

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BENAZEPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene:  
10 mg di benazepril cloridrato e 12,5 mg di idroclorotiazide

#### Eccipiente(i) con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 139,5 mg di lattosio monoidrato e 0,36 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg si presenta in forma di compresse rivestite con film, ovali, di colore rosa con un diametro di 11 x 5,5 mm, inciso su entrambi i lati e marchio "BH".

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale, nel caso sia indicato un trattamento con un preparato combinato.

La combinazione fissa Benazepril Idroclorotiazide EG non è indicata per iniziare la terapia oppure per titolare il dosaggio, bensì per sostituire la combinazione libera di 10 mg di benazepril cloridrato e 12,5 mg di idroclorotiazide per la terapia di mantenimento.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

In sostanza, il trattamento dell'ipertensione deve essere iniziato con una dose bassa del singolo principio attivo e incrementata lentamente.

La combinazione fissa Benazepril Idroclorotiazide EG contenente 10 mg di benazepril cloridrato e 12,5 mg di idroclorotiazide deve essere usata solo dopo precedente trattamento con benazepril cloridrato e idroclorotiazide somministrati da soli, se le dosi di mantenimento dei singoli principi attivi corrispondono a quelle della combinazione fissa e quindi si è potuta ottenere una normalizzazione della pressione sanguigna.

In caso di mancata risposta alla terapia, non deve essere aumentato il dosaggio di questo medicinale combinato. In questo caso, il trattamento deve essere continuato, ad esempio somministrando i singoli componenti in un rapporto posologico adatto.

Data la possibilità che si verifichi un eccessivo calo pressorio in seguito all'aumento del dosaggio di benazepril cloridrato - soprattutto in pazienti con deplezione idrosalina (causata ad es. da vomito/diarrea, una precedente terapia con diuretici), oppure grave ipertensione - questi pazienti devono essere monitorati per almeno 6 ore.

Deve essere bilanciata qualsiasi deplezione idrosalina prima di iniziare il trattamento con Benazepril Idroclorotiazide EG.

La dose deve essere adattata alle esigenze del singolo paziente.

La dose abituale in pazienti per cui è indicata la terapia di associazione è pari a una compressa rivestita con film di Benazepril Idroclorotiazide EG al giorno.

Se questa combinazione non comporta un adeguato abbassamento della pressione arteriosa, è possibile la somministrazione giornaliera di due compresse rivestite con film di Benazepril Idroclorotiazide EG dopo graduale incremento del dosaggio dei singoli componenti benazepril cloridrato e idroclorotiazide.

In casi isolati di ipertensione difficile da mantenere sotto controllo, può essere giustificato considerare il trattamento di due compresse rivestite con film di Benazepril Idroclorotiazide EG due volte al giorno, al mattino ed alla sera.

Gli incrementi dei singoli dosaggi devono avvenire ad intervalli di non meno di 3 o 4 settimane.

*Posologia in pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa (clearance della creatinina 30-60 ml/min oppure concentrazione sierica della creatinina >1,2 <1,8 mg/dl) e nei pazienti anziani (con più di 65 anni)*

In questi pazienti, è richiesta particolare attenzione (titolazione dei singoli componenti).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale

Benazepril Idroclorotiazide EG può essere assunto con o senza i pasti. La dose giornaliera indicata deve essere assunta al mattino con molto liquido.

Le compresse rivestite con film non devono essere suddivise.

#### Durata del trattamento

La durata del trattamento è determinata dal medico.

### **4.3. Controindicazioni**

Benazepril/idroclorotiazide non devono essere usati in caso di:

- ipersensibilità ai principi attivi, ai tiazidici o alle sulfonamidi (tenere presente la possibilità di reazioni incrociate) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- ipersensibilità nota a qualsiasi altro ACE inibitore;
- anamnesi di edema angioneurotico o di altri tipi di angioedema con o senza precedente trattamento con ACE inibitori;
- anuria, grave compromissione renale (creatinina sierica oltre 1,8 mg/dl oppure clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min);
- dialisi;
- stenosi dell'arteria renale (bilaterale o di un singolo rene);
- fase post trapianto renale;
- stenosi delle valvole aortica o mitrale emodinamicamente rilevante o cardiomiopatia ipertrofica;
- insufficienza cardiaca scompensata;
- iperaldosteronismo primario;
- disturbo epatico primario o insufficienza epatica;
- squilibrio elettrolitico clinicamente rilevante (ipercalcemia, iponatriemia, ipopotassiemia refrattaria);
- iperuricemia sintomatica;
- bambini;
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di benazepril/idroclorotiazide 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).

