

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo 20 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Comprese rivestite con film da 10 mg +12,5 mg

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato 139,5 mg.

Comprese rivestite con film da 20 mg + 25 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di benazepril cloridrato e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato 117 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese da 10 mg +12,5 mg

Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo si presenta in forma di compresse rivestite con film, ovali, di colore rosa con un diametro 11 x 5,5 mm e tacca su entrambi i lati e marchio "BH".

Comprese da 20 mg + 25 mg

Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo si presenta in forma di compresse rivestite con film, ovali, di colore rosa scuro con un diametro 11 x 5,5 mm e tacca su entrambi i lati e marchio "BH".

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

La combinazione fissa Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo non è indicata per iniziare la terapia oppure per titolare la dose, bensì per sostituire la combinazione libera di 10 mg (o 20 mg) di benazepril cloridrato e 12,5 mg (o 25 mg) di idroclorotiazide per la terapia di mantenimento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Di regola il trattamento dell'ipertensione deve essere iniziato con una dose bassa del singolo principio attivo da incrementare lentamente.

La combinazione fissa Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo contenente 10 mg (o 20 mg) di benazepril cloridrato e 12,5 mg (o 25 mg) di idroclorotiazide deve essere usata solo dopo precedente trattamento con benazepril cloridrato e idroclorotiazide somministrati singolarmente, 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 bisogna aumentare la dose di questo medicinale combinato. In questo caso si deve continuare il trattamento, 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 della dose di benazepril cloridrato – soprattutto in pazienti con deplezione idrosalina (causata ad es. da vomito/diarrea, una precedente terapia con diuretici), oppure grave ipertensione – è necessario che questi pazienti siano monitorati per almeno 6 ore.

È opportuno correggere qualsiasi deplezione idrosalina prima di iniziare il trattamento con Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo.

La dose deve essere adattata alle esigenze del singolo paziente.

La dose abituale in pazienti per i quali è indicata la terapia di associazione è pari a una compressa rivestita con film di Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo 10 mg/12,5 mg 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 e Idroclorotiazide Aurobindo 10 mg/12,5 mg (o di una compressa rivestita con film di Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo 20 mg/25 mg) dopo graduale incremento della dose dei singoli componenti benazepril cloridrato e idroclorotiazide.

In casi isolati di ipertensione refrattaria al trattamento potrebbe essere giustificato considerare la somministrazione di due compresse rivestite con film di Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo 10 mg/12,5 mg (o una compressa rivestita con film di Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo 20 mg/25 mg) 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.

Insufficienza renale e pazienti anziani (oltre 65 anni)

Nei pazienti anziani e/o in quelli con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina = 30-60 ml/min.) la dose deve essere determinata attentamente (vedere paragrafo 4.4). In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina \leq 30 ml/min), quando sia necessaria una terapia con diuretici, è preferibile l'impiego di un diuretico dell'ansa, piuttosto che tiazidico, in associazione con benazepril. In pazienti con grave insufficienza renale è controindicato l'uso di Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Bambini

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

Modo di somministrazione

Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo può essere assunto indipendentemente dai pasti. La dose giornaliera indicata deve essere assunta al mattino con abbondante liquido.

La durata del trattamento è decisa dal medico.

4.3 Controindicazioni

Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo non deve essere usato in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altro ACE inibitore, ai tiazidici o ai sulfonamidi (tenere presente la possibilità di reazioni incrociate) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- anamnesi di edema angioneurotico o di altri tipi di angioedema associati o meno a precedente terapia con ACE inibitori;
- anuria, grave insufficienza 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);
- trapianto renale;
- stenosi delle valvole aortica o mitrale emodinamicamente rilevante o cardiomiopatia ipertrofica;
- iperaldosteronismo primario;
- disturbo epatico primario o insufficienza epatica;
- squilibrio elettrolitico clinicamente rilevante (ipercalcemia, iposodiemia, ipopotassiemia refrattarie ed iperuricemia sintomatica);
- bambini;
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo 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).

L'uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan: Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, tenendo sotto controllo costante i parametri clinici e di laboratorio rilevanti, in caso di:

- proteinuria clinicamente rilevante (più di 1 g/die);
- compromissione della reazione immunitaria o collagenopatia (sclerodermia);
- concomitante trattamento sistemico con farmaci che sopprimono la risposta immunitaria (ad es corticosteroidi, agenti citostatici, antimetaboliti), allopurinolo, procainamide o litio;
- gotta;
- ipovolemia;
- sclerosi cerebrale;
- sclerosi coronarica.

Soprattutto all'inizio del trattamento Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere usato sotto attento monitoraggio della pressione arteriosa e/o dei tipici parametri di laboratorio nei pazienti:

- con deplezione idrosalina;
- con compromissione della funzionalità renale (creatinina sierica fino a 1,8 mg/dl oppure clearance della creatinina 30-60 ml/min);
- con grave ipertensione;
- con più di 65 anni.

Avvertenze

Reazioni anafilattoidi e simili

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

Ipersensibilità/Angioedema

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

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo. Il trattamento con Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo 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 collegate all'uso di membrane/in corso di desensibilizzazione

In pazienti trattati con ACE inibitori e dializzati con membrane ad alto flusso, sono state osservate reazioni anafilattoidi.

Pertanto, durante il trattamento con Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo bisogna evitare l'impiego, per dialisi o emofiltrazione, di membrane ad alto flusso costituite da copolimero di acrilonitrile e sodio-2-metallilsolfonato (ad es. AN69).

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 occorre usare un altro tipo di membrana per dialisi.

Sono state osservate reazioni anafilattoidi anche in pazienti sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità mediante assorbimento con destrano solfato. Durante il trattamento di desensibilizzazione dal veleno di insetti (ad es dalle punture di api e vespe) in pazienti trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore è possibile l'insorgenza di reazioni anafilattoidi (ad es calo pressorio, dispnea, vomito, reazioni cutanee allergiche) che talvolta possono essere pericolose per la vita.

Reazioni anafilattoidi pericolose per la vita sono state segnalate 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.

Se la LDL-aferesi o il trattamento desensibilizzante dal veleno di insetti sono necessari, l'ACE-inibitore deve essere temporaneamente sostituito con altri farmaci per il trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca

Ipotensione sintomatica

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

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

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

Compromissione della funzionalità renale

Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie renali. In tali pazienti i tiazidici possono accelerare l'aumento dell'azotemia e gli effetti di dosi ripetute possono essere cumulativi. In pazienti predisposti possono verificarsi variazioni della funzionalità renale quando il sistema renina-angiotensina venga inibito dal benazepril. In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave, in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina, la terapia con ACE inibitori (compreso il benazepril) può essere associata ad oliguria, e/o progressivo aumento dell'azotemia e (raramente) a insufficienza renale acuta. In un piccolo studio condotto su pazienti ipertesi con stenosi dell'arteria renale unilaterale o bilaterale, il trattamento con benazepril può portare a disfunzione renale, oliguria, aumento dell'azotemia e della creatinina sierica: tali aumenti erano reversibili con la sospensione del trattamento con la riduzione della dose di benazepril o diuretico o entrambi. In tali pazienti, trattati con Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo, la funzionalità renale deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento.

In alcuni pazienti ipertesi, senza apparenti preesistenti disturbi vascolari renali, si sono osservati valori elevati di azotemia e creatininemia (generalmente lievi e transitori), in caso di trattamento con benazepril, particolarmente se associato ad un diuretico.

Può essere necessaria una riduzione della dose di Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo. Nei pazienti ipertesi è sempre opportuno valutare la funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Agranulocitosi/Neutropenia

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

È opportuno quindi monitorare il conteggio dei globuli bianchi nei pazienti con collagenopatia vascolare, particolarmente se associata ad insufficienza renale.

Epatite ed insufficienza epatica

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

Compromissione della funzionalità epatica

Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere usato con cautela nei pazienti con ridotta funzionalità epatica o malattie epatiche in progressione, in quanto piccole alterazioni del bilancio idroelettrolitico possono precipitare un coma epatico (vedere “Insufficienza epatica”).

Lupus eritematoso sistemico

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

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).

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (*acute distress respiratory syndrome*, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Precauzioni

Parametri clinici di laboratorio

In corso di trattamento con ACE inibitori, compreso il benazepril, in rari casi si sono osservati livelli sierici elevati di potassio. Il trattamento con diuretici tiazidici è stato associato con ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica. Questi disturbi hanno a volte provocato uno o più dei seguenti sintomi: secchezza della bocca, sete, debolezza, sonnolenza, irritabilità, dolori muscolari o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e nausea, xerostomia, astenia, sonnolenza, spasmo muscolare.

L'ipopotassiemia può anche sensibilizzare o esagerare la risposta cardiaca agli effetti tossici della digitale. Il rischio di ipopotassiemia è maggiore in pazienti affetti da cirrosi epatica, in quelli con diuresi rapida o nei quali l'assunzione orale di elettroliti è inadeguata e in quelli contemporaneamente trattati con corticosteroidi o ACTH. Periodiche determinazioni degli elettroliti sierici devono essere effettuate all'inizio e successivamente a regolari intervalli per evidenziare eventuali squilibri elettrolitici.

In pazienti in trattamento con un ACE inibitore e diuretici tiazidici, compreso Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo, deve essere evitata una terapia con sali di potassio o diuretici risparmiatori di potassio, a meno che ciò non sia considerato necessario (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione”).

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

I tiazidici aumentano l'escrezione urinaria del magnesio e possono perciò provocare ipomagnesiemia.

Disturbi metabolici

I diuretici tiazidici possono ridurre la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o di agenti ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con tiazidici può manifestarsi il diabete mellito latente.

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

Il trattamento con diuretici tiazidici è stato associato ad aumenti del livello di colesterolo e trigliceridi; tuttavia sono stati segnalati effetti minimi o nulli alla dose di 12,5 mg.

In certi pazienti in terapia tiazidica, si può verificare iperuricemia o può essere precipitato un attacco di gotta.

I diuretici tiazidici, ad alte dosi, possono ridurre la tolleranza al glucosio ed aumentare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi e acido urico.

Tosse

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

Chirurgia/Anestesia

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

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, o altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es. eparina, 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).

Stenosi aortica o mitralica

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

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e 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 somministrazione del farmaco.

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 il farmaco. 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.

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.

Differenze etniche

Come con altri ACE-inibitori ed antagonisti dell'Angiotensina II, il benazepril cloridrato sembra essere meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti di razza nera che nei pazienti non di razza nera, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Eccipienti

Lattosio

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

Sodio

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo 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 e Idroclorotiazide Aurobindo 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 e Idroclorotiazide Aurobindo 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.

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

In rari casi l'assunzione concomitante di un ACE inibitore (incluso benazepril) ed insulina o antidiabetici orali può causare ipoglicemia. Può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o di agenti antidiabetici orali quando Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo è somministrato contemporaneamente. Tali pazienti comunque vanno informati riguardo a possibili reazioni ipoglicemiche e devono effettuare controlli.

Oro

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

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).

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il regolare monitoraggio del potassio sierico e dell'ECG quando Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo 10 mg/12,5 mg viene impiegato contemporaneamente a farmaci i cui parametri farmacocinetici e farmacodinamici vengono influenzati da alterazioni del potassio sierico (ad es glicosidi digitalici, farmaci antiaritmici) o ad altri farmaci, come i seguenti (inclusi alcuni antiaritmici), che inducono torsioni di punta e dove l'ipokaliemia è un fattore predisponente.

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

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.

Agenti simpatomimetici (per es. noradrenalina, adrenalina)

L'effetto può essere ridotto.

Tetracicline

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

Alcol

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

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

L'idroclorotiazide causa un aumento delle perdite di potassio e/o magnesio.

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

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

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

I diuretici tiazidici (incluso l'idroclorotiazide) possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario riadattare la dose dell'insulina e degli antidiabetici orali (vedere paragrafo 4.4).

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 antipertensivo. 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.

In presenza di resine a scambio anionico, l'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto.

Dosi singole di colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e riducono il suo assorbimento nel tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43% rispettivamente.

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

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

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

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

La somministrazione contemporanea con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso. In letteratura sono stati segnalati casi di anemia emolitica in corso di terapia associata con idroclorotiazide e metildopa.

Pazienti in trattamento concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide possono manifestare iponatremia. Tali pazienti comunque vanno informati riguardo a possibili reazioni iponatremiche e devono effettuare controlli.

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).

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 ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Idroclorotiazide:

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

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

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia. Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Allattamento

Benazepril:

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

Idroclorotiazide:

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

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

Poiché come per altri antipertensivi, specialmente con ACE inibitori, si possono manifestare vertigini, si suggerisce di prestare cautela nella guida e nell'operare su macchinari. Questo vale in particolar modo all'inizio del trattamento, quando la dose è aumentata e quando si modifica la terapia, oltre che in associazione all'alcool.

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli effetti indesiderati con Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo sono simili a quelli osservati con **benazepril e idroclorotiazide**, e sono generalmente lievi e transitori. Le reazioni avverse segnalate con Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo sono elencate di seguito.

Disturbi del sistema immunitario

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: ipopotassiemia.

Molto raro: iposodiemia.

Disturbi psichiatrici

Raro: nervosismo, ansia.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri, affaticamento.

Raro: insonnia, vertigini, parestesie, sonnolenza.

Molto raro: tinnito.

Frequenza non nota: sincope.

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni.

Raro: dolore toracico.

Patologie vascolari

Comune: ipotensione ortostatica.

Raro: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, sintomi a carico del tratto respiratorio.

Patologie gastrointestinali

Comune: disturbi gastrointestinali.

Raro: diarrea, stipsi, nausea, vomito, dolore addominale.

Molto raro: disgeusia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, rossore, prurito, fotosensibilità.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: artralgia, artrite, mialgia, dolore muscolo scheletrico.

Patologie renali e urinarie

Comune: pollachiuria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento.

Esami diagnostici

Raro: aumenti minori dell'azoto ureico nel sangue (BUN) e della creatinina sierica, che erano reversibili dopo interruzione della terapia, sono stati osservati nei pazienti trattati con benazepril/idroclorotiazide 20/25 mg o dosi più elevate (vedere paragrafo 4.4). Una leggera riduzione dei valori medi di potassio sierico è stata osservata in alcuni studi clinici, e solo lo 0,2% dei pazienti trattati con benazepril/idroclorotiazide ha sviluppato ipokaliemia (oltre lo 0,5 mmol/l sotto l'intervallo normale). Iponatriemia, aumento di acido urico e diminuzione di emoglobina si sono verificati nei pazienti che usavano benazepril/idroclorotiazide. Queste variazioni è più probabile che si verificano nei pazienti con stenosi dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4).

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.

Frequenza non nota: agranulocitosi, neutropenia.

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza non nota: reazioni anafilattoidi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Frequenza non nota: iperkaliemia.

Patologie cardiache

Raro: angina pectoris, aritmia.

Molto raro: infarto del miocardio.

Patologie gastrointestinali

Molto raro: pancreatite.

Frequenza non nota: angioedema del piccolo intestino.

Patologie epatobiliari

Raro: epatite (soprattutto colestatica), ittero colestatico (vedere il paragrafo 4.4, “Avvertenze: insufficienza epatica”).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: pemfigo.

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson.

Non nota: aggravamento della psoriasi.

Patologie renali e urinarie

Molto raro: compromissione renale.

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide è stato prescritta ampiamente per diversi anni, a volte a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo. Nei pazienti trattati con un diuretico tiazidico in monoterapia (incluso idroclorotiazide) sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Elettroliti e disturbi del metabolismo

Vedere il paragrafo 4.4, “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”.

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, Insufficienza midollare, anemia emolitica.

Non nota: anemia aplastica.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: ipersensibilità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: perdita dell’appetito.

Non nota: iperglicemia, glicosuria, peggioramento dello stato metabolico nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

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

Disturbi psichiatrici

Raro: disturbi del sonno, depressione.

Patologie del sistema nervoso

Raro: cefalea, capogiri, parestesia.

Patologie dell’occhio

Raro: disturbi visivi, soprattutto nelle prime settimane di trattamento.

Non nota: miopia acuta, glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso, effusione coroidale.

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: sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4), inclusi polmonite e edema polmonare.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea lieve e vomito.

Raro: disturbi addominali, disturbi gastrointestinali, costipazione, diarrea.

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari

Raro: colestasi intraepatica, 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 e Idroclorotiazide Aurobindo.

Sintomi

Nell'avvelenamento a causa di sovradosaggio da idroclorotiazide possono manifestarsi i seguenti sintomi: capogiri, nausea, sonnolenza, ipovolemia, diuresi persistente, alterazioni del bilancio elettrolitico, ipotensione e disturbi dell'equilibrio elettrolitico associati a aritmia cardiaca e miospasmo, obnubilamento della coscienza (che può progredire fino al coma), convulsioni, paresi, bradicardia, shock circolatorio, insufficienza renale, ileo paralitico.

Benché vi sia esperienza limitata del sovradosaggio con benazepril, il principale segno atteso è l'ipotensione marcata, la quale può essere associata a disturbi elettrolitici e insufficienza renale.

Trattamento

Non sono disponibili specifici antidoti per idroclorotiazide o benazepril. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

- a) In caso di edema angioneurotico con rischio per la vita che coinvolge lingua, glottide e/o faringe, si raccomanda di adottare il seguente trattamento di emergenza: Immediata somministrazione sottocutanea di 0,3-0,5 mg di adrenalina oppure somministrazione endovenosa lenta di 0,1 mg di adrenalina (attenersi alle istruzioni per la diluizione!) con ECG e monitoraggio della pressione arteriosa e successiva somministrazione di un glucocorticoide sistemico.

Si consiglia inoltre la somministrazione endovenosa di antiistaminici e di antagonisti dei recettori H2.

Oltre all'uso di adrenalina si prenda in considerazione la somministrazione di un inattivatore C1 se sussiste una nota carenza dello stesso.

- b) In caso di sovradosaggio o avvelenamento le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dal tempo di somministrazione come dalla natura e dalla gravità dei sintomi.

In caso di ingestione recente (entro i 30 minuti), indurre il vomito o effettuare una lavanda gastrica.

Per ridurre l'assorbimento si possono somministrare adsorbenti (ad es. carbone attivo) e sodio solfato. È opportuno tenere le gambe del paziente sollevate, rimpiazzare i fluidi e gli elettroliti perduti controllare la funzionalità renale fino al ritorno delle condizioni alla normalità e si deve monitorare e correggere i parametri vitali in condizioni di terapia intensiva. Sebbene il metabolita attivo benazeprilato sia solo lievemente dializzabile, per aiutare la normale eliminazione in caso di sovradosaggio in pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa, si potrebbe considerare la possibilità di una dialisi (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). In caso di grave ipotensione, istituire un'adeguata terapia.

Dopo assunzione di una dose eccessiva è consigliabile il ricovero presso un'unità di terapia intensiva per correggere l'ipotensione che potrebbe protrarsi a lungo attraverso reintegrazione di sali e liquidi e, se la pressione non sale si devono somministrare in aggiunta catecolamine per via endovenosa. Si prenda anche in considerazione la somministrazione di angiotensina II.

Per trattare una bradicardia refrattaria dovrebbe essere utilizzato un pacemaker.

Si tengano strettamente sotto controllo l'acqua, gli elettroliti e l'equilibrio acido-base, la glicemia e le sostanze escrete dai reni. In caso di ipopotassiemia, è necessaria una sostituzione di potassio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitore e diuretico, Codice ATC: C09BA07

Meccanismo di azione

Benazepril cloridrato

Il benazepril cloridrato viene 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 vasocostrittrice 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 altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche un'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 benzotiadizina. I tiazidici agiscono direttamente sui reni aumentando l'escrezione di cloruro di sodio e dell'acqua corrispondente.

Il principale sito d'azione con rilevanza clinica è la prima parte del tubulo distale. Qui essi inibiscono il co-trasporto NaCl elettricamente neutro nella membrana luminale. L'escrezione di potassio e magnesio viene aumentata, quella del calcio diminuita. L'idroclorotiazide causa una lieve escrezione di bicarbonato e l'escrezione di cloruro eccede quella del sodio.

Durante il trattamento con idroclorotiazide può svilupparsi un'acidosi metabolica. L'idroclorotiazide viene escreto 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 di plasma, una variazione della resistenza dei vasi sanguigni renali ed una ridotta risposta a noradrenalina ed angiotensina II.

Effetti farmacodinamici

Benazepril e Idroclorotiazide Aurobindo 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, dopo somministrazione orale di benazepril cloridrato, l'inizio dell'azione antiipertensiva avviene dopo 1 ora ca. e la massima riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta entro 2-4 ore.

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

Somministrando la dose giornaliera consigliata l'effetto antiipertensivo si mantiene anche durante il trattamento a lungo termine. La sospensione improvvisa di 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. VANEPHRON-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 segnalati 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 si manifesta solo dopo 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

Assorbimento

Il benazepril cloridrato è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale ed il picco di concentrazione plasmatica del farmaco 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 sulla quantità di farmaco assorbita. Il benazepril cloridrato può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Vi è una rapida biotrasformazione nel metabolita farmacologicamente attivo benazeprilato, che raggiunge la sua massima concentrazione in plasma dopo 1,5 ore. L'AUC del benazeprilato è 10 volte superiore a quella del benazepril cloridrato.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale di benazepril cloridrato solo tracce di farmaco immodificato vengono escrete con le urine mentre il 20% ca. della dose viene escreta come benazeprilato. Altri due metaboliti sono coniugati 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 pressochè 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 significative di 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 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. Non si verifica una differenza sostanziale nella cinetica del benazepril cloridrato e del benazeprilato negli anziani e nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min) e nei pazienti con sindrome nefrosica. In questi pazienti non è necessario un aggiustamento posologico. La cinetica del benazeprilato è sostanzialmente influenzata in caso di compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) con eliminazione più lenta ed accumulo relativamente significativo, che rendono necessaria una riduzione della dose. Benazepril cloridrato e benazeprilato sono eliminati dal plasma anche in pazienti con insufficienza renale terminale, con cinetica simile a quella osservata in pazienti con grave insufficienza renale.

Il benazeprilato non è dializzabile in quantità clinicamente significative. La disponibilità 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 farmaci (la cinetica della cimetidina non è stata studiata).

Eliminazione

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 probabilmente riflette lo stretto legame del preparato all'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). La cinetica non si modifica durante somministrazione ripetuta di dosi (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 dello stato stazionario della sostanza attiva nel plasma, è di 10-11 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 2-3 giorni.

Allattamento

In nove donne a cui veniva somministrata una dose di 20 mg di benazepril una volta al giorno per 3 giorni (periodo postpartum non specificato) erano riscontrati valori di picco nel latte di 0,9 $\mu\text{g/L}$ di benazepril dopo 1 ora dalla dose e 2 $\mu\text{g/L}$ 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:

Assorbimento

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

Distribuzione

Le massime concentrazioni plasmatiche dell'idroclorotiazide pari a 70 ng/ml si ottengono dopo 1,5-4 ore dalla somministrazione orale di 12,5 mg di idroclorotiazide, le concentrazioni pari a 142 ng/ml dopo 2-5 ore dalla somministrazione orale di 25 mg di idroclorotiazide e le concentrazioni 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. Biotrasformazione

L'idroclorotiazide viene escreto per via renale quasi completamente immutato (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.

Eliminazione

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 28%.

La biodisponibilità dell'idroclorotiazide è pari a circa 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 gli umani sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico. 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 mostrato indurre effetti indesiderati sulla fase più tardiva dello sviluppo fetale, che determinano morte fetale e difetti congeniti, con maggior interessamento delle ossa del cranio. Sono stati anche segnalati 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 apporto di ossigeno/nutrienti al feto.

Negli animali l'idroclorotiazide oltrepassa la placenta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Amido pregelatinizzato

Croscarmellosio sodico

Olio di ricino idrogenato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosio

Titanio diossido (E171)

Macrogol 8000

Talco

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Contenitore in PP con tappo in LDPE: 2 anni.

Confezioni blister Al/Al: 4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 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, 60, 98 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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l., via San Giuseppe 102, Saronno (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister Al/Al AIC n. 038255016

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister Al/Al AIC n. 038255333

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister Al/Al AIC n. 038255028

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister Al/Al AIC n. 038255030

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister Al/Al AIC n. 038255042

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 42 compresse in blister Al/Al AIC n. 038255055

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister Al/Al AIC n. 038255067

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister Al/Al AIC n. 038255079

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister Al/Al AIC n. 038255081

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in contenitore PP AIC n. 038255093

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in contenitore PP AIC n. 038255345

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in contenitore PP AIC n. 038255105

“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in contenitore PP AIC n. 038255117
“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in contenitore PP AIC n. 038255129
“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 42 compresse in contenitore PP AIC n. 038255131
“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in contenitore PP AIC n. 038255143
“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in contenitore PP AIC n. 038255156
“10 mg/12.5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in contenitore PP AIC n. 038255168
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 038255170
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister AL/AL AIC n.038255358
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 038255182
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 038255194
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 038255206
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 42 compresse in blister AL/AL. AIC n. 038255218
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister AL/AL. AIC n. 038255220
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister AL/AL. AIC n. 038255232
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister AL/AL. AIC n.038255244
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in contenitore PP. AIC n. 038255257
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in contenitore PP. AIC n. 038255360
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in contenitore PP. AIC n. 038255269
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in contenitore PP. AIC n. 038255271
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in contenitore PP. AIC n. 038255283
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 42 compresse in contenitore PP. AIC n. 038255295
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in contenitore PP. AIC n. 038255307
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in contenitore PP. AIC n.038255319
“20 mg/25 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in contenitore PP. AIC n.038255321

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 23 Ottobre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO