

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BENAZEPRIL SANDOZ 5 mg compresse rivestite con film
BENAZEPRIL SANDOZ 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di benazepril cloridrato

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 53,26 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di benazepril cloridrato

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 106,15 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

5 mg compressa rivestita con film:

compresse rivestite con film, convesse, rotonde, di colore giallo chiaro, con tacca di rottura su un lato.

10 mg compressa rivestita con film:

compresse rivestite con film, convesse, rotonde, di colore giallo con tacca di rottura su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Trattamento adiuvante dell'insufficienza cardiaca congestizia (New York Heart Association (NYHA) classe II-IV).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

La dose iniziale raccomandata per i pazienti non trattati con diuretici tiazidici è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 20 mg al giorno. Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria, generalmente ad intervalli di 1-2 settimane. In alcuni pazienti, l'effetto antipertensivo può diminuire verso la fine dell'intervallo di dosaggio. Il dosaggio totale giornaliero deve inoltre essere diviso in due dosi uguali. La dose giornaliera massima raccomandata di benazepril in pazienti ipertesi è di 40 mg, somministrata in singola dose o in due dosi.

Se da solo benazepril non produce una caduta sufficiente della pressione sanguigna, può essere somministrato un altro medicinale antipertensivo in concomitanza, come per esempio un diuretico tiazidico o un calcio antagonista (inizialmente a una dose bassa). Una posologia prudente o la riduzione del dosaggio devono essere considerati quando si inizia un trattamento con benazepril in pazienti in trattamento preesistente con diuretici in particolare in pazienti con grave deplezione di sodio e/o di volume. Questo può includere una riduzione temporanea della dose o la sospensione del trattamento diuretico (es. 2-3 giorni) prima dell'inizio della terapia con benazepril o la riduzione della dose iniziale di benazepril a 5 mg (invece di 10 mg) al fine di evitare un'eccessiva ipotensione. Una deplezione di volume e/o di sale deve essere corretta prima di iniziare la terapia con benazepril (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Si raccomanda la dose abituale di benazepril nei pazienti con una clearance della creatinina ≥ 30 ml/min.

Pazienti con danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min)

La dose iniziale è di 5 mg. La dose può essere aumentata fino a 10 mg al giorno. Per ogni ulteriore riduzione della pressione arteriosa deve essere aggiunto un diuretico non tiazidico o un altro medicinale antiipertensivo.

Insufficienza cardiaca congestizia (ICC)

La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg una volta al giorno. A causa del rischio di un forte calo della pressione arteriosa in risposta alla prima dose, i pazienti che assumono benazepril per la prima volta devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.4). La dose può essere aumentata a 5 mg una volta al giorno dopo 2-4 settimane, se non vengono adeguatamente alleviati sintomi di insufficienza cardiaca, a condizione che il paziente non abbia sviluppato ipotensione sintomatica o altri eventi avversi inaccettabili. A seconda della risposta clinica, la dose può essere ulteriormente aumentata a 10 mg e poi a 20 mg una volta al giorno ad intervalli appropriati.

La monosomministrazione giornaliera è generalmente efficace. Alcuni pazienti possono rispondere meglio ad un regime posologico di due volte al giorno. Studi clinici controllati indicano che i pazienti con insufficienza cardiaca più grave (classe NYHA IV) di solito richiedono dosi minori di benazepril rispetto ai pazienti con insufficienza cardiaca lieve o moderata (NYHA classe II e III).

Si raccomanda particolare cautela nella somministrazione e nella sorveglianza quando benazepril viene aggiunto alla terapia diuretica preesistente soprattutto in pazienti con grave deplezione di sodio e/o di volume. A seconda della situazione clinica possono essere considerati una riduzione della dose o la sospensione temporanea del trattamento diuretico prima dell'inizio della cura con benazepril. La deplezione di volume e/o di sale deve essere corretta prima di iniziare la terapia con benazepril.

Pazienti con danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min)

Nei pazienti con ICC con una clearance della creatinina <30 ml/min la dose giornaliera può essere aumentata a 10 mg, ma la somministrazione di una ridotta dose iniziale (2,5 mg una volta al giorno) può risultare essere ottimale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Gli effetti antipertensivi di benazepril sono stati valutati in uno studio in doppio cieco in pazienti pediatriche dai 7 a 16 anni di età. La dose iniziale abituale è di 0,2 mg/kg (fino ad una dose massima di 10 mg/die). Il dosaggio è stato aggiustato in base alla risposta della pressione arteriosa fino ad una dose massima di 0,6 mg/kg (o una dose massima giornaliera di 40 mg) (vedere paragrafo 5.1). La farmacocinetica di benazepril è stata valutata in pazienti pediatriche da 6 a 16 anni di età (vedere paragrafo 5.2).

Il trattamento con benazepril non è raccomandato in pazienti pediatriche con meno di 7 anni di età (peso corporeo <25 kg), e nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare <30 ml/min in quanto non vi sono dati sufficienti per poter raccomandare un dosaggio in questi gruppi.

I bambini che non possono deglutire le compresse, o per i quali la dose calcolata (mg/kg) non corrisponde ai dosaggi disponibili delle compresse, non devono ricevere benazepril compresse. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei bambini con ICC.

Non ci sono informazioni circa la somministrazione a lungo termine in pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Anziani

La dose abituale iniziale per il trattamento dell'ipertensione è 5 mg una volta al giorno, che può essere aumentata a 10 mg.

Modo di somministrazione

BENAZEPRIL SANDOZ deve essere assunto alla stessa ora ogni giorno, preferibilmente la mattina con un bicchiere di acqua.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo, ad un qualsiasi altro ACE inibitore, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- anamnesi di angioedema (ereditario, idiopatico o dovuto ad un angioedema precedente con ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRAs));
- stenosi bilaterale dell'arteria renale;
- trapianto renale;
- stenosi aortica e della valvola mitrale emodinamicamente rilevante/cardiomiopatia ipertrofica;
- iperaldosteronismo primario;
- l'uso concomitante di BENAZEPRIL 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 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. BENAZEPRIL 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 d'impiego

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).

Reazioni anafilattoidi e affini

Presumibilmente perché gli ACE- inibitori influenzano il metabolismo degli eicosanoidi e dei polipeptidi, compresa la bradichinina endogena, i pazienti trattati con ACE inibitori (incluso benazepril) possono manifestare una serie di reazioni avverse, alcune delle quali gravi.

Ipersensibilità/Angioedema

È stato segnalato angioedema di viso, labbra, lingua, glottide e laringe in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso benazepril. In tali casi benazepril deve essere immediatamente interrotto e bisogna fornire una terapia e un monitoraggio appropriato fino a risoluzione completa e permanente dei segni e dei sintomi. Laddove il gonfiore sia limitato al viso e alle labbra, la condizione si risolve generalmente senza trattamento o con antistaminici. L'angioedema con edema laringeo può essere fatale. Deve essere somministrata immediatamente una terapia appropriata laddove la lingua, la glottide o la laringe siano coinvolte, ad esempio tramite un'iniezione di adrenalina sottocutanea 1:1000 (0,3-0,5 ml) e/o misure per garantire la pervietà delle vie aeree.

I pazienti con una storia di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori possono essere ad aumentato rischio di angioedema durante l'assunzione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3). Sono state segnalate altre reazioni di ipersensibilità.

L'incidenza di angioedema durante la terapia con ACE-inibitori è stata segnalata essere più alta nei pazienti neri di origine africana che in pazienti 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 SANDOZ. Il trattamento con BENAZEPRIL 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

La probabilità e la gravità delle reazioni anafilattiche e anafilattoidi al veleno degli insetti e ad altri allergeni aumentano con durante la terapia ACE inibitori. Due pazienti sottoposti a trattamento desensibilizzante al veleno di imenotteri mentre ricevevano un trattamento a base di ACE-inibitori hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate quando gli ACE-inibitori sono stati temporaneamente sospesi, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente. Deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di benazepril prima di iniziare la terapia di desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi durante esposizione a membrana

Reazioni anafilattoidi sono state segnalate in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso durante la terapia con un ACE-inibitore. Reazioni anafilattoidi sono state segnalate anche in pazienti sottoposti ad aferesi di lipoproteine a bassa densità con destran solfato.

Ipotensione sintomatica

Come con altri ACE-inibitori, l'ipotensione sintomatica è stata osservata in rari casi, tipicamente in pazienti con deplezione di volume o sali a seguito di una prolungata terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito. La deplezione di volume e/o sale deve essere corretta prima di iniziare la terapia con benazepril. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, somministrare soluzione fisiologica di cloruro di sodio IV. Il trattamento con benazepril può proseguire quando pressione e volume tornano alla normalità. In pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia, la terapia con ACE-inibitori può causare ipotensione eccessiva che può essere associata a oliguria e/o a progressiva azotemia e (raramente) ad insufficienza renale acuta. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico, e devono essere seguiti attentamente per le prime 2 settimane di trattamento e ogni volta che si aumenta la dose di benazepril o di diuretico.

Agranulocitosi/neutropenia

Un altro ACE inibitore, captopril, ha dimostrato di causare agranulocitosi e depressione midollare; tali effetti si verificano più frequentemente nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto se hanno anche una malattia collageneo-vascolare come il lupus eritematoso o sclerodermia sistemica. Non sono disponibili dati sufficienti da studi clinici per mostrare se benazepril sia o no causa di una simile incidenza di agranulocitosi. Dovrebbe essere considerato il monitoraggio della conta dei globuli bianchi in pazienti con malattia collageneo-vascolare, soprattutto se la malattia è associata a compromissione della funzionalità renale.

Epatite e insufficienza epatica

Ci sono state rare segnalazioni di epatite prevalentemente colestatica e casi isolati di insufficienza epatica acuta, alcuni dei quali fatali, in pazienti trattati con ACE-inibitori. Il meccanismo non è noto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppano ittero o marcato innalzamento degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere tenuti sotto sorveglianza medica.

Compromissione della funzionalità renale

Cambiamenti nella funzionalità renale possono verificarsi in pazienti suscettibili. In pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia, la cui funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina - angiotensina - aldosterone, il trattamento con ACE inibitori può essere associato a oliguria e/o progressiva azotemia e (raramente) insufficienza renale acuta. In un piccolo studio su pazienti ipertesi con stenosi dell'arteria renale in un rene o stenosi bilaterale dell'arteria renale, il trattamento con benazepril è stato associato ad un aumento di azotemia e creatininemia; questi aumenti erano reversibili con la sospensione del benazepril o della terapia diuretica, o di entrambi. Se questi pazienti vengono trattati con ACE-inibitori, la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia. In alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente malattia vascolare renale preesistente si sono sviluppati elevati livelli di azotemia e creatininemia (generalmente lievi e transitori), soprattutto quando il benazepril è stato somministrato con un diuretico. Questo è più probabile che si verifichi in pazienti con compromissione renale preesistente. Può essere necessaria una riduzione della dose di benazepril e/o la sospensione del diuretico. La valutazione del paziente iperteso deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Tosse

È stata segnalata tosse secca persistente con ACE inibitori, presumibilmente a causa di inibita degradazione della bradichinina endogena. Questa tosse si risolve sempre dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata nella diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/anestesia

Prima dell'intervento chirurgico l'anestesista deve essere informato che il paziente è in cura con un ACE-inibitore. Durante l'anestesia con agenti che inducono ipotensione, gli ACE-inibitori possono bloccare la formazione di angiotensina II, secondaria al rilascio compensatorio di renina. L'ipotensione che si manifesta a causa di questo meccanismo deve essere corretta mediante espansione del volume.

Iperpotassiemia

Durante il trattamento con ACE-inibitori, sono stati osservati in rare occasioni elevati livelli sierici di potassio. Negli studi clinici per l'ipertensione non è stata segnalata nessuna interruzione di benazepril per iperpotassiemia. 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 (vedere paragrafo 4.5).

In uno studio su pazienti con malattia renale cronica progressiva, alcuni pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di iperpotassiemia. Nei pazienti con progressiva malattia renale cronica si deve monitorare il potassio sierico.

I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi aortica o mitralica

Come per tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica.

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, devono essere attentamente monitorati i livelli di glicemia durante il primo mese di trattamento con ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.5).

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente 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.

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 ed altre forme di interazione

Diuretici

I pazienti in trattamento con diuretici o i pazienti con deplezione di liquidi possono manifestare occasionalmente un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna all'inizio del trattamento con un ACE-inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi in tali pazienti può essere minimizzata interrompendo la terapia diuretica 2-3 giorni prima di iniziare il trattamento con benazepril (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con benazepril 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 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 medicinali sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Simpaticomimetici

Riduzione degli effetti antiipertensivi.

Allopurinolo, procainamide, terapia citostatica, medicinali immunosoppressori, corticosteroidi sistemici e altri medicinali che influenzano il quadro sanguigno

Possibile aumento delle reazioni ematologiche, specialmente leucocitosi e leucopenia.

Medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico utilizzato come prodotto medicinale antiinfiammatorio

Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'utilizzo concomitante di ACE-inibitori e FANS può condurre a 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 una precaria funzione renale preesistente. L'associazione deve essere somministrata con cautela, in particolare negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prestare attenzione al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente nel prosieguo.

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.

Litio

L'aumento dei livelli sierici di litio e sintomi di tossicità da litio sono stati segnalati in pazienti trattati con ACE-inibitori (incluso benazepril) durante la terapia con il litio. Questi medicinali devono essere somministrati contemporaneamente con cautela e si raccomanda il monitoraggio frequente dei livelli sierici di litio. Se viene usato anche un diuretico, il rischio di tossicità da litio può essere aumentato.

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

Terapia concomitante con ACE-inibitori e 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).

Altri agenti con proprietà antiipertensive

Benazepril può aumentare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi. I dosaggi devono essere adeguati di conseguenza.

Antidiabetici

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto della diminuzione del glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno può essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con compromissione della funzionalità renale. Tali pazienti pertanto devono essere informati circa la possibilità di reazioni ipoglicemiche e devono essere di conseguenza monitorati.

Eritropoietina

La risposta del paziente all'eritropoietina potrebbe diminuire se usata in concomitanza con ACE inibitori (incluso benazepril).

Oro

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

Probenecid

Il pretrattamento con probenecid può aumentare la risposta farmacodinamica degli ACE-inibitori. Può essere necessario un aggiustamento della dose.

La farmacocinetica di benazepril cloridrato non è influenzata dai seguenti medicinali:

idroclorotiazide, furosemide, clortalidone, digossina, propranololo, atenololo, nifedipina, amlodipina, naprossene, acido acetilsalicilico, o cimetidina. Allo stesso modo la somministrazione di benazepril cloridrato non influenza sostanzialmente la farmacocinetica di questi medicinali (le cinetiche di cimetidina non sono state studiate).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE-inibitori è controindicato durante il 2° e 3° 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, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di BENAZEPRIL 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 SANDOZ può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di eventi avversi.

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

Come con gli altri medicinali antiipertensivi, si consiglia di prestare cautela durante la guida o l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Benazepril è ben tollerato. Le reazioni avverse associate con benazepril e altri ACE-inibitori sono elencate di seguito.

Il profilo degli eventi avversi per i pazienti pediatrici sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti. Non ci sono informazioni circa la somministrazione a lungo termine nei pazienti pediatrici e degli effetti sulla crescita, la pubertà e sviluppo generale.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono state classificate in base alla frequenza, le più frequenti per prime, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), molto raro ($<1/10.000$), compresi casi isolati. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse a benazepril da fonti multiple

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Riduzione dell'emoglobina, dell'ematocrito e dei leucociti
Non comune	Anemia, anemia aplastica, leucopenia
Molto raro	Anemia emolitica, trombocitopenia (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, agranulocitosi/neutropenia)
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Angioedema, edema delle labbra, edema del viso (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, reazioni anafilattoidi e affini)
Patologie endocrine	
Frequenza non nota	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi psichiatrici	
Raro	Insonnia, nervosismo e parestesia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, capogiro
Non comune	Alterazioni dell'umore, confusione mentale
Raro	Sonnolenza
Molto raro	Disgeusia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Molto raro	Tinnito
Patologie cardiache	
Comune	Palpitazioni, sintomi ortostatici, sincope
Raro	Ipotensione ortostatica, dolore toracico, angina pectoris, aritmia
Molto raro	Infarto del miocardio, tachicardia, accidente cerebrovascolare
Patologie vascolari	
Comune	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Tosse, sintomi da infezione del tratto respiratorio superiore, bronchiti
Non comune	Dispnea
Molto raro	Broncospasmo, glossite, xerostomia
Patologie gastrointestinali	
Comune	Patologie gastrointestinali
Non comune	Anoressia
Raro	Diarrea, stipsi, nausea, vomito, dolore addominale

Molto raro	Pancreatite, ileo
Patologie epatobiliari	
Raro	Epatiti (principalmente colestatica), ittero colestatico (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, epatiti e insufficienza epatica)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea, prurito, reazioni di fotosensibilità
Raro	Pemfigo, orticaria
Molto raro	Sindrome di Stevens-Johnson, alopecia, psoriasi, fenomeno di Raynaud
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Raro	Artralgia, artriti, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Pollachiuria
Non comune	Proteinuria
Raro	Aumento dell'azoto ureico nel sangue, aumento della creatinina nel sangue, uremia
Molto raro	Compromissione renale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)
Patologie del sistema riproduttivo e allattamento	
Non comune	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Affaticamento

Reazioni avverse con benazepril dall'esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse (Tabella 2) sono state segnalate durante l'uso post-marketing.

Poiché queste reazioni sono state segnalate spontaneamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è sempre possibile stimare in modo affidabile le loro frequenze.

Tabella 2 Reazioni avverse con benazepril da esperienza di post marketing (frequenza non nota)

Patologie del sangue e del sistema linfatico Agranulocitosi, neutropenia (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema immunitario Angioedema dell'intestino tenue, reazione anafilattoide (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del metabolismo e della nutrizione Iperkalemia (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio Compromissione della vista

Esami di laboratorio

Come con altri ACE inibitori, in < 0,1% dei pazienti in trattamento per l'ipertensione essenziale con benazepril da solo è stato osservato un piccolo aumento dell'azoto ureico nel sangue (BUN) e della creatinina sierica, che sono risultati reversibili con l'interruzione della terapia. Gli aumenti sono molto più probabili in pazienti in trattamento anche con diuretico o in pazienti con stenosi dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4).

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

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 a insufficienza renale.

Gestione

Se l'ingestione è recente, dovrebbe essere considerata la somministrazione di carbone attivo.

La decontaminazione gastrica (per es. vomito, lavanda gastrica) potrebbe essere considerata in casi individuali, subito dopo l'ingestione.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per la pressione arteriosa e per sintomi clinici. Dovrebbe essere effettuato un trattamento di supporto per garantire un'adeguata idratazione e mantenere la pressione arteriosa sistemica.

In caso di marcata ipotensione, deve essere somministrata per via endovenosa una soluzione fisiologica di cloruro di sodio: a seconda della situazione clinica può essere considerato l'uso di vasopressori (es. catecolamine IV).

Sebbene il metabolita attivo benazeprilato sia solo leggermente dializzabile, la dialisi potrebbe essere considerata nei pazienti in sovradosaggio con grave compromissione della funzionalità renale per supportare una normale eliminazione (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori.

Codice ATC: C09AA07

Meccanismo di azione

Benazepril (benazepril HCl) è un prodotto che, dopo essere idrolizzato nel principio attivo benazeprilato, inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e blocca quindi la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II. Questo riduce tutti gli effetti mediati dall'angiotensina II – per es. la vasocostrizione e la produzione di aldosterone, che promuove il riassorbimento di acqua e sodio nei tubuli renali- e l'elevata gittata cardiaca. Benazepril diminuisce il riflesso simpatico indotto dall'aumento della frequenza cardiaca che si verifica in risposta alla vasodilatazione (vedere paragrafo Studi clinici).

Studi clinici

Iperensione

Come tutti gli ACE inibitori, il benazepril inibisce anche la degradazione del vasodilatatore bradichinina tramite una chininasi: questa inibizione può contribuire all'effetto antiipertensivo.

Benazepril riduce la pressione arteriosa da seduti, in posizione supina e in piedi in tutti gli stadi di ipertensione. In molti pazienti, l'attività antiipertensiva si raggiunge in circa 1 ora dopo la somministrazione di una singola dose orale, e la massima riduzione si raggiunge entro 2-4- ore. Gli effetti antiipertensivi si protraggono per almeno 24 ore dopo la somministrazione. Durante somministrazione ripetuta la massima riduzione della pressione ematica con ogni dose è generalmente ottenuta dopo 1 settimana di trattamento e continua durante la terapia a lungo termine. Gli effetti antiipertensivi perdurano senza distinzione di razza, età, o attività al basale della renina plasmatica. La dose giornaliera massima raccomandata di benazepril in pazienti ipertesi è di 40 mg, somministrata in singola dose o due dosi. Una dose di 80 mg dà un aumento della risposta, ma l'esperienza con questa dose è limitata.

Gli effetti antipertensivi di benazepril non differiscono sensibilmente tra i pazienti trattati con diete ad alto contenuto di sodio o basso contenuto di sodio.

La brusca sospensione di benazepril non è stata associata ad un rapido aumento della pressione del sangue. In uno studio in soggetti sani, singole dosi di benazepril hanno prodotto un aumento del flusso ematico renale e non ha avuto effetto sulla velocità di filtrazione glomerulare.

Gli effetti antiipertensivi di benazepril e dei diuretici tiazidici sono sinergici. L'uso concomitante di benazepril con altri medicinali antipertensivi, tra cui beta-bloccanti e calcio-antagonisti, ha generalmente prodotto ulteriori riduzioni della pressione arteriosa.

In uno studio clinico su 107 pazienti pediatriche, da 7 a 16 anni di età, con pressione sistolica o diastolica superiore al 95° percentile, ai pazienti sono stati somministrati 0,1 o 0,2 mg/kg poi aumentati fino a 0,3 o 0,6 mg/kg, con una dose massima di 40 mg una volta al giorno. Dopo quattro settimane di trattamento, 85 pazienti la cui pressione è stata ridotta durante la terapia sono stati poi randomizzati con placebo o tre gruppi di dosaggio con benazepril (ossia 5 o 10 mg/die, 10 o 20 mg/die, 20 o 40 mg/die, a seconda del peso corporeo) e sono stati seguiti per altre due settimane. Al termine di due settimane, la pressione arteriosa (sistolica e diastolica) nei bambini trattati con placebo è aumentata di 4-6 mmHg in più rispetto ai bambini con benazepril. Nessuna dose-risposta è stata osservata per i tre gruppi di dosaggio.

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.

Insufficienza cardiaca congestizia (ICC)

In pazienti pretrattati con digitale e con un diuretico, benazepril ha portato un aumento della gittata cardiaca e della tolleranza all'esercizio fisico, e una riduzione della pressione polmonare, della resistenza vascolare sistemica e della pressione sanguigna. La frequenza cardiaca è stata leggermente ridotta. Il trattamento con benazepril in pazienti con ICC ha anche diminuito la fatica, i rantoli, l'edema, e ha migliorato la classe NYHA. Studi clinici hanno dimostrato che il miglioramento delle variabili emodinamiche dura 24 ore con somministrazione unica giornaliera.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Almeno il 37% della dose orale di benazepril HCl è assorbita. Il profarmaco viene rapidamente convertito nel metabolita farmacologicamente attivo, il benazeprilato. Dopo somministrazione di benazepril HCl a stomaco vuoto, i picchi di concentrazione plasmatica di benazepril e benazeprilato sono raggiunti dopo 30 e 60-90 minuti, rispettivamente.

La biodisponibilità assoluta di benazeprilato dopo somministrazione orale di benazepril HCl è circa il 28% della biodisponibilità dopo somministrazione IV del metabolita stesso. Assumendo la compressa dopo i pasti l'assorbimento viene ritardato, ma non influenza la quantità assorbita e convertita in benazeprilato. Benazepril HCl, pertanto, può essere assunto con o senza cibo.

In un range di dosaggio compreso tra 5-20 mg, l'AUC e il picco di concentrazione plasmatica di benazepril e benazeprilato sono approssimativamente proporzionali alla quantità del dosaggio. Deviazioni piccole ma statisticamente significative del rapporto proporzionalità-dose, sono state osservate in range di dosaggi più ampi di 2-80 mg. Questo può essere dovuto al legame saturabile di benazeprilato all'ACE.

La cinetica non cambia durante dosi multiple (5-20 mg una volta al giorno). Benazepril non si accumula. Benazeprilato si accumula solo leggermente, l'AUC allo stato stazionario è di circa il 20% superiore a quella osservata durante il primo intervallo di dosaggio di 24 ore. L'effettiva emivita di accumulo di benazeprilato è 10-11 ore. I livelli di steady-state vengono raggiunti dopo 2-3 giorni.

Distribuzione

Circa il 95% di benazepril e benazeprilato si legano alle proteine sieriche umane (principalmente albumina). Il legame non è influenzato dall'età. Il volume di distribuzione allo stato stazionario di benazeprilato è di circa 9 litri.

Biotrasformazione

Benazepril è ampiamente metabolizzato, il principale metabolita è benazeprilato. Questa conversione avviene per idrolisi enzimatica, principalmente nel fegato. Altri due metaboliti sono i coniugati acil glucuronidi di benazepril e benazeprilato.

Eliminazione

Benazepril è eliminato principalmente attraverso clearance metabolica. Benazeprilato viene eliminato attraverso i reni e la bile; l'escrezione renale è la via principale in pazienti con funzionalità renale normale. A livello sistemico la clearance metabolica disponibile di benazeprilato è di secondaria importanza. Nelle urine, la quantità di benazepril è minore dell'1% e la quantità di benazeprilato è circa il 20% di una dose orale. Eliminazione del benazepril dal plasma è completa dopo 4 ore. L'eliminazione di benazeprilato è bifasica con una emivita iniziale di circa 3 ore e un'emivita terminale di circa 22 ore. La fase di eliminazione terminale (dalle 24 ore in poi) suggerisce un forte legame di benazeprilato all'ACE.

Popolazioni particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici, (n =45), ipertesi, di età compresa tra 6 e 16 anni, a cui erano somministrate dosi multiple giornaliere di benazepril cloridrato (da 0,1 a 0,5 mg/kg), la clearance di benazeprilato per bambini da 6 a 12 anni era 0,35 l/h/kg, più del doppio rispetto a quello degli adulti sani trattati con una singola dose di 10 mg (0,13 l/h/kg). Negli adolescenti (di età compresa tra 13 a 16 anni), era 0,17 l/h/kg, il 27% superiore a quello degli adulti sani. Il termine dell'emivita di eliminazione di benazeprilato nei pazienti pediatrici era di circa 5 ore, un terzo di quello osservato negli adulti.

Pazienti ipertesi

Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di benazeprilato sono correlate con le quantità della dose giornaliera.

Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia

L'assorbimento di benazepril e la sua conversione a benazeprilato non sono interessati. Poiché l'eliminazione è leggermente più lenta, le concentrazioni allo stato stazionario di benazeprilato tendono ad essere più alte in questo gruppo rispetto ai soggetti sani o pazienti ipertesi.

Età, danno renale da lieve a moderato, sindrome nefrosica e insufficienza epatica

La cinetica di benazepril e benazeprilato non sono fortemente influenzate dall'età avanzata, dalla compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min), o sindrome nefrosica. La cinetica e la biodisponibilità di benazeprilato non sono influenzate in pazienti con disfunzione epatica dovuta a cirrosi, e l'aggiustamento della dose non è necessaria in tali pazienti.

Danno renale grave e malattia renale allo stadio terminale

La cinetica di benazeprilato è sostanzialmente influenzata da grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min), la quale richiede la riduzione del dosaggio a seguito di una eliminazione più lenta e un più alto accumulo. Benazepril e benazeprilato sono eliminati dal plasma anche in pazienti con malattia renale allo stadio terminale, la cinetica è simile a quella dei pazienti con insufficienza renale grave. La clearance non renale (cioè biliare o metabolica) compensa in parte per la clearance renale carente.

Emodialisi

Emodialisi regolare a partire almeno 2 ore dopo la somministrazione di benazepril cloridrato non influenza significativamente le concentrazioni plasmatiche di benazepril e benazeprilato, il che significa che nessuna ulteriore dose deve essere somministrata dopo la dialisi. Solo una piccola quantità di benazeprilato viene rimosso dall'organismo mediante dialisi.

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

Studi di tossicità riproduttiva

Nessun evento avverso sulla funzionalità riproduttiva è stato osservato nei ratti maschi e femmine trattati con dosi fino a 500 mg/kg/die di benazepril cloridrato.

Non sono stati riscontrati effetti diretti embriotossici, fetotossici o teratogeni nei topi trattati con dosi fino a 150 mg/kg/die, nei ratti trattati fino a 500 mg/kg/giorno, e nei conigli trattati fino a 5 mg/kg/die.

Mutagenicità

In una serie di test effettuati in vitro e in vivo non è stato rilevato alcun potenziale mutageno.

Cancerogenicità

Nessuna evidenza di un effetto cancerogeno è stata vista quando benazepril HCl è stato somministrato nei ratti in dosi fino a 150 mg/kg/die (250 volte la dose massima umana totale). Nessuna evidenza di cancerogenicità è stata osservata quando benazepril cloridrato è stato somministrato per 104 settimane nei topi nelle stesse dosi.

Tossicità giovanile

Non sono stati condotti studi non clinici con lo scopo di indagare il potenziale di tossicità giovanile di benazepril cloridrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

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

Rivestimento:

lattosio (come monoidrato)
ipromellosa
macrogol 4000
titanio diossido (E 171)

5 mg e 10 mg compresse rivestite con film:

ferro ossido giallo (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 blisters in Aclar-PVC/alluminio ed inserite in un cartone.

Confezioni: 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100, 280 (20x14), 280 compresse rivestite con film.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANDOZ S.p.A.
Largo U. Boccioni, 1
21040 Origgio (VA)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465010

5 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465022

5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465034

5 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465046

5 mg compresse rivestite con film 42 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465059

5 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465061

5 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465073

5 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465085

5 mg compresse rivestite con film 280 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465097

5 mg compresse rivestite con film 280 (20X14) compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465109

10 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465111

10 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465123

10 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465135

10 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465147

10 mg compresse rivestite con film 42 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465150

10 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465162

10 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465174

10 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465186

10 mg compresse rivestite con film 280 compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465198

10 mg compresse rivestite con film 280 (20X14) compresse in blister ACLAR/PVC/AL
AIC N. 037465200

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 11 Gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO