

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 5/10 mg di benazepril cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film di forma ovale (4x8 mm), di colore giallo chiaro e con tacca su entrambi i lati.
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film di forma ovale (11x5,5 mm), di colore giallo e con tacca su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Iperensione essenziale, insufficienza cardiaca congestizia – in aggiunta a diuretici e soprattutto a glicosidi digitalici nei casi di grave insufficienza cardiaca congestizia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

BENAZEPRIL EG non è raccomandato nei bambini poiché non vi sono dati sufficienti riguardo la sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Iperensione essenziale

Da 10 a 20 mg/die da dividere in una o due dosi. La dose massima giornaliera è 40 mg.

Insufficienza cardiaca congestizia

Inizialmente 2,5 mg al giorno. Dopo 2-4 settimane il dosaggio può essere aumentato fino a 5 mg/die. Dose massima: 20 mg/die.

Dosaggio in caso di compromissione della funzione renale

Se la clearance della creatinina è inferiore ai 30 ml/min la dose per il trattamento dell'iperensione essenziale deve essere ridotta. In caso di compromissione della funzione renale come pure in pazienti con insufficienza cardiaca la dose non deve superare i 10 mg.

Modo di somministrazione:

Le compresse possono essere assunte con o senza cibo e con una sufficiente quantità di liquido (ad es. un bicchiere d'acqua).

La dose quotidiana di BENAZEPRIL EG deve essere assunta al mattino in dose singola; essa può comunque essere suddivisa in due singole dosi da assumere al mattino ed alla sera.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al benazepril cloridrato, ad altri ACE inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Storia di edema angioneurotico correlato a precedente terapia con ACE inibitori.

- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.
- Stenosi bilaterale dell'arteria renale.
- Trapianto di rene.
- Stenosi delle valvole aortica e mitrale rilevante sotto il profilo emodinamico/cardiomiopatia ipertrofica.
- Iperaldosteronismo primario.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Benazepril EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan benazepril 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

Reazioni anafilattoidi e reazioni correlate

Poiché gli inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina influiscono sul metabolismo degli eicosanoidi e dei polipeptidi, inclusa bradichinina endogena, i pazienti che assumono ACE inibitori (incluso benazepril) possono manifestare una varietà di reazioni anafilattoidi e reazioni correlate, alcune delle quali gravi.

Angioedema

È stato segnalato raramente edema angioneurotico con la somministrazione di ACE inibitori incluso il benazepril.

Può verificarsi angioedema durante le prime settimane di trattamento. In rari casi tuttavia l'angioedema può manifestarsi dopo un utilizzo a lungo termine. In alcuni casi si sono osservati sintomi fino a 2 anni dopo l'inizio del trattamento.

Tali reazioni devono essere considerate come indicazione di interrompere immediatamente la terapia e monitorare attentamente il paziente.

Qualora il trattamento antipertensivo sia necessario, la terapia deve continuare con un altro trattamento antipertensivo che non preveda l'utilizzo di un ACE inibitore.

Dove il rigonfiamento è limitato a faccia, labbra e bocca, la condizione solitamente si risolve senza ulteriore trattamento, sebbene gli antistaminici possano essere utili per alleviare i sintomi. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente finché il rigonfiamento non è risolto. Comunque, quando vi è un coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, che può provocare ostruzione delle vie aeree, si deve prontamente somministrare adrenalina per via sottocutanea (0,5 ml 1:1000) quando indicato.

Angioedema con edema della laringe può essere fatale.

I pazienti con una storia di angioedema non correlato alla terapia con ACE inibitori possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema mentre assumono 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 risultata essere maggiore nei pazienti neri di origine africana rispetto ai 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. Il trattamento con benazepril 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

Due pazienti in trattamento desensibilizzante al veleno di imenottero mentre assumevano ACE inibitori hanno avuto reazioni anafilattoidi pericolose per la vita.

Negli stessi pazienti, queste reazioni sono scomparse quando la terapia con ACE inibitori è stata temporaneamente sospesa, sono riapparse con un'esposizione accidentale del paziente.

Reazioni anafilattoidi durante l'esposizione della membrana/Dialisi

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso quando trattati con un ACE-inibitore. I sintomi possono essere rigonfiamento del viso, vampate di calore, ipotensione e dispnea e possono verificarsi entro pochi minuti dopo l'inizio della dialisi.

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi in pazienti sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità con assorbimento di destran solfato.

Ipotensione sintomatica

Il benazepril può causare una profonda caduta della pressione sanguigna, soprattutto dopo somministrazione della prima dose. Come con altri ACE inibitori, l'ipotensione sintomatica è stata osservata in casi rari, di solito in pazienti con deplezione salina o della volemia a causa di prolungata terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito.

Prima di iniziare la terapia con il benazepril si deve correggere la deplezione della volemia e/o salina. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, somministrare soluzione fisiologica endovenosa.

Il trattamento con il benazepril può proseguire fin quando la pressione sanguigna e la volemia sono tornati alla normalità. Nei pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia, la terapia con ACE-inibitori può causare ipotensione eccessiva, che può essere associata ad oliguria e/o progressiva azotemia e (raramente) ad insufficienza renale acuta. In tali pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico, ma devono essere monitorati attentamente per le prime 2 settimane di trattamento e ogni volta che viene aumentata la dose del benazepril o dei diuretici.

Simili considerazioni possono essere applicate a pazienti con patologia cardiaca ischemica o cerebrovascolare nei quali una eccessiva caduta della pressione sanguigna può provocare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

La pressione sanguigna ed i parametri di laboratorio devono essere attentamente monitorati, soprattutto in pazienti con

- deplezione sodica o ipovolemia
- grave scompenso cardiaco
- disfunzione renale
- età superiore ai 65 anni
- grave ipertensione

Differenze etniche

Al pari di altri ACE inibitori, il benazepril può essere meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna in pazienti neri rispetto ai pazienti non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione nera ipertesa.

Pazienti con ipertensione renovascolare

In pazienti affetti da ipertensione renovascolare e pregressa stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria del rene solitario trattati con il benazepril, c'è un rischio aumentato di grave ipotensione ed insufficienza renale. Il trattamento con diuretici può in qualche modo contribuire a ciò. La perdita della funzione renale può manifestarsi anche solo con lievi alterazioni della creatinina sierica, persino in pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato in ospedale, sotto stretto controllo medico, con posologie ridotte ed accuratamente titolate. Il trattamento diuretico deve essere sospeso e la funzione renale monitorata durante le prime settimane di trattamento.

Compromissione della funzione renale

Cambiamenti nella funzione renale possono verificarsi in pazienti suscettibili. Nei pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia, la cui funzione 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 solo rene o stenosi bilaterale dell'arteria renale, il trattamento con il benazepril è stato associato a un aumento dell'azoto ureico nel sangue, e la creatinina sierica; questi aumenti erano reversibili dopo interruzione della terapia con il benazepril o una terapia diuretica, o entrambi. Se questi pazienti vengono trattati con ACE-inibitori, la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

Alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renale vascolare preesistente hanno sviluppato elevati livelli di azoto ureico nel sangue e di creatinina sierica (di solito lievi e transitori), soprattutto quando il benazepril è stato somministrato con un diuretico. Questo è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Può essere necessaria la riduzione del dosaggio del benazepril e/o la sospensione del diuretico. La valutazione del paziente iperteso deve sempre includere una valutazione della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

Agranulocitosi/Neutropenia

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. È stato dimostrato che il captopril, un altro ACE inibitore, provoca agranulocitosi e depressione del midollo osseo; tali effetti si verificano più frequentemente in pazienti con compromissione renale, specialmente se soffrono anche di una malattia collagene-vascolare come lupus eritematoso sistemico o sclerodermia. Non sono disponibili dati sufficienti provenienti da studi clinici del benazepril per mostrare o meno se questo causa un'incidenza simile di agranulocitosi. Deve essere preso in considerazione un monitoraggio della conta dei globuli bianchi nei pazienti con malattia collagene-vascolare, soprattutto se la malattia è associata a compromissione della funzione renale.

Il benazepril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con patologie collagene-vascolari, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o che presentano una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in caso di preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con il benazepril si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e i pazienti devono essere invitati a segnalare qualunque segno di infezione.

Epatite/insufficienza epatica

Sono stati segnalati rari casi di epatite colestatica predominante e casi isolati di insufficienza epatica acuta, alcune delle quali fatali, in pazienti trattati con ACE-inibitori. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto.

I pazienti che assumono ACE inibitori e sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere gli ACE inibitori ed essere tenuti sotto controllo medico.

Gravidanza

Gli ACE inibitori non devono essere somministrati in gravidanza. A meno che la terapia con ACE inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare ad un trattamento antipertensivo alternativo che abbia un profilo di sicurezza comprovato per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere sospeso immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Tosse

Con gli ACE inibitori è stata segnalata tosse persistente non riproduttiva, presumibilmente a causa di un'inibita degradazione della bradichinina endogena. Questa tosse si risolve sempre alla sospensione della terapia. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nel formulare una diagnosi differenziale di tosse.

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, diabete mellito, ipoaldosteronismo 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).

Intervento chirurgico/anestesia

Il benazepril può causare ipotensione e persino shock ipotensivo in pazienti sottoposti ad un intervento di chirurgia maggiore o durante l'anestesia a causa di un aumento degli altri potenziali effetti ipotensivi. Prima di un intervento chirurgico l'anestesista deve essere informato del fatto che il paziente è in terapia con ACE inibitore. Se non è possibile sospendere il benazepril, il volume deve essere gestito con cura. Durante

anestesia con agenti che inducono ipotensione, gli ACE inibitori possono bloccare la formazione di angiotensina II secondaria per un rilascio compensatorio di renina. L'ipotensione che si verifica per questo meccanismo deve essere corretta da un'espansione di volume.

Proteinuria

Può manifestarsi soprattutto in pazienti con preesistente compromissione della funzione renale o dopo somministrazione di dosi relativamente alte del benazepril.

Pazienti diabetici

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, si deve tenere sotto stretto controllo la glicemia durante i primi mesi di trattamento con un ACE inibitore.

Bambini e adolescenti (< 18 anni)

L'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite

Stenosi aortica o mitrale

Come con tutti gli altri vasodilatatori, si deve prestare particolare attenzione nei pazienti che soffrono di stenosi aortica o mitrale.

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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene olio di ricino idrogenato che può causare disturbi gastrici e diarrea.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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).

Diuretici

I pazienti in trattamento con diuretici, e specialmente quelli con deplezione salina e/o della volemia, possono manifestare occasionalmente un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna quando si inizia una terapia con un ACE inibitore. La comparsa di effetti ipotensivi in questi pazienti può essere diminuita sospendendo la terapia con il diuretico (per almeno tre giorni prima del trattamento con il benazepril), aumentando l'assunzione di sale prima dell'assunzione dell'ACE inibitore e iniziando la terapia con l'ACE inibitore alle dosi più basse. Successivi aumenti di dosaggio devono avvenire con prudenza (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

Agenti antiipertensivi, antidepressivi triciclici, antipsicotici, anestetici

L'effetto antiipertensivo è solitamente additivo e può manifestarsi un'eccessiva ipotensione sintomatica. La somministrazione contemporanea di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

Simpaticomimetici

Riduzione dell'effetto antiipertensivo.

Allopurinolo, procainamide, citostatici, agenti immunosoppressivi, corticosteroidi sistemici ed altri farmaci che modificano il quadro ematico

Aumento del rischio di reazioni ematologiche, soprattutto leucocitosi, leucopenia.

Litio

Aumenti dei livelli sierici di litio e dei sintomi della tossicità del litio sono stati segnalati in pazienti che assumevano ACE inibitori durante la terapia con litio. Questi farmaci devono essere co-somministrati con attenzione, e si raccomanda un frequente monitoraggio dei livelli sierici di litio. Se viene usato anche un diuretico, il rischio di tossicità del litio può aumentare.

Agenti antidiabetici

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con il rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno avviene maggiormente durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con compromissione renale.

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

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

Ciclosporina

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

Eparina

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

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

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

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Alcool

Aumento dell'effetto ipertensivo e dell'effetto dell'alcool.

Cloruro di sodio

Riduzione dell'effetto antiipertensivo.

Oro

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

4.6. Fertilità, gravidanza ed 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 si può escludere un lieve aumento del rischio. A meno che la terapia continuata con ACE inibitore non sia considerata essenziale, i pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere a trattamenti alternativi antipertensivi con un profilo di sicurezza comprovato per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità nell'uomo (riduzione della funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Nel caso in cui si sia verificata una esposizione al benazepril a partire dal 2° trimestre di gravidanza è consigliabile un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere tenuti sotto stretta osservazione per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

È stato segnalato che gli ACE-inibitori causano morte fetale e neonatale quando somministrati a donne in gravidanza.

Allattamento al seno

Limitati dati di farmacocinetica indicano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Anche se queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di BENAZEPRIL EG durante l'allattamento al seno non è raccomandato per i neonati pretermine e per le prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica. Nel caso di un bambino di età superiore, si può considerare l'uso di BENAZEPRIL EG in una madre che allatta al seno se questo trattamento è necessario per la madre e se il bambino viene osservato per eventuali effetti avversi.

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

Come tutti i farmaci antipertensivi, si raccomanda di prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari. Durante la guida di veicoli o di macchinari si deve tenere in considerazione che occasionalmente si possono verificare capogiri o stanchezza.

4.8. Effetti indesiderati

Il benazepril è risultato essere ben tollerato. Reazioni avverse associate al benazepril e ad altri ACE-inibitori sono elencate sotto. 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 per pazienti pediatrici e dei suoi effetti sulla crescita, la pubertà e sviluppo generale. I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da un numero limitato di pazienti.

Durante il trattamento con BENAZEPRIL EG e con altri ACE inibitori sono stati osservati e segnalati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Diminuzioni dell'emoglobina, dell'ematocrito, dei leucociti e dei trombociti.
	Non comune	Anemia, anemia aplastica,

		trombocitopenia (vedere anche paragrafo 4.4), leucopenia, neutropenia, agranulocitosi
	Molto raro	Anemia emolitica.
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Raro	Ipersensibilità, edema angioneurotico: edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere anche paragrafo 4.4)
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non comune	Insonnia, nervosismo e parestesia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea, capogiri, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, apatia
	Non comune	Alterazioni dell'umore, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi del sonno, confusione mentale, impotenza, visione offuscata.
	Molto raro	Disgeusia
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Molto raro	Tinnito
<i>Patologie cardiache</i>	Comune	Grave ipotensione con effetti ortostatici, soprattutto nei gruppi ad altro rischio, sincope, visione compromessa, palpitazioni
	Raro	Ipotensione sintomatica, dolore al petto, angina pectoris, aritmie
	Molto raro	Infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, probabilmente secondari ad una eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio, tachicardia
<i>Patologie vascolari</i>	Comune	Vampate di calore
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Tosse, bronchite, sintomi di infezione del tratto respiratorio superiore
	Non comune	Dispnea, sinusite, rinite
	Molto raro	Broncospasmo, glossite, xerostomia
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Nausea, dolore addominale, indigestione, disturbi gastrointestinali non specificati
	Non comune	Vomito, diarrea, costipazione, anoressia, edema intestinale e colelitiasi, soprattutto in presenza di colecistite
	Molto raro	Pancreatite, ileo
<i>Patologie epatobiliari</i>	Raro	Epatite (prevalentemente colestatica), ittero colestatico (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Reazioni di fotosensibilità, rash, prurito
	Raro	Orticaria, pemfigo, sindrome di Stevens-Johnson
	Molto raro	Alopecia, psoriasi, fenomeno di Raynaud
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del</i>	Raro	Artralgia, artrite, mialgia

<i>tessuto connettivo</i>		
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Comune	Compromissione renale (vedere paragrafo 4.4), pollachiuria
	Non comune	Proteinuria, progressione della disfunzione renale
	Raro	Insufficienza renale acuta, aumento dell'azoto ureico nel sangue, aumento della creatinina sierica
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Affaticamento

I seguenti eventi di frequenza non nota sono stati segnalati durante l'uso post-marketing del benazepril: angioedema del piccolo intestino, reazioni anafilattoidi, iperpotassiemia, agranulocitosi e neutropenia (vedere paragrafo 4.4).

Esami di laboratorio:

Come con altri ACE inibitori, aumenti minori di azoto ureico nel sangue (BUN) e creatinina sierica, che erano reversibili dopo interruzione della terapia sono stati osservati nel 0,1% dei pazienti con ipertensione essenziale trattati con il benazepril da solo. Gli aumenti si verificano maggiormente anche in pazienti che assumono anche diuretici 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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi:

Nonostante vi sia esperienza limitata di sovradosaggio con il benazepril, il principale segno atteso è l'ipotensione marcata, la quale può essere associata a disturbi elettrolitici e insufficienza renale. I possibili sintomi di un sovradosaggio includono anche shock, stupore, bradicardia, disturbi elettrolitici, disidratazione ed insufficienza renale. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere monitorati frequentemente.

Trattamento:

Dopo assunzione di un sovradosaggio il paziente deve essere attentamente monitorato, preferibilmente in un'unità di cura intensiva. Il trattamento suggerito include l'induzione del vomito, la somministrazione di carbone attivo e la somministrazione di un lassativo e/o l'esecuzione di una lavanda gastrica se l'ingestione delle compresse si è verificata in tempi recenti. Occorre trattare la disidratazione, i disturbi del bilancio elettrolitico e l'ipotensione in modo appropriato, ad es. tramite trasfusione o – in caso di risultato insufficiente – con catecolamine.

Anche se il metabolita attivo del benazeprilato è dializzabile solo leggermente, la dialisi può essere considerata nei pazienti con grave compromissione della funzione renale che hanno assunto una dose eccessiva a sostenere l'eliminazione normale. In caso di marcata ipotensione, somministrare una normale soluzione fisiologica per via endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori, non associati
Codice ATC:C09 AA07

Il benazepril è un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. La somministrazione del benazepril in pazienti con ipertensione dà luogo ad una riduzione della pressione sanguigna, sia in posizione supina che in posizione eretta, approssimativamente simile in intensità, senza aumento compensatorio nella

frequenza cardiaca. La resistenza arteriosa periferica si riduce senza modifiche o aumento della gittata cardiaca.

Si ha un aumento del flusso ematico renale e la velocità di filtrazione glomerulare rimane solitamente invariata. In alcuni pazienti per ottenere una riduzione ottimale della pressione sanguigna possono essere necessarie diverse settimane di terapia. L'effetto antiipertensivo si mantiene durante la terapia a lungo termine. Una brusca interruzione del trattamento non è stata associata ad un aumento rapido della pressione sanguigna. Gli ACE inibitori sono efficaci anche in pazienti con ipertensione a bassa renina. Benché nelle razze studiate sia stato riscontrato l'effetto antiipertensivo, i pazienti neri ipertesi (che rappresentano solitamente una popolazione ipertesa caratterizzata da basse concentrazioni di renina) hanno risposto meno alla terapia a base di ACE inibitori rispetto ai pazienti non neri. Questa differenza scompare quando viene somministrato in concomitanza un diuretico.

L'effetto antiipertensivo inizia a 1 ora dalla somministrazione orale e dura per 24 ore.

Il trattamento con il benazepril allevia i sintomi in pazienti con insufficienza cardiaca. A differenza di quanto accade con altri ACE inibitori i possibili effetti del benazepril sulla mortalità non sono stati esaminati in studi placebo-controllati.

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.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Benazepril cloridrato:

Il profarmaco benazepril cloridrato viene metabolizzato (per idrolisi, principalmente nel fegato) in benazeprilato, che è il solo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale, almeno il 37% della dose viene assorbita. La biodisponibilità del benazepril cloridrato somministrato per via orale è di circa il 28% rispetto al farmaco somministrato per via endovenosa. Il benazeprilato viene per lo più escreto in forma invariata attraverso la bile e nelle urine. L'emivita di eliminazione del benazeprilato va da 10 a 11 ore. Il legame del benazepril cloridrato con le proteine plasmatiche è di circa il 95%.

In pazienti con grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) l'eliminazione del benazepril cloridrato è ridotta e l'accumulo del farmaco è di conseguenza maggiore. Nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale (clearance della creatinina > 30 ml/min) sono state osservate solo lievi alterazioni farmacocinetiche che non hanno richiesto un aggiustamento della dose.

Allattamento:

In nove donne a cui è stata somministrata una dose orale di 20 mg del benazepril al giorno per 3 giorni (tempo postpartum non precisato), sono stati rilevati livelli di picco nel latte di 0,9 µg/l del benazepril a 1 ora dopo la dose e 2 µg/l del suo metabolita attivo benazeprilato a 1,5 ore dopo la somministrazione. Si stima che il bambino allattato al seno avrebbe ricevuto una dose giornaliera minore di 0,14% della dose materna del benazepril adattata al peso.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici non sono stati evidenziati effetti mutageni o carcinogeni.

Studi di tossicità riproduttiva condotti su ratti, conigli e scimmie non hanno evidenziato un potenziale teratogeno del benazepril, ma hanno dimostrato degli effetti embriotossici.

Altri ACE inibitori hanno indotto effetti avversi sul tardo sviluppo fetale, causando morte fetale ed effetti congeniti, soprattutto a carico del cranio. Sono stati segnalati anche fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Si ritiene che queste anomalie nello sviluppo siano dovute in parte all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto in parte all'ischemia risultante dall'ipotensione materna e alle diminuzioni del flusso sanguigno feto-placentare e del rifornimento di ossigeno/elementi nutritivi al feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Croscarmellosa sodica

Olio di ricino idrogenato

Rivestimento:

Ipromellosa

Macrogol 8000

Talco

Titanio diossido (E 171)

Ferro ossido giallo (E 172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister (PVC/OPA/Al/Al) e contenitore in PP con tappo in LDPE con essiccante (gel di silice).

Dimensioni delle confezioni:

Blister: 10, 14 (solo per 10 mg), 20, 28, 30, 42, 50, 98 e 100 compresse rivestite con film.

Contenitore in PP: 50 e 100 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO/I DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 10 cpr	AIC n. 037507011
BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 20 cpr	AIC n. 037507023
BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 28 cpr	AIC n. 037507035
BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 30 cpr	AIC n. 037507047
BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 42 cpr	AIC n. 037507050
BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 50 cpr	AIC n. 037507062
BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 98 cpr	AIC n. 037507074
BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 100 cpr	AIC n. 037507086
BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 50 cpr (PP)	AIC n. 037507175
BENAZEPRIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 100 cpr (PP)	AIC n. 037507187
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 10 cpr	AIC n. 037507098
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 14 cpr	AIC n. 037507213
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 20 cpr	AIC n. 037507100
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 28 cpr	AIC n. 037507112
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 30 cpr	AIC n. 037507124
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 42 cpr	AIC n. 037507136
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 50 cpr	AIC n. 037507148
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 98 cpr	AIC n. 037507151
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 100 cpr	AIC n. 037507163
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 50 cpr (PP)	AIC n. 037507199
BENAZEPRIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 100 cpr (PP)	AIC n. 037507201

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 Febbraio 2009 / 17 Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO