il trattamento con TENSADIUR 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.

Reazioni anafilattoidi in corso di desensibilizzazione

Due pazienti in trattamento con ACE inibitori, sottoposti a terapia di desensibilizzazione con veleno di imenotteri (da pungiglione di vespe/api), hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente gli ACE inibitori.

Reazioni anafilattoidi collegate all'uso di membrane

In pazienti trattati con ACE inibitori e dializzati con membrane ad alto flusso, sono state osservate reazioni anafilattoidi. Tali reazioni sono state riportate anche in pazienti sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità mediante assorbimento con destrano solfato.

Ipotensione sintomatica

Come con altri ACE inibitori, in rari casi è stata osservata ipotensione sintomatica, tipicamente in pazienti con deplezione salina o di volume, risultato di un trattamento prolungato con diuretici, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito. Il volume e/o la deplezione salina devono essere corretti prima di iniziare la terapia con TENSADIUR.

TENSADIUR deve essere usato con cautela nei pazienti che assumano contemporaneamente altri antipertensivi. La componente tiazidica di TENSADIUR può potenziare l'effetto degli altri farmaci antipertensivi. In caso di ipotensione è opportuno porre il paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare per infusione endovenosa una normale soluzione salina. Il trattamento con TENSADIUR può essere continuato quando la pressione arteriosa ed il volume siano ritornati a valori normali.

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave la terapia con ACE inibitori può causare eccessiva ipotensione che può accompagnarsi ad oliguria e/o progressivo aumento dell'azotemia e, raramente, insufficienza renale acuta. In questi pazienti la terapia con TENSADIUR deve essere iniziata sotto stretta sorveglianza medica e i pazienti devono essere attentamente seguiti nelle prime 2 settimane di trattamento e quando venga aumentata la dose di farmaco.

Compromissione della funzionalità renale

TENSADIUR deve essere usato con cautela in pazienti con malattie renali. In tali pazienti i tiazidici possono accelerare l'aumento dell'azotemia e gli effetti di dosi ripetute possono essere cumulativi. In pazienti predisposti possono verificarsi variazioni della funzionalità renale quando il sistema renina-angiotensina venga inibito dal benazepril. In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave, in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina, la terapia con ACE inibitori (compreso il

benazepril) può essere associata ad oliguria, e/o progressivo aumento dell'azotemia e, raramente, a insufficienza renale acuta. In un piccolo studio condotto su pazienti ipertesi con stenosi dell'arteria renale unilaterale o bilaterale, il trattamento con benazepril era associato ad un aumento dell'azotemia e della creatinina sierica. Tali aumenti erano reversibili con la sospensione del trattamento con benazepril o diuretico o entrambi. In tali pazienti, trattati con TENSADIUR, la funzionalità renale deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento.

In alcuni pazienti ipertesi, senza apparenti preesistenti disturbi vascolari renali, si sono osservati valori elevati di azotemia e creatinemia (generalmente lievi e transitori), in caso di trattamento con benazepril, particolarmente se associato ad un diuretico. In questi casi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di TENSADIUR. Nei pazienti ipertesi è quindi sempre opportuno valutare la funzionalità renale (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Agranulocitosi/Neutropenia

Un altro ACE inibitore (il captopril) ha determinato agranulocitosi e depressione midollare; tali manifestazioni sono più frequenti in pazienti con insufficienza renale, particolarmente se associata a collagenopatia vascolare come il lupus eritematoso sistemico o la sclerodermia. I dati attualmente disponibili, ottenuti dalle sperimentazioni cliniche con benazepril, non sono sufficienti per dimostrare che esso provochi agranulocitosi in percentuali simili. È opportuno quindi monitorare il conteggio dei globuli bianchi nei pazienti con collagenopatia vascolare, particolarmente se associata ad insufficienza renale.

Epatite ed insufficienza epatica

In pazienti in terapia con ACE inibitori sono stati raramente segnalati casi di epatite prevalentemente di tipo colostatico e casi isolati di insufficienza epatica acuta, a volte fatale, il cui meccanismo non è stato chiarito. Pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppino ittero o un marcato aumento degli enzimi epatici, devono interrompere la terapia ed essere tenuti sotto sorveglianza medica.

Compromissione della funzionalità epatica

TENSADIUR deve essere usato con cautela nei pazienti con ridotta funzionalità epatica o malattie epatiche in progressione, in quanto piccole alterazioni del bilancio idroelettrolitico possono precipitare in coma epatico (vedere paragrafo 4.4, sezione "Insufficienza epatica").

Lupus eritematoso sistemico

È stato segnalato che i diuretici tiazidici possono esacerbare o attivare un lupus eritematoso sistemico.

Disturbi oculari

In corso di trattamento con idroclorotiazide, entro alcune ore o settimane dall'inizio dell'assunzione della terapia, possono verificarsi glaucoma secondario ad angolo chiuso e miopia transitoria acuta che possono portare ad una perdita permanente della visione, specialmente in pazienti con diminuzioni acute dell'acuità visiva o con dolore oculare.

Duplica 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 duplica 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 duplica blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio 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.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e

carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Precauzioni

Parametri clinici di laboratorio

Potassio sierico

In corso di trattamento con ACE inibitori, compreso il benazepril, in rari casi si sono osservati livelli sierici elevati di potassio.

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 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).

Il trattamento con diuretici tiazidici è stato associato con ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica. Questi disturbi hanno a volte provocato uno o più dei seguenti sintomi: secchezza della bocca, sete, debolezza, sonnolenza, irritabilità, dolori muscolari o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e nausea. L'ipopotassiemia può anche sensibilizzare o esagerare la risposta cardiaca agli effetti tossici della digitale. Il rischio di ipopotassiemia è maggiore in pazienti affetti da cirrosi epatica, in quelli con diuresi rapida o nei quali l'assunzione orale di elettroliti è inadeguata e in quelli contemporaneamente trattati con corticosteroidi o ACTH. Periodiche determinazioni degli elettroliti sierici devono essere effettuate all'inizio e successivamente a regolari intervalli per evidenziare eventuali squilibri elettrolitici.

L'escrezione del calcio è diminuita dai tiazidici. In alcuni pazienti sottoposti a terapia prolungata con tiazidici, sono state riportate variazioni patologiche delle paratiroidi con ipercalcemia e ipofosfatemia. Se si verifica ipercalcemia sono necessari ulteriori accertamenti diagnostici. Non sono state osservate le complicazioni frequenti dell'iperparatiroidismo, quali litiasi renale, riassorbimento osseo e ulcere peptiche. I tiazidici aumentano l'escrezione urinaria del magnesio e possono perciò provocare ipomagnesiemia.

Disturbi metabolici

I diuretici tiazidici come idroclorotiazide possono ridurre la tolleranza al glucosio nei pazienti diabetici. Possono essere richiesti aggiustamenti del dosaggio di insulina o di agenti ipoglicemizzanti orali. Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con diuretici tiazidici.

È richiesto un attento monitoraggio dei pazienti affetti da diabete mellito: evitare grandi fluttuazioni dei livelli di glucosio nel sangue. I sintomi della glicemia potrebbero essere mascherati.

I diuretici tiazidici, ad alte dosi, possono aumentare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi e acido urico.

Tosse

Con l'uso di ACE inibitori è stata segnalata tosse non produttiva e persistente, dovuta presumibilmente all'inibizione della degradazione della bradichinina endogena. Questa tosse si risolve sempre con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere considerata in caso di diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/Anestesia

Prima di un intervento chirurgico occorre informare l'anestesista che il paziente è in trattamento con un ACE inibitore. In caso di anestesia con sostanze che inducono ipotensione arteriosa, gli ACE inibitori possono bloccare la formazione di angiotensina II, secondaria al rilascio compensatorio di renina. L'eventuale ipotensione dovuta al meccanismo suddetto deve essere corretta con espansione del volume circolante.

Stenosi aortica o mitralica

Come con tutti gli altri vasodilatatori, in pazienti con stenosi aortica o mitralica è necessaria particolare cautela

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 trattamenti 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).

TENSADIUR contiene lattosio

Questo medicinale 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.

TENSADIUR contiene olio di ricino che può causare disturbi gastrici e diarrea.

4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazioni

Diuretici risparmiatori di 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 TENSADIUR 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 TENSADIUR 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 TENSADIUR 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.

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 che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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 (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti in terapia con ACE inibitori (incluso benazepril) e litio sono stati riportati aumento dei livelli sierici di litio e sintomi di tossicità da litio. Poiché la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici è presumibile che il rischio di tossicità da litio aumenti ulteriormente quando un diuretico tiazidico venga somministrato contemporaneamente ad un ACE inibitore, come si verifica nella terapia con TENSADIUR. E' opportuno quindi usare cautela nella somministrazione contemporanea dei due farmaci ed è necessaria una frequente verifica dei livelli sierici di litio.

In rari casi l'assunzione concomitante di un ACE inibitore (incluso benazepril) ed insulina o antidiabetici orali può causare ipoglicemia. Tali pazienti comunque vanno informati riguardo a possibili reazioni ipoglicemiche e dovrebbero effettuare controlli.

I tiazidici (incluso l'idroclorotiazide) potenziano l'effetto dei derivati del curaro e degli ipotensivi (per esempio guanetidina, metildopa, betabloccanti, vasodilatatori, calcio antagonisti, ACE inibitori).

L'effetto ipopotassiemico dei diuretici (incluso l'idroclorotiazide) può essere aumentato da corticosteroidi, ACTH, amfotericina e carbenoxolone (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e il paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

L'ipopotassiemia o l'ipomagnesiemia, che possono verificarsi come effetti collaterali dei tiazidici, favoriscono l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e il paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

I tiazidici (incluso l'idroclorotiazide) possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario riadattare il dosaggio dell'insulina e degli antidiabetici orali.

La somministrazione contemporanea di farmaci antinfiammatori non steroidei può diminuire l'effetto diuretico, natriuretico ed antipertensivo dei tiazidici. In alcuni pazienti l'effetto antipertensivo degli ACE inibitori può essere ridotto in caso di somministrazione contemporanea con indometacina. In uno studio clinico controllato l'indometacina non ha influenzato l'effetto antipertensivo del benazepril.

In presenza di resine a scambio anionico, l'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto. Dosi singole di colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e riducono il suo assorbimento dal tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43% rispettivamente.

La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo e può ridurre l'escrezione renale di farmaci citotossici (per es. ciclofosfamide, metotrexate) e può potenziarne gli effetti mielosoppressori.

La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici (compreso benazepril) può aumentare il rischio di effetti collaterali provocati dall'amantadina e può aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata da agenti anticolinergici (per es. atropina, biperidene), probabilmente a causa della ridotta motilità gastrointestinale e velocità di svuotamento dello stomaco.

La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici e di vitamina D o di sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico.

La somministrazione contemporanea con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.

In letteratura sono stati segnalati casi di anemia emolitica in corso di terapia associata con idroclorotiazide e metildopa.

L'assunzione concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide può causare iponatremia. Tali pazienti comunque vanno informati riguardo a possibili reazioni iponatremiche e dovrebbero effettuare controlli

Co-somministrazione con FANS: quando ACE inibitori (compreso TENSADIUR) sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori (compreso TENSADIUR) e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

I 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 II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemie 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)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE inibitori

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).

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).

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Allattamento

Benazepril

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 TENSADIUR 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, TENSADIUR può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di TENSADIUR durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se TENSADIUR viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

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

Come con altri farmaci antipertensivi, è consigliabile essere prudenti durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono classificati per sistemi e organi, in ordine di frequenza (numero di pazienti per i quali è atteso il verificarsi della reazione), utilizzando le seguenti categorie:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Con TENSADIUR si verificano gli stessi effetti collaterali riscontrati con l'uso di benazepril o idroclorotiazide. Tali effetti, generalmente lievi e transitori, sono i seguenti.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: angioedema, edema delle labbra e/o del viso (vedere paragrafo 4.4 "Reazioni anafilattoidi e simili")

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: ipopotassiemia

Molto raro: iposodiemia

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri, affaticamento

Raro: sonnolenza, insonnia, nervosismo, vertigini, ansia, parestesie

Molto raro: tinnito

Patologie cardiache

Comune: sintomi ortostatici

Raro: ipotensione sintomatica

Patologie vascolari

Comune: palpitazioni

Raro: dolore toracico

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, sintomi a carico del tratto respiratorio

Patologie gastrointestinali

Comune: disturbi gastrointestinali aspecifici
Raro: diarrea, stipsi, nausea, vomito, dolore addominale
Molto raro: disgeusia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, rossore, prurito, fotosensibilità

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: artralgia, artrite, mialgia, dolori muscolo-scheletrici

Patologie renali e urinarie

Comune: urinazione frequente

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento

Esami diagnostici

Raro: aumento dell'uricemia, dell'azotemia e della creatinina sierica (reversibili con la sospensione della terapia). Queste variazioni possono verificarsi con maggiore probabilità in pazienti con stenosi dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze")

In pazienti in terapia con 20 mg + 25 mg di TENSADIUR o con dosi superiori sono stati osservati lievi aumenti dell'azotemia (BUN) e della creatinina sierica, reversibili con la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). In alcuni studi clinici è stata notata una leggera riduzione del potassio sierico medio e solo nello 0,2% dei pazienti trattati con TENSADIUR si è verificata ipopotassiemia (più di 0,5 mmol/l sotto i valori normali). In pazienti in terapia con TENSADIUR sono stati anche segnalati iposodiemia, elevata uricemia e diminuzione di emoglobina.

Benazepril

Maggiori dati di farmacovigilanza sono disponibili sull'uso di benazepril in monoterapia e/o di altri ACE inibitori; sono stati pertanto riportati anche i seguenti effetti indesiderati.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze – Agranulocitosi/Neutropenia"), anemia emolitica

Non nota: agranulocitosi, neutropenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni anafilattoidi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: iperkaliemia

Patologie cardiache

Raro: angina pectoris, aritmie

Molto raro: infarto miocardico

Patologie gastrointestinali

Molto raro: pancreatite

Non nota: angioedema del piccolo intestino

Patologie epatobiliari

Raro: epatite (prevalentemente colostatica), ittero colostatico (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze")

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: pemfigo

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson

Patologie renali e urinarie

Molto raro: peggioramento della funzionalità renale

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata largamente impiegata per parecchi anni, a volte a dosi superiori a quelle contenute in TENSADIUR. In pazienti trattati con diuretici tiazidici in monoterapia, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: trombocitopenia, a volte con porpora

Molto raro: leucopenia, agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica

Non nota: anemia aplastica

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: perdita dell'appetito

Non nota: iperglicemia, glicosuria, peggioramento dello stato metabolico nei pazienti diabetici (Vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")

Idroclorotiazide può causare disturbi metabolici specialmente ad alte dosi. Può provocare iperglicemia e glicosuria nei diabetici e in altri pazienti sensibili.

Disturbi psichiatrici

Raro: disturbi del sonno, depressione

Patologie del sistema nervoso

Raro: cefalea, capogiri o sensazione di testa vuota, parestesie

Disturbi oculari

Raro: disturbi visivi, specialmente nelle prime settimane di terapia

Non nota: miopia acuta, glaucoma secondario ad angolo chiuso

Patologie cardiache

Raro: aritmie cardiache

Patologie vascolari

Comune: ipotensione posturale, che può essere peggiorata dall'assunzione contemporanea di alcol, anestetici o sedativi

Molto raro: angioite necrotizzante

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: ambascia respiratoria, comprese polmonite ed edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune: lieve nausea e vomito

Raro: disturbi addominali, disturbi gastrointestinali, stipsi, diarrea

Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Raro: colostasi intraepatica o ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: orticaria e altre forme di rash

Raro: fotosensibilizzazione

Molto raro: necrolisi epidermica tossica, reazioni cutanee lupus eritematoso-simili, riattivazione di un lupus eritematoso cutaneo

Non nota: eritema multiforme

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: impotenza

Patologie renali e urinarie

Non comune: insufficienza renale acuta

Non nota: insufficienza renale e peggioramento della funzionalità renale

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: spasmo muscolare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: ipertensione, astenia

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non nota: cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

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.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Non sono disponibili particolari informazioni sul trattamento del sovradosaggio con TENSADIUR.

In caso di avvelenamento dovuto a sovradosaggio di idroclorotiazide possono verificarsi i seguenti segni e sintomi: capogiri, nausea, sonnolenza, ipovolemia, ipotensione, disturbi del bilancio elettrolitico associati ad aritmie cardiache e spasmi muscolari. Non sono noti casi di sovradosaggio con benazepril. La principale manifestazione di sovradosaggio dovrebbe essere una spiccata ipotensione.

Trattamento

Non esistono antidoti specifici per l'idroclorotiazide od il benazepril, per cui il trattamento dovrebbe essere sintomatico e di sostegno. In caso di ingestione recente, indurre il vomito o effettuare una lavanda gastrica. Per ridurre l'assorbimento si può somministrare carbone attivo. Sarebbe opportuno tenere le gambe del paziente sollevate e rimpiazzare i fluidi e gli elettroliti perduti, nonché controllare la funzionalità renale fino al ritorno delle condizioni alla normalità.

Sebbene il metabolita attivo benazeprilato sia solo lievemente dializzabile, per aiutare la normale eliminazione in caso di sovradosaggio in pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa, si potrebbe considerare la possibilità di una dialisi (Vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). In caso di grave ipotensione, istituire un'ideale terapia.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e diuretico, codice ATC: C09BA07.

TENSADIUR associa un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il benazepril, e un diuretico, l'idroclorotiazide, i cui effetti ipotensivi sono sinergici.

Il benazepril è un precursore che, dopo idrolisi a sostanza attiva benazeprilato, inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), e quindi blocca la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II. Ciò riduce tutti gli effetti mediati dall'angiotensina II - cioè la vasocostrizione e la produzione di aldosterone, che promuove il riassorbimento del sodio e dell'acqua a livello dei tubuli renali - e aumenta la gettata cardiaca. Il benazepril attenua l'aumento della frequenza cardiaca indotto come riflesso simpatico, in risposta alla vasodilatazione. Come altri ACE-inibitori, il benazepril inibisce anche la degradazione del vasodilatatore bradichinina ad opera della chininasi; questa inibizione può contribuire all'effetto ipotensivo.

Il benazepril riduce la pressione arteriosa di ogni grado, sia in posizione supina che in posizione seduta o ortostatica. Nella maggioranza dei pazienti, l'inizio dell'azione antipertensiva si ha dopo circa 1 ora dalla somministrazione di una singola dose orale, e la massima riduzione della pressione arteriosa si ottiene dopo 2-4 ore.

L'effetto antipertensivo persiste almeno per 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, per ogni dose la massima riduzione pressoria viene generalmente raggiunta dopo 1 settimana e continua durante una terapia a lungo termine. L'effetto antipertensivo è indipendente dalla razza, dall'età o dall'attività di base della renina plasmatica. L'effetto ipotensivo del benazepril non è sostanzialmente diverso in pazienti sottoposti a diete a basso od alto contenuto di sodio.

La sospensione improvvisa della somministrazione di benazepril non è stata associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa. In uno studio condotto su volontari sani dosi singole di benazepril hanno prodotto un aumento del flusso ematico renale e non hanno influenzato la filtrazione glomerulare.

I diuretici tiazidici agiscono principalmente a livello dei tubuli renali distali (parte contorta iniziale) inibendo il riassorbimento di NaCl (antagonizzando il cotrasportatore di $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$) e promuovendo il riassorbimento di Ca^{++} , mediante un meccanismo sconosciuto. L'aumentato rilascio di Na^+ e acqua nel tubulo collettore corticale e/o l'aumentato flusso causano un aumento della secrezione e dell'escrezione di ioni K^+ e H^+ .

In pazienti con funzionalità renale normale già una dose di 12,5 mg di idroclorotiazide provoca diuresi. Il conseguente aumento nell'escrezione urinaria di sodio e cloro e l'aumento di minore entità della escrezione di potassio sono dose-dipendenti. L'effetto diuretico e natriuretico si verifica entro 1-2 ore dalla somministrazione orale di idroclorotiazide, raggiungendo un picco dopo 4-6 ore, e può persistere per 10-12 ore.

La diuresi indotta dai tiazidici porta inizialmente ad una diminuzione del volume plasmatico, della gittata cardiaca e della pressione arteriosa sistemica. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone può essere attivato. L'effetto ipotensivo si mantiene nel corso di somministrazione continua, probabilmente a causa di una caduta delle resistenze vascolari periferiche totali; la gettata cardiaca torna ai valori precedenti al trattamento, il volume plasmatico rimane leggermente ridotto e l'attività reninica plasmatica può essere elevata.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 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.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale 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.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa \geq 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Benazepril/idroclorotiazide

L'inibizione del sistema renina-angiotensina, indotta dal benazepril, provoca un effetto ipotensivo sinergico con l'idroclorotiazide, bloccando la stimolazione controregolatoria provocata dal diuretico. La stimolazione del sistema renina-angiotensina causata dall'idroclorotiazide fa sì che la pressione arteriosa dipenda maggiormente dai livelli di angiotensina II, aumentando così l'efficacia del benazepril.

Studi clinici controllati hanno dimostrato che la somministrazione contemporanea di benazepril e idroclorotiazide ha un effetto stimolante additivo sull'attività della renina plasmatica e un effetto inibente additivo sull'aldosterone.

Studi clinici hanno dimostrato che già il dosaggio inferiore di TENSADIUR (5 mg di benazepril + 6,25 mg di idroclorotiazide), somministrato una volta al giorno, controlla la pressione arteriosa in gran parte dei pazienti con ipertensione lieve o moderata e che in tali pazienti una dose di TENSADIUR di 10 mg + 12,5 mg, una volta al giorno, provoca una riduzione pressoria clinicamente significativa. Una dose di TENSADIUR di 20 mg + 25 mg una volta al giorno determina una riduzione pressoria superiore a quella ottenuta sia con i singoli componenti non associati, sia con dosi di TENSADIUR di 5 mg + 6,25 mg o 10 mg + 12,5 mg, somministrate una volta al giorno, sia con dosi di TENSADIUR di 10 mg + 12,5 mg somministrate 2 volte al giorno. Dosi di TENSADIUR di 20 mg + 25 mg, due volte al giorno, hanno ridotto la pressione diastolica di circa 18 mm Hg, 12 ore dopo la somministrazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e concentrazioni plasmatiche

Non sussiste interazione farmacocinetica tra i componenti di TENSADIUR, cioè benazepril cloridrato e idroclorotiazide, per cui la biodisponibilità delle singole sostanze attive non viene influenzata in caso di somministrazione contemporanea. Le compresse di TENSADIUR sono bioequivalenti alla combinazione libera dei due singoli componenti.

Almeno il 37% di una dose di benazepril cloridrato somministrata oralmente viene assorbito.

Il profarmaco è quindi rapidamente trasformato nel metabolita farmacologicamente attivo, il benazeprilato. Dopo somministrazione a stomaco vuoto si raggiungono concentrazioni di picco plasmatiche di benazepril e benazeprilato rispettivamente dopo 0,5 e 1-1,5 ore. Il 60-80% circa di una dose di idroclorotiazide somministrata oralmente viene assorbita e si raggiunge il picco di concentrazione plasmatica entro 1,5-3 ore. Variazioni nell'assorbimento del benazepril cloridrato e dell'idroclorotiazide indotte dal cibo sono di scarso significato clinico.

Entro l'intervallo di dosi terapeutiche la disponibilità sistemica di benazepril, benazeprilato e idroclorotiazide è circa proporzionale alla dose. La somministrazione multipla non cambia le farmacocinetiche di benazepril cloridrato e idroclorotiazide.

Distribuzione

Circa il 95% di benazepril e benazeprilato si lega alle proteine sieriche umane (prevalentemente albumina). Il volume di distribuzione del benazeprilato allo stato stazionario è di circa 9 l.

L'idroclorotiazide si accumula negli eritrociti. Nella fase di eliminazione le concentrazioni presenti negli eritrociti sono da 3 a 9 volte superiori a quelle plasmatiche. Circa il 40-70% dell'idroclorotiazide si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione nella fase terminale di eliminazione è di circa 3-6 l/kg (corrispondenti a 210-420 l per 70 kg di peso corporeo).

Biotrasformazione

Il benazepril viene ampiamente metabolizzato ed il principale metabolita è il benazeprilato. Altri due metaboliti sono i coniugati acilglicuronici del benazepril e del benazeprilato.

Solo una minima parte dell'idroclorotiazide viene metabolizzata e l'unico metabolita riscontrato (in tracce) è il 2-amino-4-cloro-m-benzendisulfonamide.

Eliminazione

L'eliminazione del benazepril dal plasma è completa dopo 4 ore, principalmente a causa della biotrasformazione. Il benazeprilato ha una eliminazione bifasica, con un'emivita iniziale di circa 3 ore ed una terminale di circa 22 ore. La fase di eliminazione terminale, superiore alle 24 ore, è indicativa dello stretto legame del preparato all'ACE. Il benazeprilato viene eliminato per via renale e biliare; l'escrezione renale è ovviamente la via principale in pazienti con funzionalità renale normale. Dopo la somministrazione orale di una dose di benazepril cloridrato, nell'urina si ritrova meno dell'1% di benazepril e circa il 20% di benazeprilato.

L'eliminazione dell'idroclorotiazide è bifasica con un'emivita iniziale di circa 2 ore ed una terminale di circa 10 ore (superiore alle 10-12 ore). Nei pazienti con funzionalità renale normale l'eliminazione avviene quasi esclusivamente per via renale. In media nell'urina si ritrova il 50-75% di una dose orale in forma immodificata.

Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia

L'assorbimento del benazepril e la sua conversione a benazeprilato non sono influenzati, ma poiché l'eliminazione è leggermente rallentata le concentrazioni minime di benazeprilato allo stato stazionario tendono ad essere superiori rispetto a quelle dei volontari sani o dei pazienti ipertesi.

Pazienti anziani o con insufficienza renale

I profili farmacocinetici di benazepril e benazeprilato non sono particolarmente influenzati dall'età e dall'insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min.). La farmacocinetica dell'idroclorotiazide è invece fortemente modificata in tali pazienti. La clearance del diuretico è significativamente ridotta, causando un sostanziale aumento delle concentrazioni plasmatiche. Una clearance ridotta negli anziani si pensa dipenda dal deterioramento della funzionalità renale. Le dosi di TENSADIUR efficaci nei pazienti anziani e in quelli con disturbi renali possono essere inferiori a quelle somministrate a pazienti giovani con funzionalità renale normale. TENSADIUR è controindicato in pazienti con una clearance della creatinina < 30 ml/min.

Pazienti con disfunzioni epatiche

La cirrosi epatica non altera la farmacocinetica del benazeprilato e dell'idroclorotiazide.

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 metabolita 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 tre clinici di sicurezza

Nel coniglio non sono stati osservati effetti teratogeni con dosi fino a 10 mg/kg. Nel ratto non sono stati osservati effetti correlati al trattamento né nelle madri né nella prole nel periodo peri- e post-natale. I singoli componenti (benazepril cloridrato e idroclorotiazide) sono stati studiati separatamente. Con il benazepril non si sono osservati effetti teratogeni nel topo trattato con dosi fino a 150 mg/kg/die, nel ratto trattato con dosi fino a 500 mg/kg/die e nel coniglio trattato con dosi fino a 5 mg/kg/die. L'idroclorotiazide non si è dimostrata teratogena nel ratto (fino a 1000 mg/kg) o nel topo (fino a 3000 mg/kg).

Mutagenesi

Negli studi condotti, in vitro e in vivo, non si è evidenziato potenziale mutageno.

Cancerogenesi

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con TENSADIUR, ma sono stati studiati separatamente i singoli componenti (benazepril cloridrato e idroclorotiazide).

Non è stato osservato un effetto cancerogeno somministrando benazepril a ratti o topi a dosi fino a 150 mg/kg/die (250 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo).

Dai dati disponibili dalle sperimentazioni, l'idroclorotiazide non ha evidenziato attività cancerogena. Tumori epatocellulari sono stati osservati solo in topi maschi trattati con alti dosaggi; tale incidenza, comunque, non superava i livelli riscontrati normalmente nei controlli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di ricino idrogenato, lattosio, polivinilpirrolidone, metilidrossipropilcellulosa, ferro ossido rosso, polietilenglicole 8000, talco, titanio biossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per tenere le compresse al riparo dall'umidità, conservarle nella confezione originale.
Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC con copertura d'alluminio, saldato su supporto d'alluminio; oppure blister di alluminio; oppure blister saldato su supporto d'alluminio; blister calendario.

TENSADIUR "5 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse

TENSADIUR "10mg + 12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse

TENSADIUR "10mg + 12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse

TENSADIUR "20 mg + 25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A.
Via Felice Casati, 20
20124 Milano

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TENSADIUR "5 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film": A.I.C. n.028211011

TENSADIUR "10mg + 12,5 mg compresse rivestite con film":

A.I.C. n.028211023 (14 compresse bisecabili)

A.I.C. n.028211047 (28 compresse bisecabili)

TENSADIUR "20 mg + 25 mg compresse rivestite con film": A.I.C. n.028211035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 novembre 1994 / 15 novembre 2004 / 15 novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO