

BHENA

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

cloridrato de benazepril

5 mg e 10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 5 mg. Embalagem contendo 30 e 90 comprimidos revestidos.

Comprimido revestido 10 mg – Embalagem contendo 20, 30 e 90 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de benazepril 5 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, amido, talco, dióxido de silício, óleo de rícino, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de benazepril 10 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, amido, talco, dióxido de silício, óleo de rícino, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

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 retardo 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 (TFG) <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/dia, 10 ou 20 mg/dia, 20 ou 40 mg/dia, 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 enzima conversora de angiotensina (ECA), cloridrato de benazepril também inibe a degradação do vasodilatador bradicinina pela quininase. Essa inibição pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo.

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 TFG.

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 (de puração) 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

Grupo farmacoterapêutico e código ATC

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da enzima conversora de angiotensina (código ATC C09A A07).

Propriedades farmacodinâmicas

Cloridrato de benazepril é um pró-fármaco que, após hidrólise para o metabólito ativo benazeprilato, inibe a ECA e, conseqüentemente, bloqueia a conversão de angiotensina I para angiotensina II. Assim sendo, reduz todos os efeitos mediados pela angiotensina II - por exemplo, vasoconstrição e produção de aldosterona, que promove a reabsorção de sódio e água nos túbulos renais - e eleva o débito cardíaco. 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

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 benazeprilato. Após a administração do cloridrato de benazepril, com estômago vazio, os picos de concentração plasmática do benazepril e do benazeprilato são alcançados, respectivamente, após 30 e 60 a 90 minutos.

A biodisponibilidade absoluta do benazeprilato, 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 benazeprilato. 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 benazeprilato 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 benazeprilato 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 benazeprilato se acumula apenas em extensão mínima, sendo o estado de equilíbrio na ASC aproximadamente 20% mais elevado do que ao observado no primeiro intervalo de dose de 24 horas. A meia-vida efetiva de acumulação do benazeprilato 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 benazeprilato se ligam a proteínas plasmáticas humanas (principalmente a albumina). A ligação não é afetada pela idade. O volume de distribuição do benazeprilato no estado de equilíbrio é de cerca de 9 litros.

Biotransformação

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

Eliminação

O benazepril é eliminado principalmente por clearance (depuração) metabólico. O benazeprilato 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 benazeprilato disponível sistemicamente é de importância secundária. Na urina, o benazepril corresponde a menos de 1% e o benazeprilato a cerca de 20% de uma dose oral. A eliminação plasmática do benazepril é completa após 4 horas. A eliminação do benazeprilato 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 benazeprilato à enzima conversora de angiotensina.

Populações de pacientes especiais

Pacientes pediátricos

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 benazeprilato em crianças

de 6 a 12 anos foi de 0,35 L/hr/kg, mais que o dobro quando comparado com adultos saudáveis 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 saudáveis. A meia-vida terminal de eliminação de benazeprilato em pacientes pediátricos ficou em torno de 5 horas, um terço daquela observada em adultos.

Pacientes hipertensos

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

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva

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

Idade, insuficiência renal leve a moderada, síndrome nefrótica e insuficiência hepática

As cinéticas do benazepril e do benazeprilato não são grandemente afetadas por idade, insuficiência renal leve a moderada [clearance (depuração) de creatinina de 30 mL/min a 80 mL/min] ou por síndrome nefrótica. A cinética e a biodisponibilidade do benazeprilato 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 benazeprilato são substancialmente afetadas pela insuficiência renal grave [clearance (depuração) de creatinina menor que 30 mL/min], sendo necessária a redução da dose como resultado da eliminação mais lenta e maior acúmulo. O benazepril e o benazeprilato são eliminados do plasma mesmo em pacientes com doença renal em estágio final, sendo as cinéticas similares às daquelas 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 benazeprilato, o que significa não ser necessária a administração de dose adicional após a diálise. Apenas uma pequena quantidade do benazeprilato é removida do organismo pela diálise.

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos de toxicidade reprodutivo

Vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”.

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 (DMRH)]. 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 enzima conversora de angiotensina (ECA);
- Crianças menores que 6 anos;
- Gravidez (vide “Advertências e precauções -Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade”);
- Paciente com histórico de angioedema não induzido por inibidores da ECA;
- Uso concomitante de inibidores da ECA, incluindo **BHENA**, 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”);
- Uso concomitante de inibidores ECA- incluindo **BHENA** – com um inibidor da neprilisina (por exemplo, sacubitril). O **BHENA** não deve ser administrado nas 36 horas seguintes à mudança para ou a partir do sacubitril/valsartana, um inibidor da neprilisina (vide “advertências e precauções”).
- BHENA 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 eicosanóides e polipeptídeos, inclusive a bradicinina endógena, os pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo-se **BHENA**, 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 **BHENA**. Em tais casos, **BHENA** 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.

Pacientes que recebem concomitantemente inibidores da ECA e inibidores do alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR) (por exemplo tensirolimo, sirolimo, everolimo) ou o inibidor de neprilisina (por exemplo, sacubitril), a terapia pode estar em risco aumentado de angioedema (vide “Interações medicamentosas”).

Reações anafilactoides durante dessensibilização

Dois pacientes que passavam por tratamento de dessensibilização com veneno de *Hymenoptera* (veneno de picada de vespa), 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. O **BHENA** deve ser retirado antes da terapia de dessensibilização.

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 **BHENA**. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, receber solução salina fisiológica intravenosamente (i.v). O tratamento com **BHENA** 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 (SRAA), 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 **BHENA** esteve associado com aumento do nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina sérica e tais incrementos foram revertidos com a descontinuação de **BHENA**, 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 **BHENA** foi administrado com um diurético. Essa ocorrência é mais provável em pacientes que tenham insuficiência renal pré-existente. Pode ser necessária a redução da dose de **BHENA** 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 **BHENA**, 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 anestesiologista deve ser informado se o paciente está utilizando um inibidor da ECA. Durante a anestesia com agentes que induzam 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 **BHENA**, 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 necessária cautela durante a coadministração dos inibidores da ECA, incluindo **BHENA**, 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, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo.

- Gravidez

BHENA é contraindicado durante a gravidez (vide “Contraindicações”).

Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a mulheres grávidas.

A utilização de inibidores da ECA no primeiro trimestre de gravidez tem sido associada a um risco potencialmente aumentado de defeitos congênitos. Além disso, 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.

Quando for constatada a gravidez, o inibidor da ECA deve ser descontinuado o quanto antes e deve-se monitorar regularmente o desenvolvimento fetal.

- Risco materno-fetal associado à hipertensão

A hipertensão na gravidez aumenta o risco materno de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto prematuro e complicações do parto (por exemplo: necessidade de cesariana e hemorragia pós-parto). Hipertensão arterial aumenta o risco fetal para restrição do crescimento intrauterino e óbito intrauterino.

- Dados em animais

Toxicidade Reprodutiva

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 (18 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD)), em ratos tratados com até 500 mg/kg/dia (120 vezes o MRHD) e em coelhos tratados com até 5 mg/kg/dia (2,4 vezes o MRHD), com base na área da superfície do corpo com um peso corporal do paciente de 60kg.

- Lactação

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 **BHENA** pelas mães durante o período de amamentação.

- Mulheres e homens em potencial reprodutivo

Os inibidores da ECA (incluindo **BHENA**) 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 **BHENA**) após aconselhamento médico e de se considerar os riscos e benefícios individuais.

- Infertilidade

Em estudos em animais, cloridrato de benazepril não teve efeito na fertilidade e concepção.

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 **BHENA**, com outros agentes que atuam no SRA está associado a um aumento da incidência de hipotensão, hiperpotassemia e alterações na função renal comparado à monoterapia. É recomendado o monitoramento da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes que utilizam **BHENA** e outros agentes que afetam o SRA (vide “Advertências e precauções”). O uso concomitante de inibidores da ECA, incluindo **BHENA**, ou de BRAs com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG menor que 30 mL/min) (vide “Advertências e precauções”).

O uso concomitante de inibidores da ECA, incluindo **BHENA**, 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 a 3 dias antes de se iniciar o tratamento com **BHENA** (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Medicamentos que causam hiperpotassemia

O uso concomitante de diuréticos poupadores 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 **BHENA** 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 hiperpotassemia. 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.

Medicamentos que causam angioedema

O risco de angioedema pode estar aumentado em pacientes que recebem concomitantemente inibidores da ECA e medicamentos como inibidores da dipeptidil-peptidase-IV (por exemplo vildagliptina) ou inibidores do mTOR (por exemplo tensirolimo, sirolimo, everolimo) ou inibidores de neprilisina (exemplo, sacubitril) (vide “Advertências e precauções”).

Outros agentes com atividade anti-hipertensiva

BHENA 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 nitritoides (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.

Outros

As propriedades farmacocinéticas do 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 em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e proteger da umidade.
BHENA é válido por 36 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 físico

BHENA – 5 mg: comprimido revestido de cor amarela, circular, biconvexo, liso, com núcleo branco.

BHENA – 10 mg: comprimido revestido de cor amarela, circular, biconvexo, liso, com núcleo branco.

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 **BHENA** 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 diários. 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 **BHENA** recomendada em pacientes hipertensos é de 40 mg, administrados em dose única ou em duas doses.

Se **BHENA** 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 **BHENA**, 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 a 3 dias) antes do início do **BHENA** ou uma redução da dose inicial de **BHENA** 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 **BHENA** (vide “Advertências e precauções”).

A dose usual de **BHENA** é recomendada para pacientes com clearance (depuração) de creatinina maior ou igual a 30 mL/min.

Pacientes com clearance (depuração) de creatinina menor que 30 mL/min

A dose inicial é de 5 mg. A dose pode ser aumentada até 10 mg/dia (vide “Características farmacológicas – Farmacodinâmica”). 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 **BHENA** 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 **BHENA** não é recomendado em pacientes menores de 6 anos (peso corpóreo menor que 25 kg), e em crianças com taxa de filtração glomerular menor que 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 **BHENA** 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 (65 anos de idade ou acima)

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

BHENA é um produto bem tolerado. As reações adversas associadas ao **BHENA** 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, obtidas a partir de diversas fontes, 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: palpitações, 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 mialgia.

- Distúrbios urinários e renais

Comum: polaquiúria.

Raras: aumento do nitrogênio ureico sanguíneo, aumento da creatinina no sangue.

Muito rara: comprometimento renal (vide “Advertências e precauções”).

- Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga.

Reações adversas medicamentosas com benazepril de experiências pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas baseadas na experiência pós-comercialização. Devido à estas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar de forma confiável nestas frequências.

- Distúrbios no sangue e sistema linfático:

Agranulocitose, neutropenia

- Distúrbio no sistema imune

Pequeno angioedema intestinal e reações anafilactoides

- Distúrbios no metabolismo e nutrição

Hiperpotassemia

- Distúrbios visuais

Deficiência visual (vide “Advertência 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Embora haja relatos de superdose com **BHENA** 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, benazeprilato, 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.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0974.0293

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. - CRF-SP nº 5143

Fabricado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan 49

Jandira SP 06610-015

CNPJ 49.475.833/0014-12

Indústria Brasileira

Registrado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av Paulo Ayres 280

Taboão da Serra SP 06767-220

CNPJ 49.475.833/0001-06

SAC 0800 724 6522

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/11/2022	--	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/07/2022	4452184/22-7	10507 – SIMILAR – Modificação Pós-Registro – CLONE	31/10/2022	VP/VPS Identificação do Medicamento VPS 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	5 mg X 30 e 90 com rev 10 mg X 20, 30 e 90 com rev
20/04/2022	1513436/21-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	12/02/2021	0577317/21-2	10507 – SIMILAR – Modificação Pós-Registro – CLONE	08/03/2021	VP: Identificação do Medicamento VPS: Identificação do medicamento 9. Reação Adversa (frase Vigimed)	VP/VPS	5 mg X 30 com ver 10 mg X 20 e 30 com rev
01/10/2020	3370133/20-4	10547 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/03/2019	0269305/19-4	10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	16/03/2020	Versão inicial	VP/VPS	5 mg x 30 com rev 10 mg x 30 com rev