

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di benazepril cloridrato e 12,5 mg di idroclorotiazide.

#### Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 106,9 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

10 mg/12,5 mg: compresse rivestite con film di colore rosa, rotonde, convesse, con una linea di frattura su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei pazienti affetti da ipertensione essenziale che non hanno risposto in maniera adeguata al trattamento con benazepril in monoterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La somministrazione della combinazione fissa di benazepril e idroclorotiazide viene solitamente raccomandata in seguito al graduale aggiustamento della dose con i singoli componenti. Qualora clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dal regime in monoterapia a quello in combinazione fissa.

Nei pazienti che non rispondono a benazepril in monoterapia (10 o 20 mg una volta al giorno) la terapia deve essere convertita a metà compressa di Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 10 mg+12,5 mg. Se dopo 3-4 settimane non si riesce a controllare adeguatamente la pressione arteriosa si può effettuare un incremento di dose fino a 10 mg di benazepril cloridrato e 12,5 mg di idroclorotiazide. Se la pressione arteriosa non risulta ancora sotto controllo dopo un periodo di tempo analogo l'incremento di dose può essere portato a 20 mg di benazepril cloridrato e a 25 mg di idroclorotiazide.

Nei pazienti per i quali tale schema di dosaggio non sia sufficiente e nei pazienti con grave ipertensione nota o con ipertensione difficile da controllare deve essere considerato uno schema di dosaggio che preveda l'assunzione di benazepril e idroclorotiazide 20 mg+25 mg due volte al giorno. L'assunzione contemporanea di un secondo diuretico non è raccomandata.

##### Pretrattamento con un diuretico

I pazienti già trattati con idroclorotiazide o con un diuretico tiazidico senza una risposta soddisfacente possono sperimentare una significativa riduzione ulteriore della pressione arteriosa con Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 10 mg+12,5 mg. In tali pazienti il trattamento con il diuretico deve essere interrotto almeno 3 giorni prima di iniziare la terapia con Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 10 mg+12,5 mg. I pazienti sottoposti a trattamento con idroclorotiazide 25 o 50 mg una volta al giorno devono passare a Benazepril

Idroclorotiazide Sandoz 10 mg+12,5 mg. Il dosaggio deve essere aggiustato in funzione della risposta della pressione arteriosa.

#### Terapia sostitutiva

Nei pazienti già in trattamento con benazepril e idroclorotiazide separati si può utilizzare Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 10 mg+12,5 mg in sostituzione di questi medicinali. Se con la somministrazione della combinazione libera la pressione arteriosa è sotto controllo, la terapia sostitutiva dovrà essere basata su una dose di Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 10 mg+12,5 mg equivalente alla quantità di benazepril assunta in precedenza.

#### Compromissione renale e anziani

Sulla base degli studi clinici, Benazepril Idroclorotiazide Sandoz risulta efficace e ben tollerato sia nei pazienti anziani sia in quelli giovani. Nei pazienti con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min (creatinina sierica circa <3 mg/dl o 265 µmol/l) si raccomanda la dose normale di Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 10 mg+12,5 mg.

Negli anziani e nei pazienti con disfunzioni renali di grado lieve (clearance della creatinina 30-60 ml/min) il dosaggio va determinato con cautela, sulla base della risposta clinica (vedere le proprietà farmacocinetiche di idroclorotiazide). Qualora nei pazienti con gravi disfunzioni renali (clearance della creatinina <30 ml/min) si rendesse necessaria una terapia con diuretici, si raccomanda la combinazione di benazepril con un diuretico dell'ansa e non con un diuretico tiazidico. Benazepril Idroclorotiazide Sandoz non è pertanto raccomandato nel caso di pazienti con gravi disfunzioni renali (vedere il paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Non sono ancora disponibili dati concernenti la somministrazione di Benazepril Idroclorotiazide Sandoz nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni).

#### Modo di somministrazione

Benazepril Idroclorotiazide Sandoz deve essere preso alla stessa ora ogni giorno, preferibilmente la mattina con un bicchiere di acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipersensibilità nota a qualsiasi altro ACE inibitore, alle sulfonamidi o ai tiazidici (possibili reazioni crociate)
- Anuria, grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min) ed epatica
- Ipokaliemia refrattaria, iponatriemia e iperuricemia sintomatica
- Storia di angioedema con o senza precedente trattamento con ACE inibitore
- L'uso concomitante di Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 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<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 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 di impiego**

#### **Avvertenze**

##### *Reazioni anafilattoidi e reazioni correlate*

Poiché presumibilmente gli ACE-inibitori influenzano il metabolismo di eicosanoidi e polipeptidi, inclusa la bradichinina endogena, i pazienti in trattamento con ACE-inibitori (incluso Benazepril Idroclorotiazide Sandoz) possono manifestare diversi effetti indesiderati, alcuni dei quali gravi.

##### *Ipersensibilità/angioedema*

Nei pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso benazepril, è stato segnalato angioedema del volto, delle labbra, della lingua, della glottide e della laringe. In tali casi Benazepril Idroclorotiazide Sandoz va

immediatamente interrotto e devono essere istituiti una terapia e un monitoraggio adeguati, fino alla completa e duratura risoluzione dei segni e dei sintomi. Dove il gonfiore è limitato al volto e alle labbra, di solito la condizione si risolve senza trattamento o con antistaminici. L'angioedema accompagnato da edema laringeo può risultare letale.

Dove vi è un coinvolgimento della lingua, della glottide e della laringe occorre immediatamente un'appropriata terapia, per esempio un'iniezione ipodermica di adrenalina 1:1000 (0,3-0,5 ml) e/o misure per garantire la pervietà delle vie aeree.

È stato segnalato che l'incidenza di angioedema durante la terapia con ACE-inibitori è più elevata nei pazienti neri di origine africana, rispetto a quelli non neri.

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 Benazepril Idroclorotiazide Sandoz. Il trattamento con Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 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 durante desensibilizzazione*

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi pericolose per la vita in due pazienti sottoposti a trattamento di desensibilizzazione con veleno di Hymenoptera (veleno di puntura di vespe) mentre stavano assumendo ACE-inibitori. Queste reazioni sono state evitate con la sospensione temporanea del trattamento con ACE-inibitori.

#### *Reazioni anafilattoidi durante esposizione a membrane*

Nei pazienti dializzati con membrane ad alto flusso mentre assumevano ACE-inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Reazioni di questo tipo sono state segnalate anche in pazienti sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità mediante assorbimento su destrano solfato.

#### *Ipotensione sintomatica*

Come nel caso di altri ACE-inibitori, in rari casi è stata osservata ipotensione sintomatica, tipicamente nei pazienti con deplezione idrosalina, come risultato di terapia a lungo termine con diuretici, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito. La deplezione idrosalina va risolta prima di iniziare la terapia con Benazepril Idroclorotiazide Sandoz.

Benazepril Idroclorotiazide Sandoz deve essere assunto con cautela dai pazienti sottoposti a terapia concomitante con altri antipertensivi. La componente tiazidica presente in Benazepril Idroclorotiazide Sandoz può potenziare l'azione degli altri medicinali antipertensivi. Se si dovesse verificare ipotensione, il paziente va collocato in posizione supina e se necessario deve essere somministrata una soluzione fisiologica di sodio cloruro per via endovenosa (IV). La terapia con Benazepril Idroclorotiazide Sandoz può essere ripresa una volta che la pressione arteriosa e la volemia siano tornate a valori normali.

Nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca la terapia con ACE-inibitori può indurre eccessiva ipotensione, che potrebbe essere associata a oliguria e/o azotemia progressiva e (raramente) a insufficienza renale acuta. In tali pazienti la terapia va iniziata sotto attento controllo medico; questi vanno accuratamente seguiti per le prime 2 settimane di trattamento e qualora venga incrementato il dosaggio di benazepril o del diuretico.

#### *Compromissione renale*

Benazepril Idroclorotiazide Sandoz deve essere somministrato con cautela nei pazienti con nefropatia. I tiazidici possono precipitare azotemia in tali pazienti, e gli effetti di un dosaggio ripetuto possono essere cumulativi. Quando il sistema renina-angiotensina è inibito dal benazepril, in pazienti sensibili possono verificarsi alterazioni della funzionalità renale. Nei pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia, nei quali la funzionalità renale potrebbe dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina, il trattamento con ACE-inibitori (incluso benazepril) può provocare disfunzioni renali, oliguria e/o azotemia progressiva e raramente insufficienza renale acuta.

In un piccolo studio su pazienti ipertesi con stenosi dell'arteria renale in uno o entrambi i reni, il trattamento con benazepril può portare a disfunzione renale, oliguria, aumento dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica; queste alterazioni erano reversibili con l'interruzione o la riduzione della dose di benazepril o della terapia diuretica, o di entrambi. Se questi pazienti vengono trattati con Benazepril Idroclorotiazide Sandoz, la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

Alcuni pazienti ipertesi trattati con benazepril senza apparente preesistente malattia renale vascolare hanno sviluppato elevati livelli di azoto ureico nel sangue e di creatinina sierica (generalmente lievi e transitori), soprattutto quando benazepril è stato somministrato con un diuretico.

Può essere necessaria una riduzione della dose o la sospensione di Benazepril Idroclorotiazide Sandoz. È necessario monitorare la funzionalità renale al momento di valutare i pazienti ipertesi (vedere paragrafi 4.3 e 4.2).

#### *Agranulocitosi/neutropenia*

Un altro ACE-inibitore, captopril, è stato dimostrato causare agranulocitosi e depressione del midollo osseo; tali effetti si verificano più frequentemente in pazienti con compromissione della funzionalità renale, soprattutto se hanno anche una malattia collageneo-vascolare come il lupus eritematoso sistemico o sclerodermia. Non sono disponibili dati sufficienti da studi clinici su benazepril per mostrare se causa o meno una simile incidenza di agranulocitosi.

Deve essere considerato un monitoraggio della conta leucocitaria in pazienti con malattia collagenovascolare, soprattutto se la malattia è associata a compromissione della funzionalità renale.

#### *Epatite e insufficienza epatica*

Nei pazienti che utilizzano ACE-inibitori sono stati segnalati raramente prevalentemente epatite colestatica e casi isolati di insufficienza epatica acuta, alcuni dei quali con esito fatale. Il meccanismo non è noto. I pazienti che ricevono ACE inibitori che sviluppano ittero o un marcato incremento degli enzimi epatici, devono interrompere il trattamento con ACE-inibitori e devono essere tenuti sotto controllo medico.

#### *Compromissione epatica*

Benazepril Idroclorotiazide Sandoz deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o con malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori nell'equilibrio idrico ed elettrolitico potrebbero precipitare il coma epatico (vedere "Insufficienza epatica").

#### *Lupus eritematoso sistemico*

È stato segnalato che i diuretici tiazidici possono provocare l'esacerbazione o l'attivazione del lupus eritematoso sistemico.

#### *Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario*

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata a reazioni idiosincratice che portano a miopia acuta transitoria e a glaucoma ad angolo chiuso. I sintomi includono una rapida diminuzione dell'acuità visiva o dolore oculare e tipicamente si manifestano entro ore o settimane dall'inizio del trattamento con il medicinale. Il glaucoma ad angolo acuto non trattato può portare alla perdita della vista permanente.

Il trattamento primario è l'interruzione dell'idroclorotiazide il prima possibile. Deve essere considerato un pronto intervento medico o un intervento chirurgico qualora la pressione intraoculare resti non controllata. I fattori di rischio di sviluppare un glaucoma ad angolo acuto includono una storia di allergia alle sulfonamidi e alle penicilline.

#### *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**

### *Cambiamenti degli elettroliti sierici*

#### *Potassio sierico*

In corso di trattamento con ACE-inibitori, incluso benazepril, è stato osservato in rari casi un incremento del potassio sierico. 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).

La terapia a base di diuretici tiazidici è stata associata a ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica. Questi disturbi possono causare occasionalmente uno o più dei seguenti sintomi: bocca secca, sete, debolezza, sopore, irrequietezza, dolori o crampi muscolari, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e nausea, xerostomia, astenia, sonnolenza, miospasmo. L'ipokaliemia può sensibilizzare o intensificare la risposta del cuore agli effetti tossici della digitale. Il rischio di ipokaliemia risulta più elevato nei pazienti con epatocirrosi, nei pazienti con diuresi rapida, nei pazienti con un apporto orale inadeguato di elettroliti o nei pazienti contemporaneamente trattati con corticosteroidi o ACTH. Gli elettroliti sierici devono essere monitorati all'inizio del trattamento e poi periodicamente, a intervalli adeguati, per identificare eventuali disturbi nell'equilibrio elettrolitico sierico.

Il trattamento con sali di potassio o con un diuretico risparmiatore di potassio deve essere evitato – a parte i casi di necessità – nei pazienti trattati con un ACE-inibitore e un diuretico tiazidico, incluso Benazepril Idroclorotiazide Sandoz (vedere il paragrafo 4.5).

A causa dei diuretici tiazidici l'escrezione di calcio risulta ridotta. In casi isolati nei pazienti trattati con tiazidi a lungo termine si sono verificate alterazioni della paratiroide, accompagnate da ipercalcemia e ipofosfemia. Se viene diagnosticata ipercalcemia si rende necessaria un'ulteriore valutazione della diagnosi. Non sono state riscontrate complicazioni generali da iperparatiroidismo, quali calcoli renali, assorbimento osseo e ulcera peptica.

I tiazidici incrementano l'escrezione urinaria di magnesio, con possibile ipomagnesemia.

#### *Altri disturbi metabolici*

I diuretici tiazidici possono ridurre la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici può essere necessario un adattamento delle dosi di insulina o di ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con tiazidici un diabete mellito latente può diventare manifesto.

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici; tuttavia alla dose di 12,5 mg presente in Benazepril Idroclorotiazide Sandoz sono stati segnalati effetti minimi o meno. In alcuni pazienti trattati con tiazidici si può verificare iperuricemia o può precipitare la gotta.

#### *Tosse*

Con ACE-inibitori è stata segnalata tosse persistente e non produttiva, presumibilmente quale conseguenza dell'inibita degradazione della bradichinina endogena. La tosse si risolve sempre all'atto della sospensione della terapia.

La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere considerata nella diagnosi differenziale della tosse.

#### *Intervento chirurgico/anestesia*

Prima di un intervento chirurgico l'anestesista deve essere informato sull'utilizzo di un ACE-inibitore da parte del paziente. Durante anestesia con agenti che provocano ipotensione, gli ACE-inibitori possono bloccare la

formazione di angiotensina II secondaria alla secrezione compensatoria di renina. L'ipotensione che deriva da tale meccanismo deve essere corretta mediante espansione del volume.

#### *Duplici 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 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.

#### *Stenosi aortica o mitralica*

Come tutti gli altri vasodilatatori, inclusi gli ACE-inibitori, particolare cautela è indicata nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica.

#### *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 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 interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### *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.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

#### *Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio*

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente entro livelli normali, in alcuni pazienti trattati con benazepril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene, 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 benazepril 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 benazepril 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.

#### *Altri medicinali che influenzano i livelli sierici di potassio*

L'ipokaliemia indotta dai diuretici (compreso idroclorotiazide) può essere aumentata dai corticosteroidi, ACTH, amfotericina e carbenoxolone (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8)

Ciclosporina: Può presentarsi iperkaliemia durante l'utilizzo concomitante di ACE-inibitori con ciclosporina. 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.

#### *Litio*

Nei pazienti che ricevono ACE inibitori (incluso benazepril) durante la terapia con litio sono stati segnalati un aumento dei livelli sierici di litio e sintomi di intossicazione da litio.

Poiché la clearance renale di litio viene ridotta dall'azione dei tiazidici, il rischio di tossicità da litio risulta presumibilmente ulteriormente incrementato quando – come nel caso di Benazepril Idroclorotiazide Sandoz – viene impiegato un diuretico tiazidico insieme a un ACE-inibitore. Si richiede cautela se Benazepril Idroclorotiazide Sandoz viene impiegato contemporaneamente al litio e si raccomanda un monitoraggio frequente dei livelli sierici di quest'ultimo.

#### *Agenti antidiabetici*

In rari casi, i pazienti diabetici che assumono un ACE-inibitore (incluso benazepril) in associazione con insulina o antidiabetici orali possono sviluppare ipoglicemia. Potrebbe essere necessario modificare la dose di insulina o di antidiabetici orali, quando Benazepril Idroclorotiazide Sandoz è somministrato in concomitanza. Questi pazienti devono pertanto essere avvisati della possibilità di reazioni ipoglicemiche, e devono essere monitorati di conseguenza.

I diuretici tiazidici (incluso l'idroclorotiazide) possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario regolare nuovamente il dosaggio di insulina e di antidiabetici orali.

#### *Oro*

Reazioni nitritoidi (i sintomi includono arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione) sono state segnalate raramente in pazienti in terapia con oro iniettabile (aurotiomalato di sodio) e terapia concomitante con ACE inibitori.

#### *Altri medicinali antiipertensivi*

I tiazidici potenziano l'azione dei derivati del curaro. I tiazidici (incluso l'idroclorotiazide) potenziano l'azione dei medicinali antiipertensivi (per esempio guanetidina, metildopa, beta-bloccanti, vasodilatatori, calcio antagonisti, ACE-inibitori).

#### *Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren*

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, iperpotassiemia 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).

#### *Glicosidi digitalici*

Ipotassiemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

#### *Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS) compreso acido acetilsalicilico usato come agente antinfiammatorio*

Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo. L'utilizzo concomitante di ACE-inibitori e di FANS può condurre ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e un aumento del potassio sierico, in particolare in pazienti con 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.

#### *Resine a scambio ionico*

L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza di resine a scambio anionico.

#### *Resine che legano gli acidi biliari*

Singole dosi di resine di colestiramina o colestipolo si legano all'idroclorotiazide e riducono l'assorbimento da parte del tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43%, rispettivamente.

#### *Allopurinolo e agenti antineoplastici*

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo, e può ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023

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).

#### *Amantadina e diazossido*

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici (incluso l'idroclorotiazide) può aumentare il rischio di eventi avversi causati da amantadina, e può aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

#### *Agenti anticolinergici*

La biodisponibilità dei diuretici tiazidici può essere incrementata dall'assunzione contemporanea di agenti anticolinergici (come atropina, biperiden), apparentemente a causa di una riduzione della motilità gastrointestinale e del tempo di svuotamento gastrico.

#### *Calcio/vitamina D*

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

#### *Ciclosporina*

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

#### *Metildopa*

In letteratura è stata descritta anemia emolitica nei casi in cui idroclorotiazide è stato utilizzato insieme a metildopa.

#### *Carbamazepina*

I pazienti che ricevono in concomitanza idroclorotiazide e carbamazepina possono sviluppare iponatriemia. Tali pazienti devono pertanto essere avvisati della possibilità di reazioni da iponatriemia, e devono essere monitorati di conseguenza.

#### 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 temsirolimus sirolimus, everolimus,) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

**Ace inibitori:** l'uso di ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere il paragrafo 4.4). L'uso di ACE-inibitori è controindicato durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza (vedere i 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 Benazepril Idroclorotiazide Sandoz 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, Benazepril Idroclorotiazide Sandoz può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di eventi 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 Benazepril Idroclorotiazide Sandoz durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Benazepril Idroclorotiazide Sandoz viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Poiché con altri medicinali antipertensivi, specialmente ACE-inibitori, possono verificarsi vertigini si raccomanda cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati che si verificano con benazepril+idroclorotiazide sono stati gli stessi che sono stati segnalati con benazepril o idroclorotiazide, e sono stati generalmente lievi e transitori. Le reazioni avverse segnalate con benazepril+idroclorotiazide sono elencate di seguito.

|               |  |
|---------------|--|
| Molto comune: | ≥1/10  |
| Comune:       | ≥1/100, <1/10  |
| Non comune:   | ≥1/1000, <1/100  |
| Raro:         | ≥1/10.000, <1/1000   |
| Molto raro:   | <1/10.000  |
| Non nota:     | la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili |

### *Disturbi del sistema immunitario*

Raro: angioedema, edema delle labbra e/o facciale (vedere il paragrafo 4.4, reazioni anafilattoidi e reazioni correlate).

### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Raro: ipokaliemia.  
Molto raro: iponatriemia

### *Disturbi psichiatrici*

Raro: nervosismo, ansia

### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea, capogiri.

Raro: insonnia, vertigini, parestesia, sonnolenza.  
Molto raro: tinnito  
Non nota: sincope

#### *Patologie cardiache*

Comune: palpitazioni.  
Raro: dolore al petto

#### *Patologie vascolari*

Comune: ipotensione ortostatica  
Raro: ipotensione.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: tosse, sintomi delle vie respiratorie.

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: disturbi addominali.  
Raro: diarrea, stipsi, nausea, vomito, dolore addominale.  
Molto raro: disgeusia

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: eruzione cutanea, vampate, prurito, fotosensibilità.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: artralgia, artrite, mialgia, dolore muscoloscheletrico.

#### *Patologie renali e urinarie*

Comune: pollachiuria.

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: affaticamento.

#### *Esami diagnostici*

Raro: aumento dell'acido urico nel sangue, di urea sierica, di creatinina sierica possono essere reversibili alla sospensione della terapia. Tali cambiamenti è più probabile che si verifichino in pazienti con stenosi dell'arteria renale (vedere il paragrafo 4.4). Aumenti minori dell'azoto ureico nel sangue (BUN) e della creatinina sierica, che erano reversibili dopo interruzione della terapia, sono stati osservati nei pazienti trattati con benazepril idroclorotiazide sandoz 20 mg+25 mg o dosi più elevate (vedere paragrafo 4.4). In studi clinici isolati è stata osservata una leggera riduzione dei valori medi di potassio sierico e solo lo 0,2 % dei pazienti trattati con Benazepril Idroclorotiazide Sandoz ha sviluppato ipokaliemia (oltre lo 0,5 mmol/l sotto l'intervallo normale).

Nei pazienti che usavano Benazepril Idroclorotiazide Sandoz si sono verificati iponatriemia, aumento di acido urico e anche diminuzione di emoglobina.

#### **Benazepril**

La maggior parte dell'esperienza post-marketing riguarda la somministrazione di benazepril in monoterapia e/o altri ACE-inibitori e sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Molto raro: trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4, 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, aritmia  
Molto raro: infarto del miocardio

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto raro: pancreatite  
Non nota: angioedema del piccolo intestino

#### *Patologie epatobiliari*

Molto raro: epatite (soprattutto colestatica), ittero colestatico (vedere il paragrafo 4.4, Epatite e insufficienza epatica)

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Raro: pemfigo  
Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson

#### *Patologie renali e urinarie*

Molto raro: compromissione renale

### **Idroclorotiazide**

Idroclorotiazide è stata prescritta ampiamente per diversi anni, a volte a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Benazepril Idroclorotiazide Sandoz.

Nei pazienti trattati con un diuretico tiazidico in monoterapia (incluso idroclorotiazide) sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

#### *Disturbi elettrolitici e metabolici*

Vedere il paragrafo 4.4.

#### *Altri*

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

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

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Raro: trombocitopenia accompagnata da occasionale porpora  
Molto raro: leucopenia, agranulocitosi, mielosoppressione, anemia emolitica  
Non nota: anemia aplastica

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: ipersensibilità

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Comune: perdita dell'appetito

#### *Disturbi psichiatrici*

Raro: disturbi del sonno, depressione

#### *Patologie del sistema nervoso*

Raro: cefalea, capogiri, parestesia

#### *Patologie dell'occhio*

Raro: disturbi visivi, soprattutto nelle prime settimane di trattamento  
Non nota: miopia acuta e glaucoma ad angolo acuto secondario

#### *Patologie cardiache*

Raro: aritmia

#### *Patologie vascolari*

Comune: ipotensione ortostatica che potrebbe essere esacerbata dal consumo di alcool o dall'assunzione di anestetici o sedativi  
Molto raro: vasculite necrotizzante

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Molto raro: distress respiratorio inclusi polmonite e edema polmonare

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: leggera nausea e vomito  
Raro: disturbi addominali, costipazione, diarrea  
Molto raro: pancreatite

#### *Patologie epatobiliari*

Raro: colestasi, ittero

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: orticaria e altre forme di eruzioni cutanee  
Raro: reazioni di fotosensibilità  
Molto raro: necrolisi epidermica tossica, reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo  
Non nota: eritema multiforme

#### *Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo*

Non nota: spasmi muscolari

#### *Patologie renali e urinarie*

Non comune: danno renale acuto  
Non nota: danno e compromissione renale

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Comune: disfunzione erettile

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione*

Non nota: piresia, astenia

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non sono disponibili informazioni sul trattamento del sovradosaggio con Benazepril Idroclorotiazide Sandoz.

Nell'avvelenamento a causa di sovradosaggio da idroclorotiazide possono manifestarsi i seguenti segni e sintomi: capogiri, nausea, sonnolenza, ipovolemia, ipotensione e disturbi dell'equilibrio elettrolitico associati a disritmia cardiaca e miospasmo.

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

Non sono disponibili specifici antidoti per idroclorotiazide o benazepril. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Se l'ingestione è recente si possono tentare l'induzione del vomito o la lavanda gastrica. Per ridurre l'assorbimento si può somministrare carbone attivo. Il paziente va adagiato con le gambe sollevate e i liquidi e gli elettroliti persi devono essere reintegrati. La funzionalità renale deve essere monitorata finché le condizioni del paziente non si sono normalizzate.

Anche se il metabolita attivo benazeprilato è solo di poco dializzabile, la dialisi può essere considerata a sostegno dell'eliminazione normale nell'overdose di pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3). Nel caso di marcata ipotensione, somministrare la terapia appropriata.

Dopo assunzione di una dose eccessiva di farmaco è consigliabile il ricovero presso un'unità di terapia intensiva per correggere l'ipotensione – che potrebbe protrarsi a lungo – attraverso la somministrazione per via endovenosa di sostituti plasmatici o – in caso di risposta insoddisfacente – di catecolamine.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e diuretici.

Codice ATC: C09B A07.

Benazepril Idroclorotiazide Sandoz è una combinazione di un ACE (enzima di conversione dell'angiotensina)-inibitore, benazepril, e di un diuretico, idroclorotiazide. L'effetto antipertensivo di entrambi i componenti è di natura sinergica.

Dopo l'assunzione orale, benazepril cloridrato viene rapidamente assorbito e quindi idrolizzato in benazeprilato, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che converte l'angiotensina I in angiotensina II. Le conseguenze di tale inibizione sono:

- riduzione della produzione di angiotensina II;
- aumento dei precursori angiotensina I e renina;
- ipotensione, principalmente dovuta alla vasodilatazione periferica; vasodilatazione, riduzione nella produzione di aldosterone, associata a un incremento dell'escrezione renale di ioni di sodio e di acqua e a una diminuzione dell'escrezione renale di ioni di potassio.

L'ACE è identico alla chininasi II.

Come nel caso di altri ACE-inibitori, benazepril può inibire la degradazione del vasodilatatore bradichinina attraverso chininasi; tale inibizione potrebbe contribuire all'effetto antipertensivo.

La somministrazione di benazepril in pazienti ipertesi comporta una riduzione della pressione arteriosa sia in posizione supina sia in posizione eretta, in quest'ultimo caso con ipotensione ortostatica generalmente lieve o inesistente.

In seguito alla somministrazione di una singola dose per via orale, l'effetto antipertensivo insorge dopo circa un'ora; l'ipotensione risulta massima due/quattro ore dopo l'assunzione. L'effetto antipertensivo dura almeno 24 ore. Durante ripetute somministrazioni, la riduzione massima della pressione arteriosa viene generalmente raggiunta dopo una settimana e continua durante la terapia di mantenimento. L'efficacia antipertensiva è indipendente da razza, età o attività di base della renina nel plasma.

Una brusca interruzione dell'assunzione di benazepril non risulta associata a un rapido incremento nella pressione arteriosa.

In uno studio condotto su volontari sani, singoli dosaggi di benazepril hanno provocato un incremento nella perfusione renale, senza alcun effetto sul tasso di filtrazione glomerulare.

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.

I diuretici tiazidici svolgono la propria azione soprattutto nella parte distale del tubulo renale, attraverso l'inibizione del riassorbimento del NaCl (attraverso antagonismo verso i trasportatori dell'NaCl). Una maggiore quantità di Na<sup>+</sup> e di acqua nel tubo collettore e/o un incrementato del tasso di filtrazione provocano un incremento della secrezione e dell'escrezione di K<sup>+</sup> ed H<sup>+</sup>.

Inoltre l'assorbimento di Ca<sup>2+</sup> è stimolato (in virtù di un meccanismo sconosciuto).

Nei pazienti la cui funzionalità renale è normale la diuresi risulta stimolata già dopo la somministrazione di idroclorotiazide 12,5 mg. Il conseguente incremento dell'escrezione urinaria di sodio e di cloro e l'incremento relativamente poco elevato di potassio nelle urine risultano dose-dipendenti. Gli effetti diuretici e natriuretici diventano evidenti 1-2 ore dopo assunzione orale di idroclorotiazide, raggiungendo il massimo dopo 4-6 ore, e possono protrarsi per 10-12 ore.

La diuresi indotta da tiazidici comporta inizialmente una riduzione del volume plasmatico, dell'output cardiaco e della pressione arteriosa sistemica. Può essere attivato il sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'effetto ipotensivo si mantiene con una terapia continuativa, probabilmente grazie alla riduzione delle resistenze periferiche; la gittata cardiaca torna ai valori iniziali, mentre il volume plasmatico rimane piuttosto basso.

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 dovuto a benazepril provoca un effetto antipertensivo sinergico con idroclorotiazide, contrastando l'effetto stimolante di idroclorotiazide. La stimolazione del sistema renina-angiotensina comporta la maggiore dipendenza della pressione arteriosa dalla concentrazione di angiotensina II, mentre l'efficacia di benazepril aumenta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Non esistono interazioni di natura farmacocinetica tra i componenti di Benazepril Idroclorotiazide Sandoz (benazepril cloridrato e idroclorotiazide) e la biodisponibilità di entrambi i componenti non viene alterata dall'assunzione contemporanea. La somministrazione della combinazione Benazepril Idroclorotiazide Sandoz compresse risulta bioequivalente all'assunzione di entrambi i componenti in compresse separate.

Almeno il 37% della dose di benazepril cloridrato somministrata oralmente viene assorbito. Il "profarmaco" viene poi rapidamente convertito nel metabolita farmacologicamente attivo benazeprilato. Dopo assunzione a

stomaco vuoto la concentrazione plasmatica massima di benazepril e benazeprilato viene raggiunta dopo 0,5 e 1-1,5 ore, rispettivamente. Idroclorotiazide viene assorbito per il 60-80% dopo somministrazione orale. I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti entro 1,5-3 ore dall'assunzione. Differenze nell'assorbimento di benazepril cloridrato e idroclorotiazide a digiuno sono di rilevanza clinica minore.

Nell'intervallo di dosaggio terapeutico la biodisponibilità sistemica di benazepril, benazeprilato e idroclorotiazide è quasi direttamente proporzionale al dosaggio. Le somministrazioni multiple non influenzano le proprietà farmacocinetiche di benazepril cloridrato e di idroclorotiazide.

### **Distribuzione**

Benazepril e benazeprilato si legano alle proteine del siero umano (soprattutto all'albumina) per circa il 95%. Il volume di distribuzione di benazeprilato allo stato stazionario è pari circa a 9 l.

Idroclorotiazide si accumula negli eritrociti. Nella fase di eliminazione la concentrazione negli eritrociti è da 3 a 9 volte più elevata che nel plasma. Circa il 40-70% di idroclorotiazide si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione nel corso della fase di eliminazione finale è stimato pari a 3-6 l/kg (corrispondenti a 210-420 l con un peso corporeo di 70 kg).

### **Biotrasformazione**

Benazepril viene metabolizzato in ampia percentuale; il metabolita principale è benazeprilato. Due altri metaboliti sono i coniugati acil-glucuronidi di benazepril e di benazeprilato. Una percentuale molto bassa di idroclorotiazide viene metabolizzata. Il solo metabolita che si rinviene (in tracce) è il 2-amino-4-cloro-*m*-benzenedisulfonamide.

### **Eliminazione**

Benazepril viene completamente eliminato dal plasma dopo 4 ore, principalmente attraverso biotrasformazione. L'eliminazione di benazepril è bifasica, con un'emivita iniziale di circa 3 ore e un'emivita finale di circa 22 ore. La fase terminale (dalle 24 ore) suggerisce un forte legame di benazepril con l'ACE. Benazeprilato viene eliminato attraverso reni e bile; naturalmente l'escrezione renale è la via principale nei pazienti con funzionalità renale normale. Solo l'1% della dose viene escreto nelle urine come benazepril in forma immodificata; il 20% della dose viene escreto come benazeprilato.

L'eliminazione di idroclorotiazide è bifasica, con un'emivita iniziale di circa 2 ore e un'emivita finale (da 10 a 12 ore) di circa 10 ore. L'eliminazione ha luogo quasi esclusivamente attraverso i reni nei pazienti con funzionalità renale normale. In media, il 50-75% di una dose orale viene rinvenuto nelle urine in forma immodificata.

### **Altre popolazioni speciali**

#### *Pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia*

L'assorbimento di benazepril e la conversione in benazeprilato non risultano alterati. Poiché l'eliminazione è in qualche modo più lenta, la concentrazione allo stato stazionario risulta più elevata in questo gruppo, rispetto ai soggetti sani o ai pazienti ipertesi.

#### *Anziani o pazienti con compromissione renale*

Le proprietà farmacocinetiche di benazepril e di benazeprilato non sono influenzate in maniera significativa da un'età più avanzata o da una lieve o modesta disfunzione renale (clearance della creatinina 30-80 ml/min). Le proprietà farmacocinetiche di idroclorotiazide risultano invece marcatamente influenzate in questi pazienti. L'eliminazione di questo diuretico risulta considerevolmente ridotta, con un conseguente sostanziale incremento della concentrazione plasmatica. La ridotta eliminazione nei pazienti anziani è attribuibile alla compromissione della funzionalità renale. La dose efficace negli anziani e in quelli con ridotta funzionalità renale può essere meno elevata rispetto ai pazienti più giovani con funzionalità renale normale. Benazepril Idroclorotiazide Sandoz risulta controindicato nel caso di pazienti con clearance della creatinina inferiore ai 30 ml/min.

#### *Compromissione epatica*

Le proprietà cinetiche di benazeprilato e di idroclorotiazide non sono influenzate dalla cirrosi epatica.

#### *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 benazeprilato dopo 1,5 ore dalla dose. È 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

I dati preclinici non rivelano alcun rischio specifico per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva con la combinazione di benazepril e di idroclorotiazide. Le sperimentazioni effettuate sul modello animale con benazepril o con idroclorotiazide in monoterapia hanno indotto embriotossicità (benazepril) ma non effetti teratogeni in tre specie (benazepril, idroclorotiazide).

Altri ACE-inibitori hanno indotto eventi avversi sullo sviluppo fetale, che hanno provocato la morte del feto e altri effetti congeniti, a carico principalmente del cranio. Sono stati segnalati anche fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Si ritiene che tali anomalie dello sviluppo siano imputabili in parte a un'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto e in parte all'ischemia risultante dall'ipotensione della madre e dalle riduzioni del flusso ematico fetale-placentare e dal rilascio di ossigeno/nutrienti al feto.

Negli studi condotti sul modello animale, idroclorotiazide ha attraversato la placenta.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa:*

lattosio monoidrato  
crospovidone  
olio di ricino idrogenato  
cellulosa microcristallina  
amido pregelatinizzato (mais)  
silice colloidale anidra.

*Rivestimento:*

lattosio monoidrato  
ipromellosa  
macrogol 4000  
titanio diossido (E171).  
ferro ossido giallo (E 172)  
ferro ossido rosso (E 172).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister in Aclar-PVC/Alluminio e inserite in un astuccio di cartone

Confezioni originali contenenti 14, 28, 42, 50 e 98 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz SpA  
Largo U. Boccioni, 1  
21040 Origgio (VA)

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 037422019-10 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister ACLAR/PVC/AL  
AIC n. 037422021 -10 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister ACLAR/PVC/AL  
AIC n. 037422033 - 10 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film 42 compresse in blister ACLAR/PVC/AL  
AIC n. 037422045 - 10 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister ACLAR/PVC/AL  
AIC n. 037422058 - 10 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister ACLAR/PVC/AL

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:  
Data dell'ultimo rinnovo:

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**