

cloridrato de benazepril

EMS S/A

10 mg

Comprimido revestido

cloridrato de benazepril
“Medicamento Genérico, Lei n º. 9.787, de 1999”

Forma farmacêutica e apresentações

Comprimidos revestidos.

Embalagem contendo 14,28 e 30 comprimidos revestidos.

Embalagem hospitalar contendo 60 comprimidos revestidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS
USO ORAL

Composição

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de benazepril..... 10 mg

excipiente* q.s.p. 1 com. rev

* amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Tratamento da hipertensão arterial;
- Insuficiência renal crônica progressiva [clearance (depuração) de creatinina entre 30 e 60 mL/min].

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O benazepril em doses orais de 10 a 20 mg, uma ou duas vezes ao dia, tem sido efetivo no tratamento da hipertensão leve a moderada, como evidenciam diversos estudos.

Aumentando-se a dose de benazepril para 40 ou 80 mg uma vez ao dia, não há melhora significativa da hipertensão quando comparado a dose de 20 mg uma vez ao dia, ou seja, os resultados de melhora da condição foram semelhantes aos das doses mais baixas.

Diversos estudos controlados comprovam que a combinação de benazepril com hidroclorotiazida ou atenolol produz efeitos sinérgicos positivos em pacientes com hipertensão de leve a moderada.

Treze pacientes hipertensos, não tratados previamente, participaram de um estudo aberto de 18 meses para controle contínuo da pressão arterial. Nove pacientes foram mantidos em monoterapia de 10 mg de benazepril e dois em 20 mg; dois outros necessitaram de tratamento adicional com 25 mg de clortalidona para controle da pressão arterial. A coleta de dados incluiu medidas ambulatoriais de pressão, no início do tratamento e após 12 meses e ecocardiografia Doppler no início, no 12º e no 18º mês. Após um ano, reduções médias de 9% e 12% nas pressões sistólica/diastólica foram relatadas por monitoração de 24 horas. Sete de 13 pacientes apresentaram hipertrofia ventricular prévia ao início do tratamento, no entanto, após 12 meses de tratamento, apenas um desses pacientes persistiu com a hipertrofia; decréscimos médios de 18% e 10% da espessura da parede septal e posterior, respectivamente, foram observados.

Nenhuma melhora adicional foi verificada na continuação do tratamento até o 18º mês.

O benazepril, 10 mg por dia, retarda o progresso da insuficiência renal em pacientes com diversos tipos de neuropatia.

Em uma pesquisa longitudinal de 3 anos, envolvendo 583 pacientes com insuficiência renal causadas por diferentes patologias, 300 pacientes receberam benazepril e 283 receberam placebo. As patologias dos pacientes eram glomerulopatias (n = 192), nefrite intersticial (n = 105), nefrosclerose (n = 97), rim policístico (n = 64), nefropatia diabética (n = 21) e patologias mistas (n = 104). Avaliou-se o clearance (depuração) de creatinina de tais pacientes.

Observou-se maior diminuição do risco de insuficiência renal (71%), quando comparado ao placebo, em pacientes do sexo masculino, com glomerulopatias, nefropatia diabética ou causas mistas de grau leve. O benazepril só não foi eficaz em pacientes com rim policístico. Outros estudos também enfatizam o retardar na progressão da insuficiência renal crônica, medida pelo clearance de creatinina e diminuição da proteinúria em pacientes com insuficiência renal crônica.

Em um estudo clínico com 107 pacientes pediátricos, de 7 a 16 anos de idade, com a pressão sistólica ou diastólica acima do percentil 95, os pacientes receberam 0,1 ou 0,2 mg/kg, em seguida, titulada até 0,3 ou 0,6 mg/kg, com uma dose máxima de 40 mg por dia.

Os principais critérios de exclusão do estudo foram uma taxa de filtração glomerular <30 mL/min/1,73 m², hipertensão grave ou hipertensão envolvendo órgãos, estenose da artéria renal bilateral ou unilateral, transplante de órgãos sólidos (exceto para transplante renal ! 1 ano antes da inscrição e clinicamente estável), síndrome nefrótica exceto as estáveis com terapia de manutenção com prednisona ou ciclosporina, indicativo de anormalidades laboratoriais neurológicas clinicamente significativas, respiratórias, gastrintestinais, hepatobiliares, ou doença hematológica, ou doença cardíaca estrutural ou arritmias clinicamente significativas.

Após quatro semanas de tratamento, 85 pacientes cuja pressão arterial foi reduzida na terapia, foram então randomizados para placebo ou três grupos com doses de benazepril (ou seja, 5 ou 10 mg/d, 10 ou 20 mg/d, 20 ou 40 mg/d, dependendo do peso corporal) foram acompanhados por mais duas semanas. No final de duas semanas, nas crianças retiradas para receber o placebo, a pressão arterial (sistólica e diastólica) subiu de 4 a 6 mmHg a mais do que em crianças com benazepril. Nenhuma dose-resposta foi observada para os três grupos de dose.

• Hipertensão

Como outros inibidores da ECA, cloridrato de benazepril também inibe a degradação do vasodilatador bradicinina pela quinase.

Essa inibição pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo.

O cloridrato de benazepril reduz a pressão arterial em qualquer grau de hipertensão nas posições sentada, supina ou em pé. Na maioria dos pacientes, a atividade anti-hipertensiva se inicia aproximadamente 1 hora após a administração de uma dose oral única e, a redução máxima de pressão arterial é alcançada dentro de 2 a 4 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste pelo menos 24 horas após a administração. Durante a administração repetida, a redução máxima da pressão arterial com cada dose é geralmente obtida após 1 semana

e persiste durante o tratamento a longo prazo. Os efeitos anti-hipertensivos são mantidos independentemente de raça, idade ou atividade basal da renina plasmática. A dose diária máxima recomendada de cloridrato de benazepril em pacientes hipertensos é de 40 mg, em dose única ou duas doses. A dose de 80 mg provê uma resposta aumentada, mas a experiência com esta dose é limitada.

Os efeitos anti-hipertensivos de cloridrato de benazepril não diferem muito em pacientes com dietas com baixo ou alto teor de sódio. Não foi observada elevação rápida da pressão arterial após retirada abrupta de cloridrato de benazepril. Em estudo conduzido com voluntários saudáveis, doses únicas de cloridrato de benazepril produziram um aumento no fluxo sanguíneo renal e não afetaram a taxa de filtração glomerular.

Os efeitos anti-hipertensivos de cloridrato de benazepril e dos diuréticos tiazídicos são sinérgicos. O uso concomitante de cloridrato de benazepril e outros fármacos anti-hipertensivos, inclusive betabloqueadores e antagonistas do cálcio, geralmente leva a uma redução adicional na pressão arterial.

Em um estudo clínico com 107 pacientes pediátricos, de 7 a 16 anos, com pressão sistólica ou diastólica superior ao percentil 95, os pacientes foram tratados com 0,1 ou 0,2 mg/kg e a dose foi aumentada até 0,3 ou 0,6 mg/kg, com dose máxima de 40 mg uma vez ao dia. Após quatro semanas de tratamento, os 85 pacientes que tiveram a pressão sanguínea reduzida com a terapia foram então randomizados para o grupo placebo ou grupos de três diferentes doses de benazepril

(isto é, 5 ou 10 mg/dia, 10 ou 20 mg/dia, 20 ou 40 mg/dia, dependendo do peso corpóreo) e foram acompanhadas por duas semanas adicionais. Ao final das duas semanas, a pressão sanguínea (sistólica e diastólica) das crianças que receberam placebo aumentou 4 a 6 mmHg mais do que as crianças que continuaram recebendo benazepril. Não se observou dose-resposta para os três grupos tratados com benazepril.

• Insuficiência renal crônica progressiva

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo e com duração de três anos, 583 pacientes com doença renal de várias etiologias e creatinina sérica variando entre 1,5 a 4 mg/dL [clearance (depuração) de creatinina entre 30 e 60 mL/min], com ou sem hipertensão, foram randomizados para placebo ou cloridrato de benazepril 10 mg, uma vez ao dia. Para se atingir o controle da pressão arterial foram administrados agentes anti-hipertensivos adicionais, de acordo

com a necessidade dos pacientes, em ambos os grupos. O grupo tratado com cloridrato de benazepril teve 53% de redução no risco relativo de atingir o objetivo do estudo, definido como sendo a duplicação da creatinina sérica ou a necessidade de diálise. Esses efeitos benéficos foram acompanhados pela redução da pressão arterial e por uma pronunciada redução na proteinúria. Pacientes com doença renal policística não apresentaram redução na perda da função renal quando tratados com cloridrato de benazepril; entretanto, o produto pode ainda ser utilizado no tratamento da hipertensão em tais pacientes.

Referências bibliográficas

1. Moser et al, *Clin Pharmacol Ther*, 1991.
2. Weinberger et al, *Clin Pharmacol Ther*, 1990.
3. Fogari et al, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990.
4. Pool et al, 1990.
5. Whalen, *Am Heart J* 1989.
6. Mazzola et al, *Curr Ther Res* 1989.
7. Bursztyn et al, *Clin Ther* 1994.
8. Bertocchi et al, *Curr Ther Res* 1994.
9. Porcellati et al, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991.
10. Crozier & Ikram, *Drugs* 1992.
11. Packer, *Lancet* 1992.
12. Struthers, *Pharmacol Ther* 1992.
13. Firth, *Am J Med Sci* 1988.
14. Williams et al, *AHA*, 1995.
15. Binder, *Am Fam Physician* 1993.
16. Nordrehaug et al, *J Intern Med* 1992.
17. Maschio et al, *N Engl J Med*, 1996.
18. Ihle et al, *Am J Kidney Dis* 1996.
19. Mann, *Nephrol Dial Transplant* 1996.20. Klahr, *Am J Kidney Dis* 1993.
21. Orth et al, *Drugs* 1993.
22. Study No: CIB824E US01: A multicenter study to evaluate the pharmacokinetics, dose response, efficacy, and safety of benazepril in pediatric subjects 16 Apr 2003. (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Classe terapêutica/farmacológica: inibidor da enzima conversora de angiotensina, código ATC: C09A A07.

O cloridrato de benazepril é um pró-fármaco que, após hidrólise para a substância ativa benazeprilate, inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA) e, consequentemente, bloqueia a conversão de angiotensina I para angiotensina II. Assim sendo, reduz todos os efeitos mediados pela angiotensina II - por exemplo, vasoconstricção e produção de aldosterona, que promove a reabsorção de sódio e água nos túbulos renais - e eleva o débito cardíaco.

O cloridrato de benazepril diminui a frequência cardíaca aumentada induzida pelo reflexo simpático que ocorre em resposta à vasodilatação (vide “Resultados de eficácia”).

Propriedades farmacocinéticas

• Absorção e concentrações plasmáticas

No mínimo 37% de uma dose oral de cloridrato de benazepril são absorvidos. O pró-fármaco é então rapidamente convertido ao metabólito farmacologicamente ativo, o benazeprilate. Após a administração do cloridrato de benazepril, com estômago vazio, os picos de concentração plasmática do benazepril e do benazeprilate são alcançados, respectivamente, após 30 e 60 a 90 minutos.

A biodisponibilidade absoluta do benazeprilate, após a administração oral do cloridrato de benazepril, é de aproximadamente 28% da biodisponibilidade obtida após a administração i.v. do metabólito isolado. A administração dos comprimidos após as refeições retarda a

absorção, mas não afeta a quantidade absorvida e convertida a benazeprilate. O cloridrato de benazepril pode, portanto, ser ingerido com ou sem alimentos.

No intervalo de dose de 5 a 20 mg, a área sob a curva (ASC) e o pico das concentrações plasmáticas de benazepril e benazeprilate são aproximadamente proporcionais à dose. Desvios pequenos, mas estatisticamente significativos, da proporcionalidade da dose são observados no intervalo de dose mais amplo, de 2 a 80 mg. Isso pode ser causado pela ligação saturável do benazeprilate à enzima conversora de angiotensina.

A cinética não se altera durante doses múltiplas (5 a 20 mg uma vez ao dia). O benazepril não se acumula. O benazeprilate se acumula apenas em extensão mínima, sendo o estado de equilíbrio na ASC aproximadamente 20% mais elevado do que a observado no primeiro intervalo de dose de 24 horas. A meia-vida efetiva de acumulação do benazeprilate é de 10 a 11 horas. Os níveis do estado de equilíbrio são alcançados após 2 a 3 dias.

- **Distribuição**

Cerca de 95% do benazepril e do benazeprilate se ligam a proteínas plasmáticas humanas (principalmente a albumina).

A ligação não é afetada pela idade. O volume de distribuição do benazeprilate no estado de equilíbrio é de cerca de 9 litros.

- **Biotransformação**

O benazepril é extensivamente metabolizado, sendo seu principal metabólito o benazeprilate. Supõe-se que essa metabolização ocorra principalmente no fígado, por hidrólise enzimática. Os outros dois metabólitos são os acilglicuronídeos conjugados do benazepril e do benazeprilate.

- **Eliminação**

O benazepril é eliminado principalmente por clearance (depuração) metabólico. O benazeprilate é eliminado por via renal e biliar, sendo a excreção renal a principal via em pacientes com função renal normal. O clearance (depuração) metabólico do benazeprilate disponível sistemicamente é de importância secundária. Na urina, o benazepril corresponde a menos de 1% e o benazeprilate a cerca de 20% de uma dose oral. A eliminação plasmática do benazepril é completa após 4 horas. A eliminação do benazeprilate é bifásica, com uma meia-vida inicial de cerca de 3 horas e uma meia-vida terminal de cerca de 22 horas. A fase de eliminação terminal (de 24 horas adiante) sugere uma forte ligação do benazeprilate à enzima conversora de angiotensina.

Populações de pacientes especiais

- **Crianças**

Em pacientes pediátricos (N=45), hipertensos, com idade entre 6 e 16 anos, que receberam doses múltiplas diárias de cloridrato de benazepril (0,1 a 0,5 mg/kg), o clearance (depuração) de benazeprilate em crianças de 6 a 12 anos foi de 0,35 L/hr/kg, mais que o dobro quando comparado com adultos sadios que receberam uma dose única de 10 mg (0,13 L/hr/kg). Em adolescentes de 13 a 16 anos foi de 0,17 L/hr/kg, 27% maior que em adultos sadios. A meia-vida terminal de eliminação de benazeprilate em pacientes pediátricos ficou em torno de 5 horas, um terço daquela observada em adultos.

- **Pacientes hipertensos**

As concentrações plasmáticas de benazeprilate no estado de equilíbrio se correlacionam com a dose diária.

- **Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva**

A absorção do benazepril e sua conversão a benazeprilate não são afetadas. Porque a eliminação é um pouco mais lenta, as concentrações mínimas do benazeprilate no estado de equilíbrio tendem a serem maiores nesse grupo de pacientes, quando comparado a voluntários sadios ou a pacientes hipertensos.

- **Idade, insuficiência renal leve a moderada, síndrome nefrótica e disfunção hepática**

As cinéticas do benazepril e do benazeprilate não são grandemente afetadas por idade, insuficiência renal leve a moderada [clearance (depuração) de creatinina de 30 a 80 mL/min] ou por síndrome nefrótica. A cinética e biodisponibilidade do benazeprilate não são afetadas em pacientes com disfunção hepática causada por cirrose, não sendo necessário o ajuste de dose em tais pacientes.

- **Insuficiência renal grave e doença renal em estágio final**

As cinéticas do benazeprilate são substancialmente afetadas pela insuficiência renal grave [clearance (depuração) de creatinina < 30 mL/min], sendo necessária a redução da dose como resultado da eliminação mais lenta e maior acúmulo.

O benazepril e o benazeprilate são eliminados do plasma mesmo em pacientes com doença renal em estágio final, sendo as cinéticas similares àquelas de pacientes com insuficiência renal grave. O clearance (depuração) não-renal (ex.: biliar ou metabólico) compensa parcialmente o clearance (depuração) renal deficiente.

- **Hemodiálise**

A hemodiálise regular, que se inicia ao menos duas horas após a administração do cloridrato de benazepril, não afeta significativamente as concentrações plasmáticas de benazepril e benazeprilate, o que significa não ser necessária a administração de dose adicional após a diálise. Apenas uma pequena quantidade do benazeprilate é removida do organismo pela diálise.

Dados de segurança pré-clínicos

- **Estudos de toxicidade na reprodução**

Não foram observados efeitos adversos no perfil de reprodução em ratos machos e fêmeas tratados com cloridrato de benazepril em doses de até 500 mg/kg/dia.

Não foram observados efeitos embriotóxicos, fetotóxicos ou teratogênicos diretos em camundongos tratados com até 150 mg/kg/dia, em ratos tratados com até 500 mg/kg/dia e em coelhos tratados com até 5 mg/kg/dia.

- **Mutagenicidade**

Em uma série de estudos in vitro e in vivo, não foi detectado potencial mutagênico.

- **Carcinogenicidade**

Não foi observada evidência de efeito carcinogênico quando o cloridrato de benazepril foi administrado a ratos em doses de até 150 mg/kg/dia (250 vezes a dose máxima recomendada para humanos). Não foi observada evidência de carcinogenicidade quando o cloridrato de benazepril foi administrado a camundongos por 104 semanas nas mesmas doses.

- **Toxicidade juvenil**

Não se realizaram estudos pré-clínicos com o propósito de se investigar o potencial toxicológico juvenil de cloridrato de benazepril.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida ao benazepril, às substâncias relacionadas ou a qualquer componente da formulação;
- História de angioedema com ou sem tratamentos anteriores com inibidores da ECA;
- Crianças menores que 6 anos;
- Gravidez (vide “Advertências e precauções - Gravidez e lactação”);
- Paciente com histórico de angioedema não induzido por inibidores de ECA;
- Uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), incluindo cloridrato de benazepril, ou de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2 (vide “Interações medicamentosas – Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) com inibidores da ECA, BRAs ou alisquireno”);
- cloridrato de benazepril é contraindicado para crianças portadoras de lesão de artéria renal unilateral/ bilateral ou lesão estenótica em rim único.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez D. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações anafilactoides e relacionadas

Presumivelmente, pelo fato de os inibidores da ECA afetarem o metabolismo dos eicosanoides e polipeptídeos, inclusive a bradicinina endógena, os pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo-se cloridrato de benazepril, podem experimentar uma variedade de reações adversas, algumas delas graves.

Angioedema

Angioedema da face, lábios, língua, glote e laringe foi relatado em pacientes tratados com inibidores da ECA, inclusive cloridrato de benazepril. Em tais casos cloridrato de benazepril deve ser imediatamente descontinuado e deve-se prover ao paciente a terapia adequada e acompanhamento até a resolução completa e sustentável dos sinais e sintomas. Nos casos em que o inchaço estiver limitado à face e aos lábios, a condição geralmente se resolve tanto sem tratamento como com a administração de anti-histamínicos. O angioedema com edema de laringe pode ser fatal. Nos casos em que a língua, a glote ou a laringe estão envolvidas, a terapia adequada deve ser adotada imediatamente, ex.: injeção subcutânea de adrenalina 1:1.000 (0,3 - 0,5 mL) e/ou medidas para assegurar a desobstrução das vias aéreas do paciente.

A incidência de angioedema durante o tratamento com inibidores da ECA tem sido relatada como sendo maior em pacientes negros com ascendência africana do que em pacientes não-negros.

Reações anafilactoides durante dessensibilização

Dois pacientes que passavam por tratamento de dessensibilização com veneno de *Hymenoptera*, enquanto recebiam inibidores da ECA, sofreram reações anafilactoides com risco de vida. Nesses mesmos pacientes, as reações foram evitadas quando a administração do inibidor da ECA foi temporariamente interrompida, mas reapareceram com nova exposição ao fármaco.

Reações anafilactoides durante a exposição a membranas

Têm sido relatadas reações anafiláticas em pacientes dialisados com membrana de diálise de alto fluxo, sob tratamento com um inibidor da ECA. Foram também relatadas reações anafilactoides em pacientes submetidos à aferese de lipoproteínas de baixa densidade com absorção de sulfato de dextrano.

Hipotensão sintomática

Assim como com outros inibidores da ECA, a hipotensão sintomática foi observada em casos raros, tipicamente em pacientes com depleção de sal ou de volume, como resultado de terapia diurética prolongada, dieta com restrição de sal, diálise, diarreia ou vômitos. A depleção de volume e/ou de sal deve ser corrigida antes do início do tratamento com cloridrato de benazepril. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, receber solução salina fisiológica i.v. O tratamento com cloridrato de benazepril pode ser continuado assim que a pressão arterial e o volume tenham retornado ao normal.

Agranulocitose / neutropenia

Outro inibidor da ECA, o captopril, tem demonstrado causar agranulocitose e depressão da medula óssea. Tais efeitos ocorrem com maior frequência em pacientes com insuficiência renal, especialmente se apresentarem também doença vascular de colágeno, tal como lúpus eritematoso sistêmico ou esclerodermia. Não há dados suficientes, a partir dos estudos clínicos com benazepril, para demonstrar se este causa incidência semelhante de agranulocitose. O acompanhamento da contagem das células brancas sanguíneas deve ser considerado em pacientes com doença vascular de colágeno, especialmente se a doença estiver associada com função renal prejudicada.

Hepatite e insuficiência hepática

Há relatos raros de hepatite predominantemente colestática e casos isolados de insuficiência hepática aguda, algumas delas fatais, em pacientes tratados com inibidores da ECA. O mecanismo não está esclarecido. Pacientes em tratamento com inibidores da ECA que desenvolverem icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem interromper o uso do inibidor da ECA e receber acompanhamento médico apropriado.

Função renal reduzida

Podem ocorrer alterações da função renal em pacientes suscetíveis. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, em que a função renal depende da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com inibidor da ECA pode-se associar a oligúria e/ou azotemia progressiva e, raramente, na insuficiência renal aguda. Em um pequeno estudo de pacientes hipertensos com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral, o tratamento com cloridrato de benazepril esteve associado com aumento do nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina sérica e tais incrementos foram revertidos com a descontinuação de cloridrato de benazepril, da terapia diurética ou de ambos. Se tais pacientes são tratados com inibidores da ECA, a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas da terapia. Alguns pacientes hipertensos, com doença vascular renal pré-existente não-aparente, desenvolveram aumento do nitrogênio ureico sanguíneo e dos níveis de creatinina sérica (usualmente leve ou passageira), especialmente quando cloridrato de benazepril foi administrado com um diurético. Essa ocorrência é mais provável em pacientes que tenham insuficiência renal préexistente.

Pode ser necessária a redução da dose de cloridrato de benazepril e/ou a descontinuação do diurético. A avaliação do paciente hipertenso deve sempre incluir a verificação da função renal (vide “Posologia e modo de usar”).

O uso de inibidores da ECA, incluindo cloridrato de benazepril, ou de BRAs com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Interações medicamentosas - Duplo bloqueio do Sistema Renina- Angiotensina (SRA) com inibidores da ECA, BRAs ou alisquireno”).

Tosse

A tosse persistente não-produtiva tem sido relacionada à utilização de inibidores da ECA, presumivelmente pela inibição da degradação de bradicinina endógena. Essa tosse sempre desaparece com a interrupção da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada no diagnóstico diferencial de tosse.

Cirurgia / anestesia

Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado se o paciente está utilizando um inibidor da ECA. Durante a anestesia com agentes que induzem a hipotensão, os inibidores da ECA podem bloquear a formação da angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. A hipotensão decorrente desse mecanismo pode ser corrigida por expansão de volume.

Hiperpotassemia

Durante o tratamento com inibidores da ECA pode-se observar, em raras ocasiões, a elevação do potássio sérico. Não foram relatadas interrupções do uso de cloridrato de benazepril, em ensaios clínicos em hipertensão, pela ocorrência de hiperpotassemia. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hiperpotassemia podem incluir insuficiência renal, diabetes mellitus e o uso concomitante de agentes para tratamento de hipopotassemia (vide “Interações medicamentosas”). Em um estudo que envolvia pacientes com doença renal crônica progressiva, alguns pacientes descontinuaram o tratamento em função da hiperpotassemia. Em pacientes com doença renal crônica progressiva, o potássio sérico deve ser monitorado.

Estenose mitral ou aórtica

Assim como com todos os outros vasodilatadores, indica-se cuidado especial em pacientes que sofram de estenose mitral ou aórtica.

Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

É necessário cautela durante a coadministração dos inibidores de ECA, incluindo cloridrato de benazepril, com outros agentes que bloqueiam o SRA, tais como os BRAs ou alisquireno (vide “Interações medicamentosas - Duplo bloqueio do Sistema Renina- Angiotensina (SRA) com inibidores da ECA, BRAs ou alisquireno”).

Gravidez e lactação

O cloridrato de benazepril é contraindicado durante a gravidez (vide “Contraindicações”).

- Gravidez

Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a mulheres grávidas. Há vários relatos na literatura mundial.

A utilização de inibidores da ECA durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez tem sido associada com dano fetal e neonatal, incluindo-se hipotensão, hipoplasia neonatal do crânio, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte. Oligo-hidrâmnio, presumivelmente pela insuficiência da função renal fetal, foi também relatado. O oligo-hidrâmnio nesses casos tem sido associado à contratura fetal dos membros, deformação craniofacial e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Prematuridade, retardo no crescimento intrauterino e permeabilidade do canal arterial foram também relatados, entretanto não está clara a correlação com exposição a inibidores da ECA. Além disso, a utilização dos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez foi associada ao risco potencialmente aumentado de defeitos de nascimento. Quando foi constatada a gravidez, o inibidor da ECA deve ser descontinuado o quanto antes e se deve monitorar regularmente o desenvolvimento fetal. Os inibidores da ECA (incluindo o cloridrato de benazepril) não devem ser utilizados em mulheres que planejam engravidar. Mulheres em idade fértil devem ser alertadas quanto ao risco potencial e se deve apenas administrar os inibidores da ECA (incluindo o cloridrato de benazepril) após aconselhamento médico e de se considerar os riscos e benefícios individuais.

- Amamentação

O benazepril e o benazeprilato são excretados no leite materno, mas as concentrações máximas obtidas corresponderam a apenas 0,3% das concentrações encontradas no plasma. A fração de benazeprilato que atinge a circulação sistêmica da criança pode ser negligenciável. Entretanto, embora qualquer efeito adverso na criança seja pouco provável, não é recomendada a utilização de cloridrato de benazepril pelas mães durante o período de amamentação.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Assim como com outros medicamentos anti-hipertensivos, recomenda-se cautela ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos: não há restrições de uso deste medicamento a pacientes idosos. Vide “Posologia e modo de usar” para pacientes idosos. Crianças: este produto é contraindicado para crianças menores que 6 anos. Vide “Posologia e modo de usar” para crianças

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) com inibidores da ECA, BRAs ou alisquireno

O uso concomitante de inibidores da ECA, incluindo cloridrato de benazepril, com outros agentes que atuam no SRA está associado a um aumento da incidência de hipotensão, hipertotassemia e alterações na função renal comparado à monoterapia. É recomendado o monitoramento da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes que utilizam cloridrato de benazepril e outros agentes que afetam o SRA (vide “Advertências e precauções”).

O uso concomitante de inibidores da ECA, incluindo cloridrato de benazepril, ou de BRAs com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Advertências e precauções”).

O uso concomitante de inibidores da ECA, incluindo cloridrato de benazepril, ou de BRAs com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes tipo 2 (vide “Contraindicações”).

Diuréticos

Os pacientes sob tratamento com diuréticos (como espironolactona, por exemplo) ou os que apresentam perdas de líquido podem, ocasionalmente, sentir uma redução excessiva da pressão arterial após o início da terapia com inibidores da ECA. A possibilidade de efeitos hipotensivos em tais pacientes pode ser minimizada ao se descontinuar a terapia com o diurético por 2-3 dias antes de se iniciar o tratamento com cloridrato de benazepril (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Medicamentos que causam hipertotassemia

O uso concomitante de diuréticos poupadões de potássio (ex.: espironolactona, triantereno e amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio e outros medicamentos (por exemplo: ciclosporina e heparina), não são recomendados para pacientes tratados com inibidores da ECA (incluindo benazepril), uma vez que podem conduzir a aumentos significativos no potássio sérico. Entretanto, se a medicação concomitante for considerada necessária, aconselha-se o acompanhamento frequente do potássio sérico.

Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)

Foi demonstrado que o efeito hipotensivo dos inibidores da ECA pode ser reduzido quando esses são administrados concomitantemente com a indometacina e outros AINEs. Em um estudo clínico controlado, a indometacina não interferiu com o efeito anti-hipertensivo de cloridrato de benazepril e nenhuma interação farmacocinética entre ácido acetilsalicílico e benazepril em voluntários sadios foi verificada. A combinação de AINEs e inibidores da ECA (incluindo benazepril) pode aumentar o risco de comprometimento renal e hipertotassemia. Por isso, é recomendado o monitoramento da função renal e do nível de potássio.

Lítio

Foram relatados níveis séricos de lítio aumentados e efeitos de toxicidade do lítio em pacientes que utilizavam inibidores da ECA, inclusive o benazepril, durante tratamento com lítio. Esses fármacos devem ser coadministrados com cautela e recomenda-se o monitoramento frequente dos níveis séricos de lítio. Se for também utilizado um diurético, o risco de toxicidade do lítio pode ser aumentado.

Inibidores da dipeptidil-peptidase-IV

O risco de angioedema pode estar aumentado em pacientes que recebem inibidores da ECA concomitantemente a inibidores da dipeptidil-peptidase-IV (por exemplo vildagliptina).

Outros agentes com atividade anti-hipertensiva

O cloridrato de benazepril pode aumentar o efeito hipotensivo de outros agentes anti-hipertensivos. As doses devem ser ajustadas de acordo.

Agentes antidiabéticos

Pacientes diabéticos recebendo um inibidor da ECA, inclusive o benazepril, concomitantemente com insulina ou antidiabéticos orais, podem, em raros casos, desenvolver hipoglicemia. Portanto, tais pacientes devem ser advertidos sobre a possibilidade de reações hipoglicêmicas, e devem ser monitorados adequadamente.

Eritropoietina

A responsividade do paciente a eritropoietina pode diminuir quando usada concomitantemente com inibidores da ECA (incluindo benazepril).

Ouro

Foram relatadas raramente reações nitritoídes (os sintomas incluem vermelhidão facial, náusea, vômito e hipotensão) em pacientes em terapia concomitante com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e inibidores da ECA.

Probenecida

Pré-tratamento com probenecida pode aumentar a resposta farmacodinâmica dos inibidores da ECA. Pode ser necessário um ajuste de dose.

As propriedades farmacocinéticas do cloridrato de benazepril não são afetadas pelos seguintes fármacos: hidroclorotiazida, furosemida, clortalidona, digoxina, propranolol, atenolol, nifedipino, anlodipino, naproxeno, ácido acetilsalicílico ou cimetidina. Do mesmo modo, a administração do cloridrato de benazepril não afeta substancialmente a farmacocinética dessas medicações (a cinética da cimetidina não foi estudada).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter a temperatura ambiente (15 e 30 °C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto:

O cloridrato de benazepril 10 mg: Comprimido revestido, na cor rosa, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Os comprimidos revestidos de cloridrato de benazepril devem ser ingeridos com um pouco de líquido.

Posologia na população em geral

• Hipertensão

A dose inicial recomendada para pacientes que não estejam recebendo um diurético tiazídico é de 10 mg, uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada para 20 mg diárias. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial, geralmente a intervalos de 1 a 2 semanas. Em alguns pacientes o efeito anti-hipertensivo pode diminuir ao final do intervalo de dose. A dosagem total diária deve, nesses casos, ser dividida em duas doses iguais. A dose diária máxima de cloridrato de benazepril recomendada em pacientes hipertensos é de 40 mg, administrados em dose única ou em duas doses.

Se cloridrato de benazepril isoladamente não produzir uma redução suficiente da pressão arterial, um outro anti-hipertensivo pode ser administrado concomitantemente, por ex.: um diurético tiazídico ou um antagonista de cálcio (inicialmente em baixa dose). Para pacientes já em tratamento com diuréticos, a administração do cloridrato de benazepril, deve ser cautelosa e/ou a redução de dose deve ser considerada no início do tratamento, particularmente em pacientes severamente depletados de sódio e/ou de volume. Isto pode incluir temporariamente uma redução de dose ou suspensão do diurético (por exemplo, por 2-3 dias) antes do início do cloridrato de benazepril ou uma redução da dose inicial de cloridrato de benazepril para 5 mg (ao invés de 10 mg) de modo a se evitar a hipotensão excessiva. A depleção de volume e/ou sal deve ser corrigida antes de se iniciar a terapia com cloridrato de benazepril (vide "Advertências e precauções").

A dose usual de cloridrato de benazepril é recomendada para pacientes com clearance (depuração) de creatinina ≥ 30 mL/min.

• Pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 30 mL/min

A dose inicial é de 5 mg. A dose pode ser aumentada até 10 mg/dia. Para alguma redução adicional na pressão arterial pode ser adicionado um diurético não-tiazídico ou outro agente anti-hipertensivo.

• Pacientes hipertensos com insuficiência renal

Em pacientes hipertensos com insuficiência renal, a menor dose inicial (5 mg) é recomendada (vide "Advertências e precauções").

• Insuficiência renal crônica progressiva

A dose recomendada para diminuir a progressão da doença renal crônica com ou sem hipertensão é 10 mg, uma vez ao dia. Outros anti-hipertensivos podem ser usados em combinação com cloridrato de benazepril se a terapia adicional for necessária para diminuir a pressão sanguínea.

População especial

• Pacientes pediátricos

Os efeitos anti-hipertensivos de cloridrato de benazepril foram avaliados em um estudo duplo-cego com pacientes pediátricos de 7 a 16 anos. A dose inicial usual foi de 0,2 mg/kg (até uma dose máxima de 10 mg/dia). A dose foi ajustada de acordo com a resposta da pressão sanguínea até a dose máxima de 0,6 mg/kg (ou uma dose diária máxima de 40 mg) (vide "Características farmacológicas: farmacodinâmica"). A farmacocinética de cloridrato de benazepril foi avaliada em pacientes pediátricos de 6 a 16 anos (vide "Características farmacológicas - propriedades farmacocinéticas").

O tratamento com cloridrato de benazepril não é recomendado em pacientes menores de 6 anos (peso corpóreo < 25 kg), e em crianças com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min, uma vez que os dados disponíveis para esse grupo são insuficientes para sustentar uma recomendação de dose.

Crianças que não conseguem engolir os comprimidos, ou para aquelas em que a dose calculada (mg/kg) não corresponde à concentração disponível não devem ser tratadas com cloridrato de benazepril comprimidos. A segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças com insuficiência renal crônica progressiva.

Não há informação sobre a administração a longo prazo em pacientes pediátricos (vide "Reações adversas" e "Características farmacológicas - propriedades farmacodinâmicas").

• Pacientes geriátricos

A dose recomendada e os cuidados especiais para idosos são os mesmos de adultos (vide "Características farmacológicas - propriedades farmacocinéticas").

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O cloridrato de benazepril é um produto bem tolerado. As reações adversas associadas ao cloridrato de benazepril e a outros inibidores da ECA estão indicadas a seguir.

O perfil de experiências adversas em pacientes pediátricos parece ser similar ao observado em pacientes adultos. Não há informação sobre a administração a longo prazo em pacientes pediátricos e seus efeitos no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral.

As reações adversas estão listadas de acordo com a frequência, sendo que a mais frequente está relacionada primeiro, utilizando-se a seguinte convenção: **muito comum** ($\geq 1/10$); **comum** ($\geq 1/100, < 1/10$); **incomum** ($\geq 1/1.000, < 1/100$); **rara** ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); **muito rara** ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

- Distúrbios do sangue e do sistema linfático
Muito raras: anemia hemolítica, trombocitopenia (vide “Advertências e precauções - agranulocitose / neutropenia”).

- Distúrbios do sistema imunológico
Raras: angioedema, edema dos lábios; edema da face (vide “Advertências e precauções - reações anafilactoides e relacionadas”).

- Distúrbios psiquiátricos
Raras: insônia, nervosismo e parestesia.

- Distúrbios do sistema nervoso
Comuns: cefaleia, vertigem.
Rara: sonolência.
Muito rara: disgeusia.

- Distúrbios do labirinto e dos ouvidos
Muito rara: zumbido.

- Distúrbios cardíacos
Comuns: palpações, sintomas ortostáticos.
Raras: hipotensão ortostática, dores no peito, angina pectoris, arritmia.
Muito rara: infarto do miocárdio.

- Distúrbios vasculares
Comum: rubor.
- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal
Comuns: tosse, sintomas de infecção do trato respiratório superior.

- Distúrbios gastrintestinais
Comum: distúrbio gastrintestinal.
Raras: diarreia, constipação, náusea, vômito, dores abdominais.
Muito rara: pancreatite.

- Distúrbios hepatobiliares
Raras: hepatite (predominantemente colestática), icterícia colestática (vide “Advertências e precauções – hepatite e insuficiência hepática”).

- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Comuns: rash (erupção cutânea), prurido, reação de fotossensibilidade.
Rara: pênfigo.
Muito rara: síndrome de Stevens-Johnson.

- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
Raras: artralgia, artrite e mioalgia.

- Distúrbios urinários e renais
Comum: polaquiúria.
Raras: aumento do nitrogênio ureico sanguíneo, aumento da creatinina sérica.
Muito rara: comprometimento renal (vide “Advertências e precauções”).

- Distúrbios gerais e condições do local de administração
Comum: fadiga.

Os seguintes eventos adversos de frequência desconhecida foram relatados durante o uso pós-comercialização de benazepril: angioedema do intestino delgado e pescoco, reações anafilactoides, hiperpotassemia, agranulocitose, neutropenia, visão prejudicada (vide “Advertências e precauções”).

Achados laboratoriais

Assim como com outros inibidores da ECA, uma pequena elevação do nitrogênio ureico sanguíneo (NUS) e da creatinina sérica, reversível com a descontinuação da terapia, foi observada em menos de 0,1% dos pacientes com hipertensão essencial tratados com cloridrato de benazepril em monoterapia. A probabilidade de ocorrência é maior nos pacientes tratados concomitantemente com diuréticos ou naqueles com estenose arterial renal (vide “Advertências e precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Embora haja relatos de superdose com cloridrato de benazepril muito limitados, o principal sinal esperado é uma acentuada hipotensão, que pode ser associado com distúrbios eletrolíticos e insuficiência renal.

Tratamento

Se a ingestão for recente, o carvão ativado deve ser considerado. Descontaminação gástrica (por exemplo: vômito, lavagem gástrica) pode ser considerado em casos individuais, no período inicial após a ingestão.

A pressão sanguínea e os sintomas clínicos dos pacientes devem ser monitorados de perto. Tratamento de suporte deve ser empregado para garantir hidratação adequada e a manutenção da pressão sanguínea sistêmica.

No caso de hipotensão acentuada, solução salina fisiológica intravenosa deverá ser administrada dependendo da situação clínica deve-se considerar o uso de vasopressores (por exemplo, catecolaminas intravenosas).

Embora o metabólito ativo, benazeprilate, seja pouco dialisável, a hemodiálise deve ser considerada em pacientes com superdose e insuficiência renal agravada, de modo a manter-se a eliminação normal (vide “Advertências e precauções”).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Registro M.S. nº 1.0235.0993
Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio
CRF-SP nº 19.710

EMS S/A
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay – Hortolândia/SP
CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC 0800 – 191914

“Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho”

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
N/A	(10459) - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2014	07/05/2014	Atualização conforme referencia, disponibilizado no bulario eletrônico em 22/04/2014