

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZINADRIL 10 mg compresse rivestite con film

ZINADRIL 5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZINADRIL 10 mg compresse rivestite con film

Una compressa contiene: principio attivo: benazepril cloridrato 10 mg.

ZINADRIL 5 mg compresse rivestite con film

Una compressa contiene: principio attivo: benazepril cloridrato 5 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato, olio di ricino idrogenato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film divisibili (con solco di frazionamento su entrambi i lati) da 5 mg.

Compresse rivestite con film divisibili (con solco di frazionamento su entrambi i lati) da 10 mg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa.

Insufficienza cardiaca congestizia (ICC).

Zinadril è indicato come terapia aggiuntiva in pazienti con ICC che non rispondano adeguatamente alla digitale e/o ai diuretici (classi NYHA II - IV).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Ipertensione

La dose iniziale di benazepril consigliata per pazienti con ipertensione non trattati con diuretici, è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata sino a 20 mg al dì, modificandola a seconda della risposta pressoria, generalmente ad intervalli di 1-2 settimane. In alcuni pazienti l'effetto antipertensivo può diminuire verso la fine dell'intervallo tra la somministrazione di due dosi successive. La dose giornaliera dovrebbe allora essere suddivisa in due dosi uguali.

La dose massima giornaliera suggerita per Zinadril nei pazienti ipertesi è di 40 mg, in dose singola o in due dosi frazionate.

Se la riduzione della pressione arteriosa ottenuta con il solo Zinadril non è sufficiente, si può somministrare contemporaneamente un altro antipertensivo, per esempio un diuretico tiazidico o un calcioantagonista, iniziando con dosi basse (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Nel caso sia già in atto una terapia con diuretici, la loro somministrazione dovrebbe essere sospesa per 2-3 giorni, prima di iniziare un trattamento con Zinadril e ripresa poi, se necessario. Se la sospensione del diuretico non è possibile, è necessario ridurre la dose iniziale di Zinadril (5 mg invece di 10 mg), per evitare un'eccessiva ipotensione (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

In pazienti con una clearance della creatinina >30 ml/min possono essere somministrate le normali dosi di Zinadril.

#### Pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min

Si consiglia di iniziare con una dose di 5 mg.

Tale dose può essere aumentata a 10 mg al giorno. Per ottenere una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa si consiglia di aggiungere un diuretico non tiazidico od un altro farmaco antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Pazienti con alterazioni della funzionalità epatica

E' consigliabile iniziare con una dose bassa (5 mg) anche nei portatori di insufficienza epatica di grado severo.

#### Insufficienza cardiaca congestizia (ICC)

La dose iniziale raccomandata è 2,5 mg/die.

I pazienti dovranno essere strettamente controllati dopo l'assunzione della dose iniziale di Zinadril, dato il rischio di una sostanziale riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

La dose di benazepril può essere aumentata a 5 mg una volta al giorno dopo 2-4 settimane di trattamento in pazienti che non abbiano mostrato apprezzabile miglioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca e che non abbiano sviluppato un'ipotensione sintomatica o altri effetti indesiderati inaccettabili.

A seconda della risposta clinica del paziente, la dose può essere ulteriormente aumentata fino a 10 ed anche a 20 mg una volta al giorno, in intervalli di tempo adeguati.

In genere il dosaggio unico giornaliero è sufficiente a garantire una efficace azione terapeutica anche se alcuni pazienti possono rispondere meglio ad una somministrazione giornaliera frazionata in due dosi.

Nel corso di sperimentazioni cliniche controllate è stato dimostrato che i pazienti con insufficienza cardiaca più grave (classe NYHA IV) richiedono generalmente dosi inferiori di Zinadril rispetto a quelli con insufficienza cardiaca lieve o moderata (classi NYHA II e III).

Nei pazienti con ICC che abbiano una clearance della creatinina minore di 30 ml/min, la dose giornaliera può essere aumentata a 10 mg, ma la dose bassa somministrata inizialmente (2,5 mg una volta al giorno) può essere già ottimale (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

#### *Bambini*

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Zinadril nei bambini.

#### *Pazienti Anziani*

Vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche".

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità nota al benazepril o alle sostanze correlate o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Zinadril. Precedenti di edema angioneurotico associato ad un trattamento con ACE inibitori. Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di Zinadril con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Reazioni anafilattoidi e simili

I pazienti che assumono ACE inibitori (compreso Zinadril) possono manifestare una varietà di reazioni indesiderate, alcune delle quali gravi, probabilmente dovute all'influenza esercitata dagli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sul metabolismo di eicosanoidi e polipeptidi, compresa la bradichinina endogena.

##### Angioedema

Con l'impiego di ACE inibitori, Zinadril compreso, sono stati riportati casi di angioedema al viso, labbra, lingua, glottide e laringe. In tali casi la terapia con Zinadril deve essere immediatamente sospesa ed il paziente deve essere adeguatamente trattato e tenuto sotto stretto controllo fino a completa e certa risoluzione dei sintomi. Nel caso in cui l'edema sia limitato al viso ed alle labbra, la condizione si risolve generalmente senza una particolare terapia o somministrando antistaminici.

L'angioedema associato con edema laringeo può essere fatale.

Quando fossero coinvolte lingua, glottide o laringe, si deve subito istituire una idonea terapia (per es. 0,3-0,5 ml di adrenalina in soluzione 1:1000 per via sottocutanea) e/o misure atte ad assicurare la pervietà delle vie aeree.

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.

##### Reazioni anafilattoidi in corso di desensibilizzazione

Due pazienti in trattamento con ACE inibitori, sottoposti a terapia di desensibilizzazione con veleno di imenotteri (vespe/api) hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente gli ACE inibitori ma sono ricomparse dopo riesposizione involontaria.

##### Reazioni anafilattoidi collegate all'uso di membrane

In pazienti trattati con ACE inibitori e dializzati con membrane ad alto flusso, sono state osservate reazioni anafilattoidi. Tali reazioni sono state riportate anche in pazienti sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità mediante assorbimento con destrano solfato.

##### 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 Zinadril.

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 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 della azotemia e, raramente, insufficienza renale acuta. In questi pazienti la terapia con Zinadril deve essere iniziata sotto stretta sorveglianza medica ed i pazienti devono essere attentamente seguiti nelle prime due settimane di trattamento e quando venga aumentata la dose di benazepril o di diuretico.

##### 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. E' 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 colostatico e casi isolati di insufficienza epatica acuta, a volte fatale, il cui meccanismo non è stato chiarito. Pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppino ittero o un marcato aumento degli enzimi epatici, devono interrompere la terapia ed essere tenuti sotto sorveglianza medica.

#### Morbilità e mortalità fetale e neonatale

Gli ACE inibitori possono causare morbilità e mortalità fetale e neonatale se somministrati a donne gravide. Quando sia accertata una gravidanza, la somministrazione di ACE inibitori dovrebbe essere sospesa appena possibile (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e Allattamento").

#### Compromissione della funzione renale

In pazienti sensibili possono verificarsi variazioni della funzionalità renale. In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave, in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la terapia con ACE inibitori può essere associata ad oliguria, e/o progressiva 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 Zinadril era associato ad un aumento dell'azotemia e della creatinina sierica. Tali aumenti erano reversibili con la sospensione del trattamento con benazepril o diuretico o entrambi. In tali pazienti, trattati con ACE inibitori, 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 creatinemia (generalmente lievi e transitori), in caso di trattamento con Zinadril, particolarmente se associato ad un diuretico. Ciò si verifica più facilmente in pazienti con preesistenti disturbi renali. Può essere necessaria una riduzione del dosaggio di Zinadril e/o la sospensione della terapia con diuretici. Nei pazienti ipertesi è quindi sempre opportuno valutare la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

#### 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 interventi chirurgici occorre informare l'anestesista che il paziente è in trattamento con un ACE inibitore. Durante anestesia con agenti che causano ipotensione, gli ACE inibitori possono bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. L'eventuale ipotensione, dovuta al meccanismo suddetto, può essere corretta mediante espansione del volume circolante.

#### Iperpotassiemia

In corso di trattamento con ACE inibitori, livelli sierici elevati di potassio si sono osservati in rare occasioni. Negli studi clinici effettuati in pazienti ipertesi non è mai stato necessario sospendere la terapia con Zinadril a causa di una iperpotassiemia. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia possono includere l'insufficienza renale, il diabete mellito e l'uso concomitante di farmaci contro l'ipopotassiemia (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione"). In uno studio condotto su pazienti con insufficienza renale cronica progressiva,

alcuni di essi hanno interrotto il trattamento per iperpotassiemia. In tali pazienti si deve controllare il livello di potassio sierico.

#### Stenosi aortica o mitralica

Come con tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare attenzione nei pazienti con stenosi aortica o mitralica.

#### *Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):*

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

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

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

#### 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 antiipertensivi 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).

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Pazienti in trattamento con diuretici o con deplezione idrica possono occasionalmente manifestare, all'inizio di un trattamento con ACE inibitori, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa. In tali pazienti, la possibilità di tali effetti ipotensivi può essere minimizzata interrompendo per 2-3 giorni, prima di iniziare un trattamento con benazepril, la terapia con diuretici (vedere paragrafi 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori non è opportuno somministrare contemporaneamente diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolattone, triamterene, amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio in quanto ciò potrebbe causare un significativo aumento del potassio sierico. Comunque, nel caso tale associazione sia necessaria, è consigliabile controllare frequentemente i livelli sierici di potassio.

In pazienti in terapia con ACE inibitori e litio sono stati riportati aumento dei livelli sierici di litio e sintomi di tossicità da litio. La somministrazione contemporanea dei due farmaci deve quindi essere effettuata con cautela ed è necessario controllare frequentemente i livelli sierici di litio. Il rischio di tossicità da litio può aumentare quando venga somministrato contemporaneamente un diuretico.

La somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali od insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante la prima settimana di trattamento ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Ciclosporina ed eparina:

Può presentarsi ipercaliemia durante l'utilizzo concomitante di ACE-inibitori con ciclosporina ed eparina. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

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.

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).

Inibitori mTOR:

Il rischio di angioedema può essere aumentato in pazienti che ricevono concomitanti ACE-inibitori e inibitori di mTOR (ad esempio temsirolimus, sirolimus, everolimus).

L'uso concomitante di ACE inibitori e racecadotril può aumentare il rischio di angioedema.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli 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 antiipertensivi 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).

#### Allattamento

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

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

Come per altri farmaci antipertensivi è opportuno essere prudenti durante la guida o l'utilizzo di macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Interpretazione delle frequenze: molto raro: <0,01%; raro: da  $\geq 0,01\%$  a <0,1%; non comune: da  $\geq 0,1\%$  a <1%; comune: da  $\geq 1\%$  a <10%; molto comune:  $\geq 10\%$ .

Si è dimostrato che Zinadril è ben tollerato. Le reazioni avverse associate a Zinadril o agli altri ACE inibitori sono le seguenti:

##### ***Alterazioni del sistema cardiovascolare***

Comuni: palpitazioni, sintomi ortostatici.

Rari: ipotensione sintomatica, dolore toracico, angina pectoris, aritmie.

Molto rari: infarto miocardico.

##### ***Alterazioni dell'apparato gastrointestinale***

Comuni: disturbi gastrointestinali aspecifici.

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

Molto rari: pancreatite.

##### ***Alterazioni della cute***

Comuni: rash, rossore, prurito, fotosensibilità.

Rari: segnalazioni di pemfigo in pazienti in terapia con ACE inibitori.

Molto rari: sindrome di Stevens-Johnson.

##### ***Alterazioni del sistema epatobiliare***

Rari: epatite (prevalentemente colostatica), ittero colostatico (vedere paragrafo 4.4, "Epatite ed insufficienza epatica").

##### ***Alterazioni renali e delle vie urinarie***

Comuni: urinazione frequente.

Rari: aumento dell'azotemia e della creatinina sierica.

Molto rari: compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

##### ***Alterazioni dell'apparato respiratorio***

Comuni: tosse, sintomi a carico del tratto respiratorio.

##### ***Alterazioni del sistema nervoso centrale***

Comuni: cefalea, capogiri, affaticamento.

Rari: sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesie.

**Alterazioni del sangue**

Molto rari: anemia emolitica, trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4, "Agranulocitosi/Neutropenia").

**Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare**

Molto rari: tinnito e disgeusia.

**Alterazioni del sistema immunitario**

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

**Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico**

Rari: artralgia, artrite, mialgia.

**Indagini diagnostiche**

Come con altri ACE inibitori, in meno dello 0,1% dei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale trattati con Zinadril da solo si sono osservati lievi aumenti dell'azotemia (BUN) e della creatinina sierica, reversibili dopo sospensione della terapia. Tali lievi aumenti si possono verificare più facilmente nei pazienti che ricevono contemporaneamente diuretici o in quelli con stenosi dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Sono state riscontrate anche le seguenti reazioni avverse: rinite, sintomi influenzali, faringite, sinusite, ansietà, depressione, incoordinazione, diminuzione della libido, impotenza, sudorazione.

**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:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

**4.9. Sovradosaggio****Segni e sintomi**

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

**Trattamento**

Induzione di vomito in caso di assunzione recente. Sebbene il metabolita attivo benazeprilato sia solo parzialmente dializzabile, in pazienti con sovradosaggio e con funzionalità renale gravemente compromessa può essere considerata la possibilità di una dialisi per facilitare la normale eliminazione (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

In caso di ipotensione marcata, somministrare una normale soluzione salina per via endovenosa.

**5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE****5.1. Proprietà farmacodinamiche**

*Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori non associati*, codice ATC: C09AA07.

Zinadril (benazepril cloridrato) è un precursore che, dopo idrolisi a sostanza attiva benazeprilato, inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), bloccando così la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II. Ciò riduce tutti gli effetti mediati dall'angiotensina II, cioè la vasocostrizione e la produzione di aldosterone, che promuove il riassorbimento del sodio e dell'acqua a livello dei tubuli renali ed aumenta la gettata cardiaca.

Zinadril attenua l'aumento della frequenza cardiaca indotta come riflesso simpatico, in risposta alla vasodilatazione.

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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

#### *Iperensione*

Come altri ACE inibitori, Zinadril inibisce anche la degradazione del vasodilatatore bradichinina ad opera della chininasi; questa inibizione può contribuire all'effetto ipotensivo. Zinadril riduce la pressione arteriosa di ogni grado in posizione seduta, supina od ortostatica. Nella maggioranza dei pazienti, l'inizio dell'azione antipertensiva si ha dopo 1 ora ca. dalla somministrazione di una dose singola orale e la massima riduzione della pressione arteriosa si ottiene entro 2-4 ore. L'effetto antipertensivo persiste per almeno 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, per ogni dose la riduzione massima della pressione arteriosa si ottiene generalmente dopo 1 settimana e persiste nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antipertensivo del benazepril si mantiene indipendentemente dalla razza, dall'età, o dall'attività di base della renina plasmatica. L'effetto ipotensivo di Zinadril non è sostanzialmente diverso in pazienti sottoposti a diete a basso od alto contenuto di sodio. La sospensione improvvisa della somministrazione di Zinadril non è stata associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa. In uno studio condotto su volontari sani, singole dosi di benazepril hanno determinato un aumento del flusso ematico renale senza effetti sulla filtrazione glomerulare.

L'azione ipotensiva di Zinadril è sinergica con quella dei diuretici tiazidici.

L'impiego contemporaneo di Zinadril e di altri farmaci antipertensivi, compresi i betabloccanti ed i calcioantagonisti, ha in genere prodotto una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.

#### *Insufficienza cardiaca congestizia (ICC).*

La somministrazione di Zinadril in pazienti già trattati con digitale e diuretici, ha determinato un aumento della gettata cardiaca e della resistenza allo sforzo così come una diminuzione della pressione di incuneamento polmonare, delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa. La frequenza cardiaca è risultata leggermente ridotta. Nei pazienti con ICC la terapia con

Zinadril ha inoltre ridotto l'affaticamento, i rantoli, l'edema, determinando un miglioramento della classe NYHA.

Le sperimentazioni cliniche effettuate hanno confermato che il miglioramento del quadro emodinamico persiste per 24 ore in caso di unica somministrazione giornaliera.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e concentrazioni plasmatiche

Il quantitativo assorbito di benazepril cloridrato è equivalente almeno al 37% della dose somministrata per via orale. Il profarmaco è quindi rapidamente trasformato nel metabolita attivo benazeprilato.

Con la somministrazione di benazepril cloridrato a stomaco vuoto si raggiungono concentrazioni di picco plasmatiche di benazepril e benazeprilato rispettivamente dopo 30 e 60-90 minuti.

La biodisponibilità assoluta del benazeprilato dopo somministrazione orale di benazepril cloridrato confrontata con quella del metabolita stesso, somministrato per soluzione intravenosa, è all'incirca del 28%.

L'ingestione di cibo prima dell'assunzione delle compresse, ritarda l'assorbimento del benazepril, ma comunque la quantità assorbita e la conversione a metabolita non vengono influenzati.

Il benazepril cloridrato può quindi essere assunto contemporaneamente o meno al cibo.

A dosi comprese tra 5 e 20 mg l'AUC e il picco di concentrazione plasmatica del benazepril e del benazeprilato sono pressoché proporzionali all'entità della dose. Deviazioni piccole ma statisticamente significative dalla proporzionalità alla dose si sono osservate in un intervallo più ampio (2 - 80 mg). Ciò può essere attribuito alla saturazione del legame del benazeprilato con l'ACE.

La cinetica non si modifica durante somministrazione ripetuta di dosi di 5-20 mg di benazepril una volta al dì, né si sono osservati fenomeni di accumulo del benazepril. La percentuale di accumulo del benazeprilato è minima: l'AUC allo stato stazionario è del 20% circa superiore a quella osservata nell'intervallo di 24 ore successivo alla prima dose. L'emivita effettiva di accumulo del benazeprilato è di 10-11 ore. Livelli di stato stazionario vengono raggiunti dopo 2-3 giorni.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Il benazepril viene ampiamente metabolizzato ed il principale metabolita è il benazeprilato. Altri due metaboliti sono i coniugati acilglicuronici del benazepril e del benazeprilato.

### Eliminazione

La clearance metabolica è la principale via d'eliminazione del benazepril. Il benazeprilato è eliminato attraverso i reni e la bile; l'escrezione renale è comunque predominante in soggetti con funzionalità renale normale. La clearance metabolica del benazeprilato disponibile sistemicamente è di secondaria importanza.

Dopo somministrazione orale di una dose di benazepril cloridrato, nell'urina si ritrova meno dell'1% di benazepril e circa il 20% di benazeprilato. L'eliminazione del benazepril dal plasma è completa dopo 4 ore. Il benazeprilato ha una eliminazione bifasica, con una emivita iniziale di circa 3 ore ed una terminale di circa 22 ore. La fase di eliminazione terminale, superiore alle 24 ore, è indicativa dello stretto legame del benazeprilato all'ACE.

### *Pazienti con ipertensione arteriosa*

Lo stato stazionario determinato attraverso le concentrazioni plasmatiche di benazeprilato è in correlazione con l'entità della dose giornaliera.

### *Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia*

L'assorbimento del benazepril e la sua conversione a benazeprilato non sono influenzati, ma poiché l'eliminazione è leggermente rallentata le concentrazioni minime di benazeprilato allo stato stazionario tendono ad essere superiori rispetto a quelle dei volontari sani o dei pazienti ipertesi.

*Pazienti anziani, con insufficienza renale lieve o moderata, con sindromi nefrosiche o con disfunzioni epatiche*

I profili farmacocinetici di benazepril e di benazeprilato non sono particolarmente influenzati dall'età, dall'insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina comprese tra 30 e 80 ml/min) o dalla sindrome nefrosica.

In pazienti con disfunzioni epatiche dovute a cirrosi, la farmacocinetica e la biodisponibilità del benazeprilato non sono alterate, per cui non risulta necessario un aggiustamento della dose.

*Pazienti con insufficienza renale grave o terminale*

La cinetica del benazeprilato è sostanzialmente influenzata in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) con eliminazione più lenta ed accumulo maggiore, che rendono necessaria una riduzione della dose.

Benazepril 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. La clearance non renale (cioè quella metabolica o biliare) compensa parzialmente l'insufficiente clearance renale.

*Emodialisi*

Una regolare emodialisi iniziata almeno 2 ore dopo l'assunzione di benazepril cloridrato non altera significativamente le concentrazioni plasmatiche di benazepril e benazeprilato, per cui non sono necessarie dosi supplementari dopo la dialisi.

Solo una piccola quantità di benazeprilato viene rimossa dall'organismo con la dialisi.

*Associazione con altri farmaci*

La farmacocinetica del benazepril cloridrato non è influenzata dai seguenti farmaci: idroclorotiazide, furosemide, clortalidone, digossina, propranololo, atenololo, nifedipina, amlodipina, naprossene, acido acetilsalicilico, cimetidina. D'altro canto la somministrazione di benazepril cloridrato non modifica sostanzialmente la farmacocinetica di questi farmaci (la cinetica della cimetidina non è stata studiata).

*Allattamento*

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

*Tossicità della riproduzione*

Non sono stati osservati effetti negativi sulla capacità riproduttiva di ratti (maschi e femmine) trattati con dosi fino a 500 mg/kg/die di benazepril cloridrato.

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

*Mutagenesi*

Negli studi condotti, in vitro e in vivo, non è stato evidenziato potenziale mutageno.

*Carcinogenesi*

Non è stato osservato un effetto cancerogeno somministrando a ratti benazepril cloridrato a dosi fino a 150 mg/kg/die (250 volte la dose massima totale raccomandata nell'uomo). Nel topo, non sono

stati evidenziati effetti cancerogeni somministrando benazepril cloridrato alle stesse dosi per 104 settimane.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

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

ZINADRIL 10 mg - ZINADRIL 5 mg: silice colloidale anidra; cellulosa microcristallina; olio di ricino idrogenato; lattosio; amido di mais pregelatinizzato; crospovidone; ipromellosa; ferro ossido giallo (E 172); macrogol 8000; talco; titanio diossido.

### **6.2. Incompatibilità**

Nessuna nota

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nel contenitore originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Blister di PVC/PE/PVDC (o PA/Al/PVC), saldato su supporto d'alluminio

Astuccio da 14 compresse rivestite con film divisibili da 10 mg

Astuccio da 28 compresse rivestite con film divisibili da 10 mg

Astuccio da 28 compresse rivestite con film divisibili da 5 mg

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Errekappa Euroterapici S.p.A.

Via Ciro Menotti 1/A

20129 Milano

*Prodotto su licenza di: Meda Pharma S.p.A.*

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ZINADRIL 14 Compresse rivestite con film da 10 mg      AIC n. 027573029

ZINADRIL 28 compresse rivestite con film da 10 mg      AIC n. 027573043

ZINADRIL 28 Compresse rivestite con film da 5 mg      AIC n. 027573031

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

Zinadril 10 mg compresse rivestite con film 14 compresse - autorizzazione: ottobre 1991; rinnovo: giugno 2005

Zinadril 10 mg compresse rivestite con film 28 compresse - autorizzazione: aprile 2004; rinnovo: giugno 2005

Zinadril 5 mg compresse rivestite con film 28 compresse - autorizzazione: gennaio 1997; rinnovo: giugno 2005

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Gennaio 2018