

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benazepril Aurobindo 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di benazepril cloridrato.
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 71,875 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore giallo scuro a forma di capsula con impresso 'F' e linea di incisione profonda su un lato e '1' e '5' separati da una linea di incisione profonda sull'altro lato. La dimensione è 9,8 mm X 4,9 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione essenziale da lieve a moderata.
- Come terapia aggiuntiva in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia quando il trattamento con i glicosidi digitalici e/o i diuretici non è sufficiente (classe II-IV della classificazione NYHA).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

BENAZEPRIL AUROBINDO non è adatto per dosi inferiori a 5 mg al giorno. Sono disponibili altri medicinali a base di Benazepril in dosaggio adeguato. Il medico la consiglierà di conseguenza.

Adulti:

Ipertensione:

Il dosaggio iniziale abituale è di 10 mg somministrato in dose singola che può essere titolata a 20 mg una volta al giorno se necessario. Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria, generalmente ad intervalli di 1-2 settimane.

In alcuni pazienti, l'effetto antipertensivo può diminuire verso la fine dell'intervallo di dose, e il dosaggio giornaliero totale deve essere allora diviso in due dosi uguali.

La dose massima giornaliera raccomandata nei pazienti ipertesi è 40 mg somministrati come dose singola o in due dosi.

Se il benazepril da solo non produce un calo sufficiente della pressione sanguigna, può essere aggiunto, in concomitanza, un altro farmaco

antipertensivo, ad es. un diuretico tiazidico o un calcio antagonista (inizialmente alla dose più bassa) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5. e 5.1).

In caso di precedente trattamento con diuretico, questo deve essere sospeso per almeno 2-3 giorni prima di iniziare il benazepril e ripreso successivamente, se necessario. Se non è possibile sospendere il diuretico, la dose iniziale del benazepril deve essere ridotta a 5 mg per evitare eccessiva ipotensione.

La dose abituale del benazepril è raccomandata in pazienti con una clearance della creatinina di ≥ 30 ml/min.

In pazienti ipertesi con clearance della creatinina < 30ml/min:

La dose iniziale è di 5 mg. Il dosaggio può essere aumentato fino a 10 mg al giorno. Per qualsiasi ulteriore riduzione della pressione sanguigna deve essere aggiunto un diuretico non tiazidico o un altro farmaco antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

L'improvvisa interruzione del benazepril non è stata associata ad un rapido aumento della pressione sanguigna.

Insufficienza cardiaca congestizia:

La dose iniziale raccomandata è 2,5 mg una volta al giorno. A causa del rischio di un calo eccessivo della pressione sanguigna in risposta alla prima dose, i pazienti che assumono il benazepril per la prima volta devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Se i sintomi di insufficienza cardiaca non sono adeguatamente risolti la dose può essere aumentata a 5 mg una volta al giorno dopo 2-4 settimane, a condizione che il paziente non abbia sviluppato ipotensione sintomatica o altri effetti indesiderati. In base alla risposta clinica, la dose può essere ulteriormente aumentata a 10 mg e eventualmente a 20 mg una volta al giorno ad intervalli appropriati. Il dosaggio una volta al giorno è generalmente efficace. Alcuni pazienti possono rispondere meglio a regimi di trattamento due volte al giorno. Studi clinici controllati mostrano che i pazienti con insufficienza cardiaca più grave (classe IV della classificazione NYHA) solitamente richiedono dosi inferiori del benazepril rispetto a pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata (classe II e III della classificazione NYHA).

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia con clearance della creatinina < 30 ml/min: la dose giornaliera può essere aumentata a 10 mg, ma la dose bassa iniziale somministrata (2,5 mg una volta giorno) può dimostrarsi ottimale.

Pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca:

Nei pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca, si raccomanda una dose iniziale bassa (ad es. 5 mg) (vedere anche "Precauzioni").

Anziani:

La dose iniziale abituale nell'ipertensione è di 5 mg una volta al giorno che può essere aumentata a 10 mg.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con ipertensione (età 7-16 anni, peso corporeo \geq 25kg):

La dose iniziale abituale raccomandata del benazepril è 0,2 mg/kg (fino a un massimo di 10 mg) una volta al giorno. Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria. Dosi superiori a 0,6 mg/kg (o che superano i 40 mg al giorno) non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

Le compresse del benazepril non sono raccomandate nei pazienti pediatrici al di sotto dei 7 anni di età o per i bambini più grandi che non sono in grado di ingerire le compresse o per quelli per i quali il dosaggio calcolato (mg/kg) non corrisponde ai dosaggi disponibili. Il trattamento con il benazepril non è consigliato in pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml, poiché vi sono dati insufficienti a supporto di una raccomandazione di dose in questo gruppo. Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine del benazepril sulla crescita e sullo sviluppo.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di benazepril compresse rivestite con film nei bambini con insufficienza cardiaca congestizia e insufficienza renale cronica progressiva.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al benazepril, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri composti correlati.
- Anamnesi di angioedema associato a precedente trattamento con ACE inibitori.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Benazepril Aurobindo con medicinali che contengono aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1.)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni anafilattoidi e reazioni correlate

Poiché gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina influenzano il metabolismo degli eicosanoidi e dei polipeptidi, inclusa la bradichinina endogena, i pazienti trattati con ACE inibitori (incluso benazepril) possono sviluppare una gamma di reazioni anafilattoidi e reazioni correlate, alcune delle quali gravi.

Angioedema

Con gli ACE inibitori incluso benazepril è stato riferito raramente edema angioneurotico. In alcuni casi sono stati osservati sintomi fino a 2 anni dopo l'inizio del trattamento.

Queste reazioni devono essere considerate come un'indicazione per l'interruzione immediata della terapia e il paziente deve essere strettamente monitorato.

Se il gonfiore è limitato al volto, alle labbra e alla bocca, la condizione si risolve solitamente senza ulteriore trattamento, sebbene gli antistaminici possono essere utili per dare sollievo ai sintomi. Questi pazienti devono essere seguiti con attenzione fino a che il gonfiore non sia risolto. Tuttavia, se c'è un coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, che può causare ostruzione delle vie aeree, deve essere immediatamente somministrata una terapia appropriata quale adrenalina per via sottocutanea (0,5ml 1:1000), se indicato. L'angioedema con edema laringeo può essere fatale.

I pazienti con un'anamnesi di angioedema non correlata alla terapia con ACE inibitori possono avere un rischio aumentato di angioedema quando vengono trattati con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.3). Sono state riferite altre reazioni ipertensive.

È stato riferito che l'incidenza di angioedema durante la terapia con ACE inibitore è più elevata in pazienti neri di origine africana rispetto ai pazienti non neri.

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione

Due pazienti sottoposti a trattamento di desensibilizzazione con veleno di imenotteri durante il trattamento con ACE inibitori hanno avuto reazioni anafilattoidi pericolose per la vita.

Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate quando gli ACE inibitori sono stati temporaneamente sospesi, ma sono ricomparsi quando sono stati somministrati inavvertitamente.

Reazioni anafilattoidi durante esposizione a membrane

Sono state riferite reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso durante il trattamento con un ACE inibitore. Sono state riferite reazioni anafilattoidi anche in pazienti sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità con assorbimento di destrano solfato.

Ipotensione sintomatica

Come con altri ACE inibitori, in casi rari è stata osservata ipotensione sintomatica, di solito in pazienti con deplezione del volume o dei sali, in seguito ad una terapia diuretica prolungata, dieta povera di sali, dialisi, diarrea o vomito.

Prima di iniziare la terapia con il benazepril la deplezione del volume e/o dei sali deve essere corretta. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e se necessario si deve somministrare soluzione salina fisiologica per endovena.

Il trattamento con il benazepril può essere continuato una volta che la pressione sanguigna e il volume del sangue sono tornati normali. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave, la terapia con ACE

inibitore può causare eccessiva ipotensione che può essere associata ad oliguria e/o azotemia progressiva e (raramente) ad insufficienza renale acuta. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretta supervisione medica; questi pazienti devono essere seguiti da vicino per le prime 2 settimane di trattamento e ogni volta che la dose del benazepril o del diuretico viene aumentata.

Agranulocitosi/neutropenia

Un altro ACE inibitore, Captopril, ha dimostrato di causare agranulocitosi e depressione midollare; questi effetti si verificano più frequentemente in pazienti con compromissione renale, in particolare se presentano anche una malattia vascolare del collagene come lupus sistemico eritematoso o sclerodermia. Non sono disponibili dati sufficienti provenienti da studi clinici per dimostrare che il benazepril causi o meno una simile incidenza di agranulocitosi. Il monitoraggio del numero di globuli bianchi del sangue deve essere tenuto in considerazione in pazienti con malattia vascolare del collagene, in particolare se la malattia è associata a compromissione della funzione renale.

Epatite e insufficienza epatica

Sono stati riferiti raramente casi di epatite principalmente colestatica e casi isolati di insufficienza epatica acuta, alcuni dei quali fatali, in pazienti in trattamento con ACE inibitori. Il meccanismo non è stato compreso.

I pazienti trattati con ACE inibitori che sviluppano ittero o aumento marcato degli enzimi epatici devono interrompere l'ACE inibitore e devono essere tenuti sotto sorveglianza medica.

Morbilità e mortalità fetale/neonatale

Gli ACE inibitori possono causare morbilità e morte fetale e neonatale quando somministrati a donne in gravidanza. Numerose dozzine di casi sono stati riferiti nella letteratura mondiale. Quando viene accertata una gravidanza, gli ACE inibitori devono essere interrotti il prima possibile.

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 accertata 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).

L'uso degli ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza è stato associato a danno fetale e neonatale, inclusi ipotensione, ipoplasia neonatale del cranio, anuria, insufficienza renale reversibile o irreversibile e morte.

È stato riferito oligoidramnios, presumibilmente dovuto a compromissione della funzione renale fetale. In questo contesto oligoidramnios è stato associato a contratture fetali degli arti, deformazione cranio-facciale e sviluppo ipoplastico dei polmoni. Sono stati inoltre riferiti prematurità,

ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio, anche se non è chiaro se siano dovuti all'esposizione ad ACE inibitore.

Precauzioni

Compromissione della funzione renale

In pazienti sensibili possono verificarsi cambiamenti della funzione renale. Nei pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia, nei quali la funzione renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con ACE inibitori può essere associato a oliguria e/o azotemia progressiva e (raramente) insufficienza renale acuta. In un piccolo studio in pazienti ipertesi con stenosi dell'arteria renale in rene solitario o stenosi bilaterale dell'arteria renale, il trattamento con il benazepril è stato associato ad aumenti dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica; questi aumenti sono stati reversibili con l'interruzione della terapia con il benazepril o con diuretici o di entrambi. Se questi pazienti vengono trattati con ACE inibitori, la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

Alcuni pazienti ipertesi senza apparente patologia vascolare renale pre-esistente hanno sviluppato livelli elevati di azoto ureico nel sangue e creatinina sierica (solitamente di carattere minore e transitorio), in particolare quando il benazepril è stato somministrato con un diuretico. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti con compromissione renale pre-esistente. Può essere necessaria la riduzione del dosaggio del benazepril e/o l'interruzione del diuretico. La valutazione del paziente iperteso deve sempre includere una valutazione della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

Tosse

Con gli ACE inibitori è stata riferita tosse non produttiva persistente, presumibilmente dovuta a degradazione inibita della bradichinina endogena. Questa tosse si risolve sempre dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitore deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/anestesia

L'azione farmacologica del benazepril può prevenire la normale risposta dell'organismo all'induzione dell'ipotensione durante anestesia o shock. Prima della chirurgia l'anestesista deve essere informato che il paziente è in trattamento con un ACE inibitore.

Durante l'anestesia con agenti che inducono ipotensione, gli ACE inibitori possono bloccare la formazione dell'angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. L'ipotensione che si verifica tramite questo meccanismo deve essere corretta con espansione del volume.

Iperpotassiemia

Durante il trattamento con ACE inibitori in rare occasioni sono stati osservati livelli elevati di potassio sierico. Negli studi clinici sull'ipertensione non sono stati riferiti casi di sospensione del benazepril a causa di iperpotassiemia. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia possono includere insufficienza renale, diabete mellito e

uso concomitante di agenti per il trattamento dell'ipopotassiemia (vedere paragrafo 4.5). In uno studio che coinvolgeva pazienti con malattia renale cronica progressiva, alcuni pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di iperpotassiemia. Nei pazienti con malattia renale cronica progressiva si deve monitorare il potassio sierico.

Stenosi aortica o mitralica

Come con altri vasodilatatori, è indicata particolare cautela nei pazienti che soffrono di stenosi aortica o mitralica.

Lattosio

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

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Diuretici

I pazienti in trattamento con diuretici o con deplezione dei fluidi possono occasionalmente manifestare una eccessiva riduzione della pressione sanguigna quando viene iniziata la terapia con ACE inibitori. La possibilità di effetti ipotensivi in questi pazienti può essere minimizzata interrompendo la terapia con il diuretico almeno 3 giorni prima del trattamento con il benazepril (vedere 4.2 e 4.4).

Diuretici risparmiatori di potassio

Non è raccomandato l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene e amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio in pazienti trattati con ACE inibitori, poiché ciò può portare ad aumenti significativi nel potassio sierico. Tuttavia, se la somministrazione concomitante è ritenuta necessaria, è consigliabile un frequente monitoraggio del potassio sierico.

Litio

In pazienti in trattamento con ACE inibitori durante la terapia con litio sono stati riferiti livelli aumentati di litio sierico e sintomi di tossicità da litio. Questi medicinali devono essere co-somministrati con cautela e si raccomanda un monitoraggio frequente dei livelli di litio nel siero. Se viene usato anche un diuretico, il rischio di tossicità da litio può essere aumentata.

Indometacina

È stato dimostrato che l'effetto ipotensivo degli ACE inibitori può essere ridotto quando vengono somministrati in concomitanza con indometacina, anche se l'indometacina non ha dimostrato di interferire con gli effetti antipertensivi del benaprezil.

Agenti antidiabetici

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumentato effetto di riduzione del glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. È più probabile che questo fenomeno si verifichi durante le prime settimane di trattamento associato e in pazienti con compromissione renale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). 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 accertata 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 funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere Dati preclinici di sicurezza).

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

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

Allattamento al seno:

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 Aurobindo in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime due settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica.

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

Come per altri farmaci antipertensivi, si consiglia di esercitare cautela quando si guida o si usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

È stato rilevato che il benazepril è ben tollerato. Le reazioni avverse associate al benazepril e altri ACE inibitori sono elencate più sotto. Il profilo delle esperienze avverse per i pazienti pediatrici appare simile a quello osservato negli adulti.

Non ci sono informazioni sulla somministrazione a lungo termine in pazienti pediatrici e sui suoi effetti sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo generale.

I dati di farmacocinetica provengono da un numero limitato di pazienti.

Patologie cardiache:

Comune: palpitazioni, sintomi ortostatici.

Raro: ipotensione sintomatica, dolore toracico, angina pectoris, aritmia.

Molto raro: infarto miocardico.

Patologie gastrointestinali:

Comune: disturbi gastrointestinali non specifici.

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

Molto raro: pancreatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: eruzione cutanea, vampate di calore, prurito, fotosensibilità.

Raro: in pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riferiti casi di pemfigo.

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson.

Patologie epatobiliari:

Raro: epatite (prevalentemente colestatica), ittero colestatico (vedere paragrafo 4.4).

Patologie renali e urinarie:

Comune: frequenza urinaria.

Raro: aumento dell'azoto ureico nel sangue, aumento della creatinina sierica.

Molto raro: compromissione della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: tosse, sintomi del tratto respiratorio.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalea, capogiri, affaticamento.

Raro: sonnolenza, insonnia, nervosismo e parestesia.

Molto raro: disgeusia.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: anemia emolitica, trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Molto raro: tinnito.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Raro: artralgia, artrite, mialgia.

Esami diagnostici:

Come con altri ACE inibitori, nello 0,1% dei pazienti con ipertensione essenziale trattati con il benazepril in monoterapia sono stati osservati aumenti minori di azoto ureico nel sangue (BUN) e creatinina sierica, che sono stati reversibili con l'interruzione della terapia. Gli aumenti sono più probabili in pazienti trattati anche con diuretici o in pazienti con stenosi dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4).

Durante l'uso post-marketing del benazepril sono stati riferiti i seguenti eventi con frequenza non nota: angioedema dell'intestino tenue, reazioni anafilattoidi, iperpotassiemia, agranulocitosi e neutropenia (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi:

Benché non vi sia esperienza di sovradosaggio con il benazepril, il principale segno da aspettarsi è una marcata ipotensione.

Trattamento:

Se l'ingestione è recente, indurre il vomito. Benché il metabolita attivo benazeprilat sia solo lievemente dializzabile, la dialisi può essere presa in considerazione in pazienti in sovradosaggio con grave compromissione della funzione renale per supportare la normale eliminazione. In caso di marcata ipotensione, somministrare una normale soluzione salina per via endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori, non associati
Codice ATC: C09A A07

Meccanismo d'azione

Il benazepril è un pro-farmaco. Il metabolita attivo, benazeprilat, è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dunque riduce la conversione di angiotensina I in angiotensina II. Dal momento che il benazepril inibisce la produzione di angiotensina II è efficace nell'ipertensione perché riduce la vasocostrizione e la produzione di aldosterone. Il benazepril diminuisce l'aumento simpatico riflesso-indotto della frequenza cardiaca che si verifica in risposta alla vasodilatazione.

Come altri ACE inibitori, il benazepril inibisce inoltre la degradazione del vasodilatatore bradichinina da parte della chinasi; questa inibizione può contribuire all'effetto antipertensivo.

Il benazepril riduce la pressione sanguigna in posizione seduta, supina o eretta in tutti i gradi di ipertensione. In gran parte dei pazienti l'effetto antipertensivo è osservato dopo 1 ora in seguito a somministrazione orale singola e la massima riduzione della pressione sanguigna si ottiene entro 2-4 ore.

L'effetto antipertensivo dura per almeno 24 ore dopo la somministrazione. Durante la somministrazione ripetuta la riduzione massima della pressione sanguigna con ciascuna dose si ottiene generalmente dopo 1 settimana e continua nella terapia a lungo termine.

Nei pazienti pre-trattati con digitale e un diuretico, il benazepril ha portato un aumento della portata cardiaca e della tolleranza all'esercizio e una riduzione della pressione di cuneo polmonare, della resistenza polmonare sistemica vascolare e della pressione sanguigna.

Uno studio in doppio cieco controllato con placebo ha dimostrato che il benazepril ha ridotto il rischio di aumenti della creatinina sierica e della necessità di dialisi. Questi effetti benefici sono stati accompagnati da una riduzione della pressione sanguigna e da una marcata riduzione della proteinuria. I pazienti con malattia del rene policistico non hanno manifestato un rallentamento della perdita della funzione renale quando trattati con il benazepril. Tuttavia, il benazepril può essere comunque usato per trattare l'ipertensione in questi pazienti.

In uno studio clinico di 107 pazienti pediatriche, di età compresa tra 7 e 16 anni, con pressione sistolica o diastolica al di sopra del 95° percentile, ai pazienti sono stati somministrati 0,1 o 0,2 mg/kg del benazepril cloridrato poi aumentato a 0,3 o 0,6 mg/kg con una dose massima di 40 mg una volta al giorno.

Durante la fase di aumento della dose i soggetti hanno ricevuto basse dosi del benazepril cloridrato per 8 giorni, una dose media per 7 giorni e una dose elevata per 14 giorni. Successivamente la pressione sanguigna sistolica in posizione seduta si è ridotta in maniera significativa rispetto al basale di 10,8 mmHg per tutti i soggetti e per i soggetti in entrambi i gruppi di peso. Anche la pressione sanguigna diastolica in posizione seduta si è ridotta in maniera significativa di 9,3 mmHg per tutti i soggetti.

Dopo quattro settimane di trattamento, 85 pazienti la cui pressione sanguigna era ridotta con la terapia sono stati randomizzati al placebo o al benazepril e sono stati seguiti fino a due settimane aggiuntive. Al termine delle due settimane la pressione sanguigna (sia sistolica che diastolica) nei bambini assegnati al placebo era salita di 4-6 mmHg rispetto a quella dei bambini assegnati al gruppo con benazepril. L'aumento medio nella pressione sanguigna sistolica in posizione seduta era significativamente maggiore nel gruppo placebo (7,9 mmHg) rispetto al gruppo trattato a dosi medie (1,0 mmHg), ma non nei gruppi trattati con dosi basse (3,9 mmHg) o elevate (2,2 mmHg). Pertanto, non è stata osservata alcuna risposta di dose per le tre dosi.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D

è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è

stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un

ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto

precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono

stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi

avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono

stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il benazepril viene rapidamente assorbito e convertito nel metabolita attivo benazeprilat che raggiunge livelli massimi plasmatici massimo a 1,5 ore. L'emivita per l'accumulo del benazeprilat è 10-11 ore e i livelli di stato stazionario si ottengono dopo 2-3 giorni. La farmacocinetica non viene alterata da dosi multiple. L'assorbimento del farmaco viene ritardato dal cibo ma l'effetto non è di rilevanza clinica.

Nell'uomo circa il 95% del benazepril e benazeprilat si lega alle proteine sieriche (principalmente albumina). Il legame non è influenzato dall'età. Il volume di distribuzione allo stato stazionario del benazeprilat è di circa 9 litri.

L'eliminazione del benazeprilat avviene attraverso i reni e la bile, essendo l'escrezione renale la via principale in pazienti con funzione renale normale. L'eliminazione è bifasica con un'emivita iniziale di circa 3 ore e un'emivita terminale di circa 22 ore.

Danno renale

Nei pazienti con insufficienza renale la velocità di eliminazione del benazeprilat è ridotta. Quando la compromissione renale è grave, si raccomanda la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2). Una regolare emodialisi che inizia almeno 2 ore dopo la somministrazione del benazepril cloridrato non influenza in maniera significativa le concentrazioni

plasmatiche del benazepril e benazeprilat. Ciò significa che non è necessaria somministrare alcuna dose aggiuntiva dopo la dialisi. Solo una piccola quantità del benazeprilat viene rimossa dall'organismo tramite dialisi.

Poiché l'eliminazione è leggermente più lenta nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, le concentrazioni minime allo stato stazionario del benazeprilat tendono ad essere più elevate in questo gruppo rispetto a quelle nei soggetti sani o nei pazienti ipertesi.

Compromissione epatica

Nei pazienti con disfunzione epatica moderata dovuta a cirrosi, i parametri farmacocinetici del benazeprilat non sono influenzati.

Popolazione pediatrica

In pazienti pediatrici (N=45) ipertesi di età compresa tra 7 e 16 anni, trattati con dosi multiple giornaliere del benazepril cloridrato (da 0,1 a 0,5 mg/kg) la clearance del benazeprilat nei bambini tra 7 e 12 anni è stata di 0,35 l/h/kg, più del doppio di quella negli adulti sani trattati con dose singola di 10 mg (0,13 l/h/kg). Negli adolescenti (da 13 a 16 anni di età), era di 0,17 l/h/kg, il 27% più elevata di quella negli adulti sani. L'emivita terminale di eliminazione del benazeprilat in pazienti pediatrici era intorno alle 5 ore, un terzo di quella osservata negli adulti.

Allattamento al seno:

In nove donne a cui veniva somministrata una dose orale di 20 mg del benazepril una volta al giorno per 3 giorni (periodo post-partum non specificato) erano riscontrati valori di picco di 0,9 µg/l del benazepril dopo 1 ora dalla dose e di 2 µg/l del suo metabolita attivo benazeprilat dopo 1,5 ore dalla dose. E' stimato che il neonato allattato al seno riceverebbe una dose giornaliera inferiore a 0,14% della dose materna del benazepril aggiustata per il peso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità riproduttiva:

Non sono stati osservati effetti avversi sulla performance riproduttiva in maschi e femmine di ratto trattati con fino a 500 mg/kg/die del benazepril cloridrato.

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

Potenziale mutageno:

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

Potenziale cancerogeno:

Non è stata osservata alcuna evidenza di un effetto cancerogeno quando il benazepril cloridrato è stato somministrato nel ratto a dosi fino a 150 mg/kg/die (250 volte la dose totale raccomandata nell'uomo). Non è stata osservata alcuna evidenza di potenziale cancerogeno quando il benazepril

cloridrato è stato somministrato per 104 settimane nel topo alle stesse dosi.

Non sono stati condotti studi non clinici con lo scopo di studiare il potenziale tossico giovanile del benazepril cloridrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato (amido di mais)
Crospovidone (Tipo A)
Silice colloidale anidra
Talco
Olio vegetale idrogenato
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Polisorbato 80
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità in uso per la confezione in flacone in HPDE [500 compresse]: 12 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse del benazepril sono disponibili in blister in Poliammide/Alluminio/PVC/Alluminio e in flaconi in HDPE rotondi, bianchi opachi con chiusura in PP ed essiccante (gel di silice).

Confezioni:

Blister: 14, 28, 30, 42, 84, 90, 98, 100 e 500

Flacone in HDPE/PP: 30 & 500 (confezione clinica).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

AIC n.

040863019 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

040863021 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

040863033 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

040863045 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 42 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

040863058 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

040863060 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

040863072 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

040863084 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

040863096 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

040863108 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

040863110 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/06/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO