

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 10 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de bénazépril.....	10,00
mg	
Hydrochlorothiazide.....	12,50
mg	

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté, huile de ricin hydrogénée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chaque comprimé contient 10 mg de bénazépril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Fonction rénale normale

La posologie habituelle est d'un comprimé en une prise quotidienne.

Insuffisance rénale:

- clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml/min: la posologie initiale habituelle est d'un comprimé en une prise quotidienne ;

Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique;

- clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou créatininémie supérieure à 250 µmol/l : contre-indication.

Sujet âgé:

Il est recommandé d'initier le traitement à la posologie d'un demi-comprimé.

4.3. Contre-indications

Liées au bénazépril

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de:

- hypersensibilité au bénazépril ;
- antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié ou non à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ;
- au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril / valsartan. BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.6).

L'association de BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

L'association de BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG à des médicaments contenant du racécadotril est contre-indiquée chez les patients présentant des antécédents d'angio-œdème sous IEC (voir rubrique 4.5).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de:

- associations avec l'aliskiren, les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, l'estramustine et le lithium (voir rubrique 4.5) ;
- sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique ;
- hyperkaliémie.

Liées à l'hydrochlorothiazide

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants:

- hypersensibilité aux sulfamides ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ;
- encéphalopathie hépatique.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'association avec le lithium et les médicaments non anti-arythmiques donnant des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

LIÉES AU BÉNAZÉPRIL

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé

Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés :

- à doses élevées ;
- chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant.

Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré.

Hypersensibilité/Angio-?dème

Un angio-?dème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, bénazépril inclus. Dans de tels cas, le bénazépril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'?dème.

Lorsque l'?dème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

L'angio-?dème associé à un ?dème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml), doit être administrée rapidement et les autres traitements appropriés doivent être appliqués.

La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (voir rubrique 4.3).

L'incidence des angio-?dèmes lors du traitement par enzyme de conversion est supérieure chez les patients noirs par rapport aux patients non noirs.

Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion.

De rares cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez les patients traités par IEC. Ces patients présentent des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas l'angio-œdème intestinal n'est ni précédé d'un angio-œdème de la face, ni associé à un taux de C-1 estérase anormal. L'angio-œdème intestinal est diagnostiqué lors d'un scanner abdominal, d'une échographie ou lors d'une intervention chirurgicale.

Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement. L'angio-œdème intestinal doit être un diagnostic différentiel chez les patients traités par IEC se présentant pour douleur abdominale.

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angioedeme. Sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG. Le traitement par BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile) chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association.

Hépatite et insuffisance hépatique

De rares cas d'hépatite cholestatique et également des cas isolés d'insuffisance hépatique aiguë, parfois mortels, ont été rapportés chez les patients recevant des IEC. Le mécanisme n'est pas élucidé.

Les patients recevant des IEC qui développent une jaunisse ou une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter les IEC et être placés sous surveillance médicale.

Fonction hépatique altérée

BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une maladie évolutive du foie car des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique (voir « Insuffisance hépatique »).

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir

rubriques 4.3 et 4.6).

LIÉES À L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, le traitement par BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 10 mg/12,5 mg doit être immédiatement interrompu.

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8).

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une ré-administration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Lupus érythémateux disséminé

Il a été rapporté que les diurétiques thiazidiques pouvaient exacerber ou activer un lupus érythémateux disséminé.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé :

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent causer une réaction idiosyncratique aboutissant à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant un sulfonamide, seuls quelques cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés à ce jour sans lien de causalité définitive avec la prise de l'hydrochlorothiazide.

Les symptômes qui incluent une apparition soudaine de la diminution de l'acuité visuelle ou les douleurs oculaires surviennent en général quelques heures ou quelques semaines qui suivent l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à la perte définitive de la vision. Le premier traitement consiste à arrêter aussi rapidement que possible l'hydrochlorothiazide. Des mesures médicales ou chirurgicales doivent être envisagées si la pression intraoculaire demeure non contrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé pourraient inclure des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfonamides.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'oedème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Précautions d'emploi

LIÉES AU BÉNAZÉPRIL

Toux

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme.

Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Enfant

L'efficacité et la tolérance du bénazépril chez l'enfant n'ont pas été établies.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc...)

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose ?démato-ascitique.

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.

Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être progressive (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé

La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement (voir rubrique 4.2). La dose de départ est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, a fortiori en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez les malades dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min et chez ceux atteints de néphropathie glomérulaire, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine (voir rubrique 4.2).

Sujet ayant une athérosclérose connue

Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à faible posologie.

Hypertension rénovasculaire

Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible.

Le traitement doit alors être institué avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Anémie

Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées. Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patients, en pratiquant un contrôle hématologique régulier.

Autres populations à risque

Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite.

Chez les patients hypertendus atteints d'insuffisance coronarienne, ne pas interrompre un traitement par bêta-bloquant : l'IEC sera ajouté au bêtabloquant.

Intervention chirurgicale

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont à l'origine d'une hypotension. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée l'avant-veille de l'intervention pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue, comme le bémazépril.

Kaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprime ou du cotrimoxazole (association triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant

des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

LIÉES À L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Equilibre hydroélectrolytique

Chez tout patient traité par un diurétique une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer un déséquilibre hydro-électrolytique (hyponatrémie, hypokaliémie, hypercalcémie, hypomagnésémie, alcalose hypochlorémique).

- **Natrémie**

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

- **Kaliémie**

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec ?dèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les patients présentant un espace QT long à l'ECG sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou médicamenteuse.

L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales. Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

- **Calcémie**

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et souvent transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue.

Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie

Un traitement par un diurétique thiazidique peut altérer la tolérance au glucose. Il importe chez les diabétiques de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie. Un diabète peut se révéler à l'occasion d'un traitement par thiazidique.

Un contrôle strict des patients diabétiques est nécessaire : éviter les fluctuations importantes des taux de glucose dans le sang. Les symptômes d'une hyperglycémie peuvent être masqués.

Uricémie

La déplétion hydrosodée induite par les thiazidiques réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée: la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.

Fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée.

Chez le sujet âgé, la valeur de la clairance de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockroft*, par exemple:

$$*Clcr = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0.814 \times \text{créatininémie}$$

Avec :

- l'âge exprimé en années ;
- le poids en kg ;
- la créatininémie en $\mu\text{mol/l}$.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0.85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium, induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

LIÉES À L'ASSOCIATION

Insuffisance rénale fonctionnelle

Chez certains hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan biologique témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement sera interrompu et éventuellement repris soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique

Les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.

Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite de traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisante, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Kaliémie

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diurétique hypokaliémiant n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. Un contrôle régulier du potassium plasmatique sera effectué.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut causer des maux d'estomac et la diarrhée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23mg) de sodium par comprimé pelliculé sécable, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

LIÉES AU BÉNAZÉPRIL

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.

Associations contre-indiquées

+ Médicaments augmentant le risque d'angio-?dème

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-?dème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-?dème (voir rubrique 4.4).

Chez le patient diabétique ou insuffisant rénal

+ Aliskiren

Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Associations déconseillées

+ Aliskiren

Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

+ Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium :

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par bénazépril. Les diurétiques épargneurs de

potassium (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de bénazépril avec d'autres médicaments hyperkaliémiants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du bénazépril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

+ Estramustine

Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiantes)

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiantes.

La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou sulfamides hypoglycémiantes).

Renforcer l'autosurveillance glycémique.

+ Diurétiques hypokaliémiants

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée pré-existante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

+ Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

+ Eplérénone

Majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé. Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association.

+ Spironolactone

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection <35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.

Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Associations à prendre en compte

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes.

+ Autres hyperkalémiant

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

+ Gliptines

Majoration du risque de la survenue d'angio-?dèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Or

Avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction «nitritoïde» à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).

+ Évérolimus

Majoration du risque d'angio-?dème

LIÉES À L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II.

+ Autres hypokaliémiants

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction.

+ Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.

Surveillance de la kaliémie et éventuellement de l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Réhydratation avant administration du produit iodé.

Associations à prendre en compte

+ Calcium

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations plasmatiques de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Egalement, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

LIÉES À L'ASSOCIATION

Associations déconseillées

+ Lithium

Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'usage d'un IEC est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ AINS et acide acétylsalicylique pour des doses anti-inflammatoires ? 1g/prise et/ou ? 3 g par jour ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg/prise et/ou < 3 g/j).

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS ou à l'aspirine).

Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Baclofène

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs alphabloquants et alphabloquants à visée urologique

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Lié au BENAZEPRIL

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes

qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une f?totoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie f?tale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Lié à l'hydrochlorothiazide

Le recul d'utilisation de l'hydrochlorothiazide durant la grossesse est limité spécialement pendant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion f?to?placentaire et entraîner des effets f?taux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'?dème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

Lié au benazepril

Des données pharmacocinétiques limitées ont montré des concentrations basses dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations ne semblent pas avoir d'incidence clinique, l'utilisation de BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 10 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé sécable n'est pas recommandée pendant l'allaitement d'enfants prématurés et pendant les premières semaines après l'accouchement, à cause du risque éventuel d'effets indésirables cardiovasculaires et rénaux et parce que l'expérience clinique est limitée.

Dans le cas d'un enfant en bas âge plus âgé, l'utilisation de BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 10 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé sécable pendant l'allaitement peut être considérée si ce traitement est nécessaire pour la mère, et que le suivi de la survenue du moindre effet indésirable chez l'enfant est effectué.

Lié à l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. Les thiazidiques à haute dose, provoquant une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG durant l'allaitement n'est pas recommandée. Si BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En début de traitement, une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les plus fréquents d'abord, en utilisant la convention suivante: très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/ 100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1000 à < 1/100), rare (? 1/10 000 à < 1/1000) très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables observés avec BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG sont les mêmes que ceux qui ont été décrits avec le bénazépril ou l'hydrochlorothiazide et sont habituellement peu sévères et transitoires.

Les effets indésirables décrits sous BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG sont :

Affections du système immunitaire

Rare : angio-œdème, œdème de la lèvre, œdème de la face

Fréquence inconnue : réactions anaphylactoïdes (voir la rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : hypokaliémie

Très rare : hyponatrémie

Affections psychiatriques

Rare : nervosité, anxiété

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, étourdissements

Rare : insomnie, vertige, paresthésies, somnolence,

Très rare : acouphènes

Fréquence inconnue : syncope

Affections cardiaques

Fréquents : palpitations,

Rare : douleurs thoraciques,

Affections vasculaires

Fréquent : hypotension orthostatique

Rare : hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux, symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : troubles gastro-intestinaux

Rare : diarrhée, constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales

Très rare : dysgueusie

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash, rougeurs, prurit, réaction de photosensibilité

Fréquence indéterminée : aggravation du psoriasis

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : arthralgie, arthrite, myalgie, douleurs musculosquelettiques

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : pollakiurie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue

Données biologiques

Rares : augmentation des concentrations plasmatiques d'acide urique, d'urée et de créatinine réversibles à l'arrêt du traitement. Les augmentations sont susceptibles de survenir plus fréquemment chez les patients recevant également des diurétiques ou chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale (voir rubrique 4.4).

De faibles augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique réversibles à l'arrêt du traitement ont été observées chez des patients recevant du BENAZEPRIL

HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 20/25 mg ou à posologie supérieure (voir rubrique 4.4). Une légère diminution du potassium sérique a été observée dans quelques études cliniques et seulement 0,2 % des patients traités par BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG ont présenté une hypokaliémie (plus de 0,5 mmol/L en dessous de la valeur normale).

Une hyponatrémie, une augmentation de l'acide urique et une diminution de l'hémoglobine ont également été rapportées chez des patients traités par BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG.

LIES AU BENAZEPRIL

Avec le bénazépril en monothérapie et/ou les autres IEC, une expérience post-commercialisation plus large a permis de colliger des effets indésirables additionnels :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : anémie hémolytique, thrombocytopénie

Fréquence inconnue : agranulocytose/neutropénie

Affections du système immunitaire

Fréquence inconnue : réactions anaphylactoïdes

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence inconnue : hyperkaliémie

Affections cardiaques

Rare : angor, arythmie

Très rare : infarctus du myocarde

Affections gastro-intestinales

Très rare : pancréatite

Fréquence inconnue: angio-?dème intestinal

Affections hépatobiliaires

Rare : Hépatite (essentiellement cholestatique), ictère cholestatique (voir rubrique 4.4).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : Pemphigus

Très rare : syndrome de Stevens- Johnson

Fréquence inconnue : aggravation du psoriasis

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : insuffisance rénal

LIES À L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

L'hydrochlorothiazide a été prescrit de façon extensive pendant de nombreuses années. Quelque fois à des doses plus élevées que celles contenues dans le BENAZEPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG.

Les effets indésirables suivants ont été décrits chez les patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, dont l'hydrochlorothiazide.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : thrombocytopénie parfois associé à un purpura

Très rare : leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique

Fréquence inconnue : anémie aplasique

Affections du système immunitaire

Très rare : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : diminution de l'appétit

Fréquence inconnue : alcalose hypochlorémique, hyperglycémie, glucosurie, aggravation de l'état métabolique des patients diabétiques (voir rubrique 4.4)

L'hydrochlorothiazide peut provoquer des troubles métaboliques particulièrement à fortes doses. Il peut provoquer une hyperglycémie et une glucosurie chez les patients diabétiques et les patients sujets au diabète.

Affections psychiatriques

Rare : troubles du sommeil, dépression

Affections du système nerveux

Rare : maux de tête, étourdissement, paresthésies

Affections de l'œil

Rare : troubles de la vue en particulier dans les premières semaines de traitement.

Fréquence inconnue : épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome secondaire à angle fermé

Des cas d'épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel ont été rapportés suite à l'utilisation de thiazide et de diurétiques thiazidiques.

Affections cardiaques

Rare : angor, arythmie

Affections vasculaires

Fréquent : hypotension orthostatique pouvant être majorée par l'alcool, les anesthésiques ou les sédatifs

Très rare: vascularite nécrosante

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : détresse respiratoire incluant pneumonie et œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées de faible intensité et vomissement

Rare : inconfort abdominal, constipation, diarrhée

Très rare : pancréatite

Affections hépatobiliaires

Rare : cholestase, jaunisse

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : urticaire et autres formes de rash

Rare : réactions de photosensibilité

Très rare : nécrolyse épidermique toxique, réaction de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané

Fréquence inconnue : érythème polymorphe

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : troubles de l'érection

Affections des reins et troubles urinaires

Peu fréquent : insuffisance rénale aiguë

Fréquence inconnue : insuffisance rénale et dysfonction rénale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence inconnue : fièvre, asthénie

Troubles musculo-squelettiques

Fréquence inconnue : spasme musculaire

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

Fréquence « indéterminée » : cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Lié au bénazépril

L'événement le plus probable, en cas de surdosage, est l'hypotension.

Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique.

Le bénazéprilate, forme active du bénazépril, est faiblement dialysable (voir rubrique 5.2).

Lié à l'hydrochlorothiazide

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation. La correction d'une hyponatrémie doit être réalisée très progressivement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) EN ASSOCIATION, code ATC : C09BA07.

Mécanisme d'action

Lié au bénazépril

Le bénazépril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il en résulte:

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone ;
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif ;
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du bénazépril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le bénazépril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le bénazéprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Lié à l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution.

Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ?50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres

ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

Liées au bénazépril

Le bénazépril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle: légère, modérée ou sévère; on observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme, sans modification du rythme cardiaque.

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1ère heure, est maximale entre 2 et 4 heures et se maintient pendant 24 heures.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est très élevé: il se situe aux environs de 90 à 95 %.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Liées à l'hydrochlorothiazide

Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures.

Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient de 6 à 12 heures.

L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter: en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile et souvent mal toléré d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées.

Liées à l'association

Au cours d'études cliniques, l'administration concomitante de bénazépril et d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle qu'avec chacun des produits administrés seul.

L'administration de bénazépril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LIÉES AU BÉNAZÉPRIL

Absorption

Par voie orale, le bénazépril est rapidement absorbé.

La quantité absorbée représente au moins 37 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments, celle-ci retardant seulement l'absorption.

Distribution

La liaison du bénazéprilate aux protéines plasmatiques est de 95 %.

Après administration répétée de bénazépril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre est atteint en 2 à 3 jours en moyenne. La demi-vie effective d'accumulation du bénazéprilate est de 10 à 11 heures.

Biotransformation

Il est hydrolysé en bénazéprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le pic de concentrations plasmatiques du bénazéprilate est atteint en 1 h 30.

Élimination

Le bénazéprilate est éliminé essentiellement par voie rénale.

Les concentrations plasmatiques de bénazéprilate sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min.

Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques de bénazéprilate ne sont pas augmentées.

La cinétique et la biodisponibilité du bénazéprilate ne sont pas modifiées chez les patients atteints de cirrhose du foie.

Il existe un passage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le placenta.

Le bénazépril passe dans le lait maternel.

Allaitement

Après administration d'une dose quotidienne de 20 mg de bénazépril administré par voie orale pendant 3 jours, chez 9 femmes (délais depuis l'accouchement non précisé), les concentrations maximales de bénazépril dans le lait étaient de 0,9 µg/L 1 heure après la prise et de 2 µg/L pour

le métabolite actif le bémazéprilate 1,5 heure après la prise. On estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,14 % de la dose quotidienne de bémazépril de la mère après ajustement au poids.

LIÉES À L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Absorption - distribution

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité absolue d'environ 70 %. La prise concomitante de nourriture augmente l'absorption d'environ 15 %.

La fixation de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est d'environ 60 %, le volume apparent de distribution d'environ 0,8 l/kg.

Métabolisme et élimination

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé; il est excrété pratiquement entièrement sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Environ 70 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés dans les urines en 48 heures.

Population à risque

La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est augmentée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau: lactose monohydraté, amidon prégélatinisé (amidon 1500), croscarmellose sodique, huile de ricin hydrogénée

Pelliculage: Opadry 03F24480 rose (Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, talc, oxyde de fer rouge)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de conditions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC/Alu).

28 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC/Alu).

30 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC/Alu).

90 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC/Alu).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS

CENTRAL PARK

9-15 RUE MAURICE MALLET

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 388 640 6 9 : 14 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC/Alu).
- 34009 388 641 2 0 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC/Alu).
- 34009 390 280 3 3 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC/Alu).
- 34009 390 282 6 2 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC/Alu).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I