Durante il trattamento con benazepril cloridrato e idroclorotiazide bisogna evitare l'impiego di membrane ad alto flusso di copolimero di acrilonitrile sodio-2-metallilsolfonato (ad es. AN69) durante sedute di dialisi o emofiltrazione.

In caso di dialisi o emofiltrazione di emergenza è quindi necessario passare ad una terapia alternativa per il trattamento dell'ipertensione o dell'insufficienza cardiaca - che non sia un ACE-inibitore - oppure usare un altro tipo di membrana per dialisi.

Durante l'LDL (lipoproteina a bassa densità) aferesi con destran-solfato possono verificarsi reazioni anafilattoidi pericolose per la vita in caso d'uso di un ACE-inibitore.

Durante il trattamento di desensibilizzazione dal veleno di insetti (ad es. dalle punture di api e vespe) e la somministrazione contemporanea con un ACE-inibitore è possibile l'insorgenza di reazioni anafilattiche (ad es. calo pressorio, dispnea, vomito, reazioni cutanee allergiche) che talvolta possono essere pericolose per la vita.

Se sono necessari la LDL-aferesi o il trattamento desensibilizzante dal veleno di insetti, l'ACE-inibitore deve essere temporaneamente sostituito con altri medicinali per il trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze").

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'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 cloridrato e idroclorotiazide) possono manifestare diversi effetti indesiderati, alcuni dei quali gravi.

### 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 cloridrato e idroclorotiazide 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.

### *Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es. gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

### 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 cloridrato e idroclorotiazide.

Benazepril cloridrato e idroclorotiazide deve essere assunto con cautela dai pazienti sottoposti a terapia concomitante con altri antipertensivi. La componente tiazidica presente in benazepril cloridrato e idroclorotiazide 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 salina per via endovenosa. La terapia con benazepril cloridrato e idroclorotiazide 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 della funzionalità renale

Benazepril cloridrato e idroclorotiazide devono essere somministrati 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 del dosaggio di benazepril o della terapia diuretica, o di entrambi. Se questi pazienti vengono trattati con benazepril cloridrato e idroclorotiazide, 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 posologia o la sospensione di benazepril cloridrato e idroclorotiazide. 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 collageno-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 collagene vascolare, 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.

#### Funzionalità epatica compromessa

Benazepril cloridrato e idroclorotiazide 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 "Epatite e 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 secondario acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, un sulfonamide, può essere associato a una reazione idiosincrasica, che porta ad una miopia transitoria acuta e a un glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono un notevole calo dell'acuità visiva o dolore oculare che solitamente si manifesta entro alcune ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso, se non curato, può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nell'interruzione immediata della terapia con idroclorotiazide. Se l'ipertensione intraoculare persiste, può essere necessario prendere in considerazione il trattamento medico di urgenza o l'intervento chirurgico. I fattori che espongono al rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere un'anamnesi positiva per allergia alle penicilline o ai sulfonamidi.

#### Iperkaliemia

L'iperkaliemia può manifestarsi durante il trattamento con un inibitore di ACE. I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, ipoadosteronismo o quelli che fanno uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio; oppure pazienti che assumono altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es., eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Qualora l'uso concomitante degli agenti summenzionati venga considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

### **Precauzioni**

#### Alterazioni negli elettroliti sierici

In corso di trattamento con ACE-inibitori, incluso benazepril, è stato osservato in rari casi un incremento del potassio sierico. La terapia a base di diuretici tiazidici è stata associata a ipopotassiemia, 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'ipopotassiemia può sensibilizzare o intensificare la risposta del cuore agli effetti tossici della digitale. Il rischio di ipopotassiemia 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 cloridrato e idroclorotiazide (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 ipofosfatemia. 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 tiazidi incrementano l'escrezione urinaria di magnesio, con possibile ipomagnesiemia.

#### 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 cloridrato e idroclorotiazide 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.

#### 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 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).

#### Differenze etniche

Come con altri ACE-inibitori ed antagonisti dell'angiotensina II, il benazepril cloridrato sembra essere meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nella popolazione dei neri che dei non-neri, forse a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassi livelli di renina nella popolazione nera ipertesa.

#### 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.

#### 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).

#### Eccipienti

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.

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

#### **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).

Le seguenti interazioni tra benazepril cloridrato e idroclorotiazide o altri ACE-inibitori o idroclorotiazide sono state descritte in seguito all'uso concomitante di:

##### *Sale*

Indebolimento dell'efficacia antiipertensiva di benazepril cloridrato e idroclorotiazide

##### *Antiipertensivi, nitrati, vasodilatatori, barbiturici, fenotiazine, antidepressivi triciclici*

Aumento dell'effetto antiipertensivo di benazepril cloridrato e idroclorotiazide

##### *Analgesici, antinfiammatori (ed es. acido acetilsalicilico, indometacina)*

L'effetto diuretico, natriuretico ed antiipertensivo dei diuretici tiazidici può risultare ridotto a causa dell'uso contemporaneo di farmaci antinfiammatori non steroidei. In alcuni pazienti, una riduzione nell'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori è stata descritta nel caso di utilizzo contemporaneo di indometacina. In uno studio clinico controllato, l'indometacina non ha interferito con l'effetto antiipertensivo del benazepril.

##### *Resine a scambio ionico*

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

#### *Salicilati ad alte dosi*

L'idroclorotiazide può potenziare l'effetto tossico dei salicilati sul SNC.

#### *Diuretici risparmiatori di potassio*

L'impiego concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (come spironolattone, triamterene, amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio come di altri medicinali che tendono ad aumentare le concentrazioni sieriche di potassio (ad es. eparina) non è raccomandato, poiché può aumentare il rischio di iperpotassiemia. Se, nonostante ciò, tale co-somministrazione venisse giudicata necessaria, si consiglia di monitorare il potassio sierico.

#### *Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)*

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico*

Si raccomanda il regolare monitoraggio del potassio sierico e dell'ECG quando benazepril cloridrato e idroclorotiazide viene impiegato contemporaneamente a medicinali cui parametri farmacocinetici e farmacodinamici vengono influenzati da alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi digitalici, agenti antiaritmici) o ad altri medicinali, come i seguenti (inclusi alcuni agenti antiaritmici), che inducono torsioni di punta e dove l'ipopotassiemia è un fattore predisponente.

- Agenti antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- Agenti antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- Alcuni agenti antipsicotici (per es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- Altri (per es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina e.v.)

#### *Agenti simpatomimetici (per es. noradrenalina, adrenalina)*

L'effetto può essere ridotto.

#### *Tetracicline*

La somministrazione contemporanea di tetracicline e diuretici tiazidici aumenta il rischio di innalzamento dei livelli di urea, indotto da tetraciclina. Questa interazione probabilmente non riguarda la doxiciclina.

#### *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 tiazidi, il rischio di tossicità da litio risulta presumibilmente ulteriormente incrementato quando,

come nel caso di benazepril cloridrato e idroclorotiazide viene impiegato un diuretico tiazidico insieme a un ACE-inibitore. Si richiede cautela se benazepril cloridrato e idroclorotiazide viene impiegato contemporaneamente al litio e si raccomanda un monitoraggio frequente dei livelli sierici di quest'ultimo.

#### *Alcool*

Potenziamento dell'ipotensione ortostatica e dell'effetto dell'alcool.

#### *Glicosidi digitalici*

L'ipopotassiemia e/o l'ipomagnesiemia possono determinare un potenziamento degli effetti e delle reazioni avverse dei glicosidi digitalici.

Ipopotassiemia 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).

#### *Antidiabetici orali (per es. sulfaniluree/biguanidi), insulina*

L'idroclorotiazide riduce l'effetto mentre il benazepril cloridrato potenzia l'effetto ipoglicemico.

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 cloridrato e idroclorotiazide 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.

#### *Diuretici kaliuretici (ad es. furosemide), glucocorticoidi, ACTH, carbenoxolone, amfotericina B, penicillina G, salicilati o in caso di abuso di lassativi*

L'idroclorotiazide causa un aumento delle perdite di potassio e/o di magnesio (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

#### *Allopurinolo, agenti citostatici, immunosoppressori, corticoidi sistemici, procainamide*

Riduzione della conta dei leucociti nel sangue, leucopenia.

#### *Agenti citostatici (ad es. ciclofosfamide, fluorouracile, metotressato)*

L'idroclorotiazide determina un aumento della tossicità midollare ossea (in particolare granulocitopenia).

#### *Ipnotici, narcotici, anestetici:*

Aumentato calo pressorio (l'anestesista deve essere informato del trattamento con benazepril/idroclorotiazide).

#### *Colestiramina o colestipolo*

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.

#### *Miorilassanti curarici*

L'idroclorotiazide potenzia e prolunga l'effetto miorilassante (l'anestesista deve essere informato del trattamento con benazepril/idroclorotiazide).

#### *Altri medicinali antiipertensivi*

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

#### *Metildopa*

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

#### *Allopurinolo o 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.

#### *Farmaci uricosurici*

L'idroclorotiazide ne attenua l'effetto.

#### *Amantadina e diazossido*

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

#### *Vitamina D, sali di calcio*

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.

#### *Agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperiden)*

La biodisponibilità dell'idroclorotiazide può essere incrementata dall'assunzione contemporanea di agenti anticolinergici, apparentemente a causa di una riduzione della motilità gastrointestinale e del tempo di svuotamento gastrico.

#### *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.

*Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore 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 paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e 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).

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

#### *Idroclorotiazide*

L'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 cloridrato e idroclorotiazide durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se benazepril cloridrato e idroclorotiazide 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**

Il trattamento con questo medicinale richiede un regolare monitoraggio medico. A causa delle diverse reazioni al farmaco è possibile che i riflessi vengano compromessi in modo tale da compromettere la capacità di guidare o di operare su macchinari oppure di lavorare senza supporto sicuro. Questo vale in particolar modo all'inizio del trattamento, quando la dose è aumentata e quando si modifica la terapia, oltre che in combinazione con l'alcool.

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**

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti criteri di frequenza:

Frequenza stimata: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con benazepril cloridrato e idroclorotiazide o con altri ACE-inibitori o con idroclorotiazide e sono stati generalmente lievi e transitori. Le reazioni avverse segnalate con benazepril cloridrato e idroclorotiazide sono elencate di seguito.

#### ***Disturbi del sistema immunitario***

Raro: angioedema, edema delle labbra e/o facciale (vedere il paragrafo 4.4, "Avvertenze: angioedema").

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

Raro: ipopotassiemia.

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, "Avvertenze").

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 cloridrato idroclorotiazide 20/25 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 cloridrato e idroclorotiazide ha sviluppato ipopotassiemia (oltre lo 0,5 mmol/l sotto l'intervallo normale). Nei pazienti che usavano benazepril cloridrato e idroclorotiazide si sono verificati iponatremia, 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, "Avvertenze: Agranulocitosi/neutropenia"), anemia emolitica

Non nota: agranulocitosi, neutropenia

#### **Disturbi del sistema immunitario**

Non nota: reazioni anafilattoidi

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

Non nota: iperpotassiemia

#### **Patologie cardiache**

Raro: angina pectoris, aritmia

Molto raro: infarto del miocardio

#### **Patologie gastrointestinali**

Molto raro: pancreatite

Non nota: angioedema del piccolo intestino

#### **Patologie epatobiliari**

Raro: epatite (soprattutto colestatica), ittero colestatico (vedere il paragrafo 4.4, "Avvertenze: 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 stato prescritto ampiamente per diversi anni, a volte a dosaggi più elevati di quelli contenuti in benazepril cloridrato e idroclorotiazide. 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)

#### ***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 secondario acuto ad angolo chiuso

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

Non nota: spasmo muscolare

### **Patologie renali e urinarie**

Non comune: insufficienza renale acuta

Non nota: insufficienza e compromissione renale

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

Comune: disfunzione erettile

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

Non nota: piressia, astenia

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9. Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con benazepril cloridrato e idroclorotiazide.

#### Sintomi del sovradosaggio

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.

Non vi è esperienza di sovradosaggio con benazepril. Il segno principale di un sovradosaggio sarebbe l'ipotensione marcata.

### Gestione terapeutica del sovradosaggio

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-inibitore e diuretico

Codice ATC: C09BA07

Meccanismo d'azione

#### *Benazepril cloridrato*

Il benazepril cloridrato è idrolizzato nel fegato in benazeprilato, un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidildipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria, angiotensina II.

Un'inibizione dell'ACE provoca una riduzione nella formazione della sostanza vasoconstrictrice angiotensina II nei tessuti e nel plasma che conduce ad una ridotta secrezione di aldosterone e quindi ad un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. La soppressione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica.

Poiché l'ACE metabolizza anche la bradichinina, un peptide vasoattivo, l'inibizione dell'ACE determina un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo sia coinvolto nell'effetto antiipertensivo degli ACE-inibitori e che sia responsabile di alcuni effetti collaterali.

#### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide è una benzotiadiazina. I tiazidici agiscono direttamente sui reni aumentando l'escrezione di cloruro di sodio e dell'acqua corrispondente.

Il maggior sito di azione con rilevanza clinica è il primo tubulo distale. Qui essi inibiscono il cotrasporto NaCl elettricamente neutro nella membrana luminale della cellula. L'escrezione di potassio e di magnesio viene aumentata, quella del calcio diminuita. L'idroclorotiazide causa una lieve escrezione di bicarbonato e l'escrezione di cloruro supera quella del sodio.

Durante il trattamento con idroclorotiazide può svilupparsi un'acidosi metabolica. L'idroclorotiazide viene escreta attivamente nel tubulo prossimale. L'effetto diuretico rimane intatto in presenza di acidosi metabolica o di alcalosi metabolica.

Come possibile meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'idroclorotiazide sono stati considerati un'alterazione dell'equilibrio del sodio, una riduzione dell'acqua extracellulare e del volume del plasma, una variazione della resistenza dei vasi sanguigni renali ed una ridotta risposta a noradrenalina ed angiotensina II.

### Effetti farmacodinamici

Benazepril cloridrato e idroclorotiazide esplica un effetto sia antiipertensivo che diuretico.

Il benazepril cloridrato e l'idroclorotiazide vengono usati da soli o in associazione per il trattamento dell'ipertensione. Gli effetti antiipertensivi dei due componenti sono approssimativamente additivi, il benazepril cloridrato può ridurre la perdita di potassio indotta dall'idroclorotiazide.

#### *Benazepril cloridrato*

In pazienti con ipertensione, il benazepril cloridrato causa un abbassamento della pressione arteriosa, sia in posizione sdraiata che in piedi, senza alcun aumento compensatorio della frequenza cardiaca. Nell'ambito di studi emodinamici, il benazepril cloridrato ha causato una significativa riduzione della resistenza arteriosa periferica. Di norma non si sono verificate modificazioni clinicamente rilevanti nel flusso plasmatico renale o nella velocità di filtrazione glomerulare.

Nella maggioranza dei pazienti, l'insorgenza dell'azione antiipertensiva avviene dopo circa 1 ora dalla somministrazione orale di benazepril cloridrato, e il massimo effetto viene raggiunto dopo 2-4 ore.

Il massimo effetto antiipertensivo dopo somministrazione di una dose di benazepril cloridrato era solitamente evidente dopo 3-4 settimane.

Alla dose giornaliera raccomandata, l'effetto antiipertensivo si mantiene anche durante il trattamento a lungo termine. La sospensione improvvisa del benazepril cloridrato non determina un rapido ed eccessivo aumento della pressione sanguigna (ipertensione da rimbalzo).

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.

#### *Idroclorotiazide*

L'escrezione idro-elettrolitica indotta dall'idroclorotiazide si instaura dopo 2 ore, raggiunge il suo massimo effetto dopo 3-6 ore e si mantiene per 6-12 ore.

L'effetto antiipertensivo non si manifesta prima di 3-4 giorni e si mantiene fino a 1 settimana dopo la conclusione del trattamento.

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).

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### *Benazepril cloridrato*

Il benazepril cloridrato è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale ed il picco di concentrazione plasmatica del benazepril cloridrato immodificato viene raggiunto dopo 0,5 ore. Il quantitativo assorbito - determinato per mezzo dell'escrezione urinaria di benazepril cloridrato e dei suoi metaboliti - è equivalente almeno al 37% della dose somministrata. La concomitante assunzione di cibo rallenta l'assorbimento di benazepril cloridrato ma non influisce in alcun modo l'assorbimento. Il benazepril cloridrato può pertanto essere assunto alla stessa ora indipendentemente dai pasti. Vi è una rapida biotrasformazione nel metabolita farmacologicamente attivo benazeprilato, che raggiunge la sua massima concentrazione nel plasma dopo 1,5 ore. L'AUC del benazeprilato è 10 volte superiore a quella del benazepril cloridrato. Dopo una singola dose orale di benazepril cloridrato, la cinetica plasmatica è caratterizzata da una rapida eliminazione della sostanza immodificata (completa dopo 4 ore) e dall'eliminazione bifasica del metabolita benazeprilato. La fase terminale di eliminazione del benazeprilato dopo 24 ore riflette probabilmente lo stretto legame della sostanza all'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). La cinetica non si modifica durante la somministrazione di dosi ripetute (5-20 mg/die). Non si sono osservati fenomeni di accumulo significativi durante la terapia a lungo termine dopo somministrazione di una dose giornaliera. L'emivita effettiva del benazeprilato, necessaria per l'ottenimento delle concentrazioni allo stato stazionario del principio attivo nel plasma, è di 10-11 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 2-3 giorni. Dopo somministrazione orale di benazepril cloridrato vengono escrete con le urine solo tracce di benazepril cloridrato immodificato, mentre il 20% circa della dose viene escreta come benazeprilato. Altri due metaboliti sono derivati acilglicuronici del benazepril cloridrato e del benazeprilato. A dosi comprese tra 5 e 20 mg, l'AUC e il picco di concentrazione plasmatica del benazepril cloridrato e del benazeprilato sono approssimativamente proporzionali al livello della dose somministrata. Gli studi hanno dimostrato che dopo somministrazione di dosi comprese tra 2 e 80 mg si sono verificate modificazioni minime ma statisticamente significative da questa proporzionalità posologica. Ciò può essere imputabile alla saturazione del legame del benazeprilato con l'enzima di conversione dell'angiotensina. Il benazepril cloridrato ed il benazeprilato sono legati alle proteine plasmatiche fino a circa il 95%. Nei pazienti con ipertensione arteriosa, lo stato stazionario determinato attraverso le concentrazioni plasmatiche di benazeprilato mostra una correlazione con l'entità della dose giornaliera. La cinetica del benazepril cloridrato e del benazeprilato negli anziani e nei pazienti con lieve o moderata compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min) è solo leggermente influenzata. In questi pazienti non è necessario un aggiustamento posologico. La cinetica del benazeprilato è concretamente influenzata in caso di grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min) con eliminazione più lenta ed accumulo

relativamente significativo, che rendono necessaria una riduzione della dose. Il benazepril cloridrato e il benazeprilato sono eliminati dal plasma con cinetica simile a quella osservata in pazienti con grave compromissione della funzione renale anche in pazienti con patologia renale allo stadio terminale.

Il benazeprilato non è dializzabile in quantità clinicamente significative. La biodisponibilità del benazepril cloridrato non è influenzata dai seguenti farmaci somministrati contemporaneamente: idroclorotiazide, furosemide, clortalidone, digossina, propranololo, atenololo, nifedipina, naprossene o cimetidina. D'altro canto la somministrazione contemporanea di benazepril cloridrato non modifica sostanzialmente la biodisponibilità di questi medicinali (la cinetica della cimetidina non è stata studiata).

### Allattamento

In nove donne a cui veniva somministrata una dose orale 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.

### Idroclorotiazide

Il 60-75% dell'idroclorotiazide viene assorbito dopo somministrazione orale.

Le concentrazioni plasmatiche al picco dell'idroclorotiazide pari a 70 ng/ml si ottengono dopo 1,5-4 ore dalla somministrazione orale di 12,5 mg di idroclorotiazide, pari a 142 ng/ml dopo 2-5 ore dalla somministrazione orale di 25 mg di idroclorotiazide e pari a 260 ng/ml 2-4 ore dalla somministrazione orale di 50 mg di idroclorotiazide. Il legame dell'idroclorotiazide alle proteine plasmatiche è pari a 65%; il volume di distribuzione relativo corrisponde a 0,5-1,1 l/kg.

L'idroclorotiazide viene escreto immodificato per via renale quasi completamente (più del 95%); dopo una singola dose orale 50-70% della dose viene escreta nelle 24 ore e dopo soli 60 minuti se ne riscontra delle quantità nelle urine.

L'emivita di eliminazione è di 6-8 ore.

In caso di insufficienza renale, l'escrezione si riduce e l'emivita si prolunga. La clearance renale dell'idroclorotiazide mostra quindi di essere in stretta correlazione con la clearance della creatinina.

In caso di cirrosi epatica non sono state riscontrate modificazioni significative nella farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

### Biodisponibilità

La biodisponibilità assoluta del benazeprilato dopo somministrazione orale di benazepril cloridrato è pari a circa il 28%.

La biodisponibilità dell'idroclorotiazide è pari a circa il 60% dopo somministrazione orale.

La biodisponibilità del benazeprilato e dell'idroclorotiazide non viene influenzata dalla somministrazione concomitante di benazepril cloridrato e idroclorotiazide.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Non sono stati condotti studi relativamente alla tossicità riproduttiva con la combinazione benazepril e idroclorotiazide. Studi condotti sugli animali con ognuno dei due composti hanno evidenziato embriotossicità (benazepril) ma non teratogenicità in tre specie (benazepril, idroclorotiazide). Altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina hanno dimostrato di indurre effetti indesiderati sulla fase più tardiva dello sviluppo fetale, che risulta in morte fetale ed effetti congeniti, che hanno influenza in modo particolare sulle ossa del cranio. Sono stati segnalati anche fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Queste anomalie dello sviluppo si pensa possano essere in parte dovute all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale ed in parte dovuti all'ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno nella placenta fetale e nell'apporto di ossigeno/nutrienti al feto.

In studi condotti sugli animali l'idroclorotiazide oltrepassa la placenta.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato  
Amido pregelatinizzato  
Croscarmellosa sodica  
Olio di ricino idrogenato

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 8000  
Talco  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

4 anni.



#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni blister Al/Al  
Contenitore in PP con tappo in LDPE

10,14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 e 100 compresse rivestite con film.

#### **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) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister Al/Al AIC n.038460010  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister Al/Al AIC n.038460174  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister Al/Al AIC n.038460022  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister Al/Al AIC n.038460034  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al/Al AIC n.038460046  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 42 compresse in blister Al/Al AIC n.038460059  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister Al/Al AIC n.038460061  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister Al/Al AIC n.038460073  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister Al/Al AIC n.038460085  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in contenitore PP AIC n.038460097  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in contenitore PP AIC n.038460186  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in contenitore PP AIC n.038460109  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in contenitore PP AIC n.038460111  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in contenitore PP AIC n.038460123  
Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 42 compresse in contenitore PP AIC n.038460135

Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in contenitore PP AIC n.038460147

Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in contenitore PP AIC n.038460150

Benazepril Idroclorotiazide EG 10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in contenitore PP AIC n.038460162

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

10 Aprile 2009 / 12 Gennaio 2010

**10.DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**11.REGIME DI FORNITURA**

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Agenzia Italiana del Farmaco