

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr BENAZEPRIL

(chlorhydrate de bénazépril)

Comprimés à 5, 10 et à 20 mg

Norme maison

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

**AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Unit #1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7**

**DATE OF RÉVISION:
27 juillet 2021**

Numéro de contrôle de la présentation : 233587

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
RANGEMENT ET STABILITÉ.....	23
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	33

P^rBÉNAZÉPRIL
(chlorhydrate de bÉnazÉpril)

Norme maison

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / Teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés / 5 mg, 10 mg et 20 mg	cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale, stéarate de zinc, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (comprimés à 5 mg et à 10 mg seulement) et oxyde de fer rouge (comprimés à 20 mg seulement).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BÉNAZÉPRIL (chlorhydrate de bÉnazÉpril) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les diurétiques thiazidiques.

L'emploi de BÉNAZÉPRIL exige que l'on tienne compte des risques possibles d'oedème angioneurotique (voir MISES EN GARDE). BÉNAZÉPRIL s'emploie habituellement dans les cas où le traitement avec un diurétique ou un bêtabloquant a été inefficace ou associé à des effets indésirables inacceptables.

On peut également essayer de prescrire BÉNAZÉPRIL comme traitement initial dans les cas où les diurétiques ou les bêta-bloquants sont contre-indiqués, ou en présence d'affections dans lesquelles les effets secondaires de ces agents sont particulièrement graves.

Comme on n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de BÉNAZÉPRIL dans l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension artérielle réno-vasculaire, l'emploi du médicament dans ces affections n'est pas recommandé.

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de BÉNAZÉPRIL en administration conjointe avec des antihypertenseurs autres que les diurétiques thiazidiques.

Gériatrie (> 65 ans) :

Même si l'expérience clinique n'a pas établi de différences entre la réponse chez les personnes âgées (>65 ans) et les sujets plus jeunes, on ne peut cependant pas complètement écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes âgées.

Pédiatrie (18 < ans) :

Comme l'innocuité et l'efficacité de BÉNAZÉPRIL n'ont pas été établies chez l'enfant, son employ dans ce groupe d'âge n'est pas recommandé.

CONTRE-INDICATIONS

BÉNAZÉPRIL (HCl de bénazépril) est contre-indiqué

- en cas d'hypersensibilité reconnue à ce médicament ou à l'un ou l'autre de ses composants. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT**
- chez les patients ayant des antécédents d'oedème angioneurotique en présence ou en l'absence d'un traitement antérieur avec un inhibiteur de l'ECA.
- chez les femmes enceintes et qui allaitent (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent**).
- Concomitant use of ACE inhibitors – including BENAZEPRIL – with a neprilysin inhibitor (e.g. sacubitril). BENAZEPRIL must not be administered within 36 hours of switching to or from a neprilysin inhibitor (eg. sacubitril/valsartan) (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS** and **DRUG INTERACTIONS**).

L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) – y compris BÉNAZÉPRIL - ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients atteints de diabète (diabète de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) est contre-indiqué (voir MISES EN GARDE, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine [RAS] par les IECA, les ARA ou l'aliskirène).

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer du tort au fœtus en développement ou même entraîner sa mort. Par conséquent, le traitement par BÉNAZÉPRIL (chlorhydrate de bénazépril) doit être interrompu dès qu'une grossesse

Généralités

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), y compris chlorhydrate de benazepril, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Par conséquent, l'emploi de

chlorhydrate de benazepril en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients. L'administration concomitante d'IECA, y compris chlorhydrate de benazepril, avec d'autres agents qui bloquent le SRA, tels que les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est pas recommandée, étant donné que le risque de résultats défavorables ne peut être exclu chez ces patients.

Hyperkaliémie et diurétiques épargneurs de potassium

Dans les études cliniques, on a observé des augmentations des taux de potassium sérique (>5,5 mEq/L) chez 1,1 % des hypertendus traités avec le benazepril en monothérapie et chez 0,4 % des patients traités avec cet agent associé à l'hydrochlorothiazide. Il s'agissait dans la plupart des cas de valeurs isolées qui sont revenues à la normale malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a nécessité l'interruption du traitement que chez moins de 0,1 % des hypertendus.

Les facteurs de risque dans l'apparition d'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, le diabète sucré de même que l'administration concomitante d'agents destinés à traiter l'hypokaliémie (**voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Cardiovasculaire

Hypotension

Des symptômes d'hypotension orthostatique ont été observés occasionnellement après l'administration de chlorhydrate de benazepril, habituellement après la première ou la deuxième dose, ou lors d'une augmentation de la posologie. Ces symptômes sont plus susceptibles de se manifester en présence d'hypovolémie consécutive à un traitement aux diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à la diarrhée ou à des vomissements. Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle peut provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (**voir EFFETS INDÉSIRABLES**).

Étant donné le risque de chute tensionnelle qui existe chez ces patients, le traitement au chlorhydrate de benazepril doit être entrepris sous surveillance médicale étroite. Ces patients devront être suivis de près durant les premières semaines du traitement, de même qu'à chaque augmentation de la dose. S'il existe une insuffisance cardiaque grave, compliquée ou non d'insuffisance rénale, le traitement avec un inhibiteur de l'ECA peut occasionner une hypotension excessive. Ce type de traitement a été aussi associé à l'oligurie ou à une urémie évolutive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort.

Si une hypotension se manifeste, le patient devra être placé en décubitus et, au besoin, sous perfusion intraveineuse de solution physiologique saline. Une réaction d'hypotension passagère n'est pas une contre-indication au traitement qui peut habituellement être poursuivi sans difficulté une fois que la tension est normalisée par l'expansion volémique. On devra cependant envisager de donner des doses moins élevées de chlorhydrate de benazepril ou du traitement diurétique concomitant ou les deux.

Sténose valvulaire

Théoriquement, il y a lieu de craindre que les patients porteurs de sténose aortique puissent présenter un risque particulier de diminution de l'irrigation coronarienne lors du traitement avec les

vasodilatateurs, étant donné que, chez ces patients, la réduction de la post-charge est moins prononcée.

Oreille/nez/gorge

Toux

On a signalé une toux sèche, persistante, qui ne disparaît en général qu'après l'abandon du traitement avec chlorhydrate de bénazépril ou la diminution de la posologie. Cette réaction devra être considérée lors du diagnostic différentiel de la toux.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Dysfonction hépatique

Des hépatites (hépatocellulaires ou cholestatique), de même que des élévations des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique, se sont produites lors du traitement avec les inhibiteurs de l'ECA chez des patients qui présentaient déjà ou non des anomalies hépatiques. Dans la plupart des cas, l'abandon du traitement fut suivi d'un retour aux valeurs hépatiques initiales.

On a signalé des élévations des taux d'enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique lors du traitement avec chlorhydrate de bénazépril (**voir EFFETS INDÉSIRABLES**). Pour cette raison, si des symptômes de nature inexpliquée se manifestaient en cours de traitement, plus particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois, on recommande de soumettre le patient à des tests complets de la fonction hépatique et à tout autre examen jugé nécessaire. L'arrêt du traitement avec chlorhydrate de bénazépril devra aussi être envisagé, le cas échéant.

Chlorhydrate de bénazépril n'a pas fait l'objet d'études pertinentes chez les patients atteints de cirrhose ou de dysfonction hépatique. Son utilisation en présence d'anomalies hépatiques préexistantes exige des précautions particulières. Chez ces patients, on devra vérifier les valeurs de base de la fonction hépatique avant d'administrer le médicament et surveiller de près la réponse, ainsi que les effets métaboliques du médicament.

Immunitaire

OEdème angioneurotique

On a signalé des cas d'oedème angioneurotique chez les patients traités avec les inhibiteurs de l'ECA, y compris BÉNAZÉPRIL (HCl de bénazépril). L'oedème angioneurotique peut être fatal s'il y a atteinte du larynx. En cas de stridor laryngé ou d'oedème angioneurotique de la face, de la langue ou de la glotte, on doit cesser immédiatement le traitement au HCl de bénazépril, traiter le patient conformément aux normes établies et exercer une surveillance étroite jusqu'à disparition de l'oedème. Dans les cas où l'oedème est circonscrit à la face et aux lèvres, il disparaît en général sans traitement, bien que les antihistaminiques peuvent être utiles pour soulager les symptômes. Toutefois, si l'oedème envahit la langue, la glotte ou le larynx, ce qui risque de provoquer une obstruction des voies respiratoires, on devra entreprendre sans tarder le traitement approprié

(comprenant, mais ne se limitant pas à l'injection sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine à 1:1000) (**voir EFFETS INDÉSIRABLES**).

On a signalé une plus grande incidence d'oedème angioneurotique chez les patients de race noire d'ascendance africaine que chez les patients des autres races.

Chez les patients ayant des antécédents d'oedème angioneurotique non reliés à un traitement avec les inhibiteurs de l'ECA, les risques de manifestations angio-oedémateuses peuvent être plus élevés lors du traitement avec ces agents (**voir CONTRE-INDICATIONS**).

Les patients qui reçoivent des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs de mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) (p. ex, temsirolimus, sirolimus, évérolimus) ou un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., sacubitril) en concomitance peuvent être exposés à un risque accru d'oedème angioneurotique (**voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Réactions anaphylactoïdes et réactions apparentées

Les inhibiteurs de l'ECA (y compris HCl de bénazépril) peuvent causer des effets indésirables, dont certains peuvent être graves. Ces effets sont probablement dus au fait que ces agents modifient le métabolisme des eicosanoïdes et des polypeptides, notamment celui de la bradykinine endogène.

Réactions anaphylactoïdes sous dialyse avec membranes de haute perméabilité

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés à l'aide de membranes de haute perméabilité (par ex. de polyacrylonitrile [PAN]) et recevant un traitement simultané avec un inhibiteur de l'ECA. L'apparition de symptômes tels que: nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, oedème angioneurotique, dyspnée et hypotension grave nécessitera l'arrêt immédiat de la dialyse. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, on devra envisager l'emploi d'une membrane de dialyse de type différent ou d'une autre classed'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

La prise de bénazépril doit être abandonnée au moins 24 heures avant un traitement de désensibilisation. On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues mettant en danger la vie du patient durant un traitement de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères (abeilles, guêpes) chez des patients recevant simultanément un traitement par un inhibiteur de l'ECA. Chez ces patients, on a pu éviter la répétition de ces réactions en suspendant temporairement l'administration des inhibiteurs de l'ECA durant au moins 24 heures, bien qu'elles se soient reproduites lors de séances de désensibilisation subséquentes où le traitement avait par inadvertance été maintenu.

Réactions nitritoïdes

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités en même temps par des sels d'or injectables (p. ex., aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA, dont HCl de bénazépril (**voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Considérations périopératoires

Intervention chirurgicale/anesthésia

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent intensifier les effets hypotenseurs des anesthésiques et des analgésiques. Durant une intervention chirurgicale ou une anesthésie obtenue par des agents susceptibles de provoquer une hypotension, le bédazépril inhibe la formation d'angiotensine II qui résulterait autrement de la libération compensatrice de rénine. L'hypotension résultant de ce mécanisme peut être corrigée par une expansion volumique.

Rénal

Insuffisance rénale

L'emploi d'IECA – y compris chlorhydrate de bédazépril – ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a occasionné des modifications de la fonction rénale chez des personnes vulnérables à cet égard. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut être tributaire de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone p.ex. les personnes présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose de l'artère irriguant un rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents inhibant ce système a été associé à de l'oligurie, à de l'urémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'utilisation concomitante de diurétiques peut accroître ce risque.

L'emploi de HCl de bédazépril exige une évaluation adéquate de la fonction rénale.

Femmes enceintes

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent être cause de morbidité et de mortalité foetale et néonatale s'ils sont administrés durant la grossesse. Par conséquent, le traitement par chlorhydrate de bédazépril doit être interrompu dès qu'une grossesse est confirmée.

L'emploi des inhibiteurs de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associé à des lésions foetales et néonatales, y compris l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, une insuffisance rénale réversible ou irréversible, et la mort. On a également rapporté des cas d'oligohydramnios, probablement imputable à l'altération de la fonction rénale du fœtus, associé à des contractures des membres du fœtus, à une difformité craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique.

Des cas de prématurité, de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurelles, de même que des malformations neurologiques ont été signalés suivant l'exposition au médicament durant le premier trimestre de grossesse.

On doit surveiller de près les nourrissons ayant été exposés aux inhibiteurs de l'ECA in utero afin de détecter chez eux une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faudra veiller à soutenir la tension artérielle et l'irrigation rénale. Il pourrait être nécessaire d'avoir recours à la transfusion d'échange ou à la dialyse pour faire rétrocéder l'hypotension ou compenser la fonction rénale défaillante. On ne possède toutefois que peu d'expérience de ces techniques qui n'ont pas, par ailleurs, produit de bienfaits cliniques manifestes.

On ne sait pas si chlorhydrate de benazepril peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Femmes qui allaitent

Comme on a décelé des concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel humain, l'emploi de ce type de médicaments n'est pas recommandé durant l'allaitement.

Usage pédiatrique (18 < ans) :

Comme l'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de bénazépril n'ont pas été établies chez l'enfant, son emploi dans ce groupe d'âge n'est pas recommandé.

Usage en gériatrie (> 65 ans) :

Même si l'expérience clinique n'a pas établi de différences entre la réponse chez les personnes âgées (>65 ans) et les sujets plus jeunes, on ne peut cependant pas complètement écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes âgées.

Surveillance et essais de laboratoire

Neutropénie/Agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont causé de l'agranulocytose et une aplasie médullaire. L'expérience acquise avec HCl de bénazépril jusqu'à présent indique que ces accidents sont rares et on n'a pas établi de relation de cause à effet avec l'administration du médicament. La surveillance périodique de la numération leucocytaire devra toutefois être envisagée, en particulier en présence de maladie du collagène avec atteinte vasculaire ou de néphropathie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

On a évalué l'innocuité de chlorhydrate de bénazépril chez plus de 6,000 hypertendus. Plus de 400 personnes âgées ont participé à des essais contrôlés. L'innocuité à long terme du médicament a été évaluée chez plus de 700 patients traités pendant un an ou plus. Il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence des effets indésirables chez les patients âgés pour une même dose. La fréquence globale des effets indésirables n'a été reliée ni à la durée du traitement ni à la dose journalière totale.

Les effets indésirables les plus graves observés dans les essais cliniques comprenaient: l'oedème angioneurotique (syndrome clinique complet, 1 cas; oedème des lèvres ou de la face sans autres manifestations angio-oedémateuses, 0,5 %), hypotension (0,3 %), hypotension orthostatique (0,4 %) et syncope (0,1 %). L'hypotension ou les étourdissements à la station debout ont été une cause de

l'arrêt du traitement chez < 0,2 % des patients recevant du bédazépril en monothérapie. On a aussi observé des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux pouvant être consécutifs à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir MISES EN GARDE).

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les réactions indésirables les plus fréquentes dans les essais cliniques menés avec chlorhydrate de bédazépril en monothérapie et contrôlés par un placebo (N=964) ont été : céphalées (6,2 %), étourdissements (3,6 %), fatigue (2,4 %), somnolence (1,6 %), étourdissements à la station debout (1,5 %), nausées (1,3 %) et toux (1,2 %). L'abandon du traitement par suite de réactions défavorables a été nécessaire chez 4 % des patients traités avec chlorhydrate de bédazépril.

Les réactions indésirables qui se sont manifestées lors des études cliniques contrôlées chez 1 % ou plus des 2004 patients hypertendus recevant du chlorhydrate de bédazépril en monothérapie sont énumérées dans le tableau ci-après:

Tableau 1 - Effets indésirables rapportés selon les systèmes du corps

		Chlorhydrate de bédazépril Patients (N=2004) %
Système nerveux	Headache	10.2%
	Dizziness	4.2%
	Somnolence	1.1%
	Vertigo	1.1%
Appareil respiratoire	Symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures	5.4%
	Toux plus fréquente	3.4%
	Symptômes grippaux	1.2%
Appareil gastro-intestinal	Nausées	2.5%
	Douleurs abdominales	2.4%
	Diarrhée	2.0%
	Dyspepsie	1.2%
Système musculo-squelettique	Musculoskeletal pain	2.6%
Autres	Fatigue	3.6%
	Rhinite	2.4%
	Pharyngite	1.7%
	Douleurs lombaires	1.7%
	Douleurs thoraciques	1.2%

Les réactions cliniques indésirables qui se sont produites dans les études cliniques contrôlées et non contrôlées, ainsi que durant la période de pharmacovigilance, chez moins de 1 % des patients traités avec chlorhydrate de bédazépril sont énumérées ci-après :

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (<1%)

Fréquence de moins de 1 %

Réactions générales :	asthénie
Système cardio-vasculaire :	hypotension excessive, angine de poitrine, palpitations, infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral, arythmie
Appareil digestif :	constipation, gastrite, vomissements, flatulence, méléna, douleurs abdominales, pancréatite
Système musculo-squelettique :	arthrite, arthralgies, myalgies
Système nerveux :	anxiété, dépression, hypertonie, insomnie, nervosité, paresthésies, manque de coordination, baisse de la libido
Appareil respiratoire :	dyspnée, asthme, bronchite
Réactions dermatologiques :	hypersensibilité apparente (se manifestant sous forme de dermatite, prurit ou rash), photosensibilité, pemphigus, bouffées de chaleur et syndrome de Stevens-Johnson
Sens particuliers :	acouphènes et troubles gustatifs
Appareil génito-urinaire :	dysfonction rénale, impuissance, pollakiurie
Réactions hématologiques :	leucopénie, éosinophilie, anémie hémolytique et thrombocytopénie
Réactions allergiques et immunitaires :	oedème angioneurotique, oedème du visage, oedema des lèvres
Foie :	hépatite (surtout cholestatique), jaunisse cholestatique

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Hyperkaliémie : (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Créatinine et azote uréique : On a observé des augmentations de la créatinine sérique (> 150 % des valeurs de base) chez 2 % des patients recevant du chlorhydrate de bénazépril en monothérapie. Moins de 0,1 % de ces patients ont présenté une élévation simultanée des taux d'azote uréique. Ces deux valeurs sont plus susceptibles de montrer une augmentation chez les patients recevant un traitement conjoint aux diurétiques qu'avec la monothérapie au chlorhydrate de bénazépril; elles ont néanmoins fréquemment régressé lors de la poursuite du traitement.

Neutropénie : La numération des neutrophiles s'est abaissée à moins de 1500/mm³ chez 2 % des patients recevant du bénazépril en monothérapie. Aucun patient n'a toutefois été retiré d'une étude à cause d'un faible taux des neutrophiles ou des leucocytes. Dans aucun cas, on n'a observé de baisse persistante des neutrophiles à <1000/mm³ et aucun patient n'a développé d'infection grave reliée au taux réduit des neutrophiles ou des leucocytes. Aucun des patients traités avec le bénazépril n'a développé d'agranulocytose (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hémoglobine : Une baisse du taux d'hémoglobine (une valeur faible et une baisse de 5g/dL) s'est produite chez un seul des 2014 patients recevant du chlorhydrate de bénazépril en monothérapie et chez 1 des 1367 patients recevant un diurétique en plus du chlorhydrate de bénazépril.

Fonction hépatique : Des élévations des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique ont été observées (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Autres : Des élévations des taux d'acide urique et de la glycémie ont été signalées, de même que des manifestations sporadiques d'hyponatrémie et de protéinurie.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants, dont la fréquence est inconnue, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance exercée après la commercialisation du bénazépril : oedema angioneurotique de l'intestin grêle, réactions anaphylactoïdes, hyperkaliémie, agranulocytose, neutropénie, troubles de la vue (par ex., vision brouillée, métamorphopsie, scotome et perte passagère de la vision) (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA).

Le bénazépril est hydrolysé en un métabolite actif, le bénazéprilate, lequel inhibe l'ECA et bloque ainsi la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Les médicaments administrés en concomitance peuvent modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du métabolite actif. Les interactions médicament-médicament établies ou possibles sont décrites ci-dessous:

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles pour bénazépril

Médicament	Réf	Effet	Commentaire clinique
Tous les diurétiques	à	Les patients recevant simultanément un inhibiteur de l'ECA et un diurétique, et plus particulièrement ceux chez qui l'administration du diurétique est de date récente, peuvent parfois manifester une chute tensionnelle excessive après le début du traitement.	On peut toutefois réduire l'effet hypotenseur éventuel au minimum après la première dose de chlorhydrate de bénazépril, soit en cessant l'administration du diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant le début du traitement avec chlorhydrate de bénazépril. S'il n'est pas possible d'arrêter le diurétique, on devra réduire la dose d'attaque de chlorhydrate de bénazépril et surveiller étroitement le patient durant plusieurs heures après l'administration de la première dose et jusqu'à stabilisation de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET
Agents provoquant une libération de rénine	EC	L'effet antihypertenseur de chlorhydrate de bénazépril est potentialisé par les agents antihypertenseurs qui provoquent une libération de rénine (par ex. les diurétiques).	Une surveillance étroite de la tension artérielle et un ajustement de la dose peuvent s'avérer nécessaires si l'administration concomitante de chlorhydrate de bénazépril et d'un agent provoquant une libération de rénine ne peut être évitée.

Médicament	Réf	Effet	Commentaire clinique
Agents qui augmentent le potassium sérique	EC, É	Comme chlorhydrate de bédazépril abaisse la production d'aldostérone, une augmentation des taux sériques de potassium peut s'ensuivre. L'emploi concomitant de diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamtérène, amiloride, etc.), de suppléments de potassium ou d'autres médicaments (cyclosporine, héparine) n'est pas recommandé chez les patients traités à l'aide d'inhibiteurs de l'ECA (y compris le bédazépril) et on ne doit y avoir recours qu'en cas d'hypokaliémie avérée. Même lorsque l'emploi de ces agents est justifié, on devra user de prudence, étant donné qu'une augmentation significative de ces taux est possible. Les substituts de sel contenant du potassium doivent être également utilisés avec	Procéder à de fréquentes vérifications des taux sériques de potassium.
Agents qui influencent l'activité sympathique	EC	Les agents qui influencent l'activité sympathique (tels que les bloqueurs ganglioniques ou les agents de blocage neuro-adrénergique) peuvent être utilisés, mais avec précautions. Les agents de blocage β -adrénergiques potentialisent dans une certaine mesure l'effet antihypertenseur de chlorhydrate de bédazépril.	Une surveillance étroite de la tension artérielle et un ajustement de la dose peuvent s'avérer nécessaires si l'administration concomitante de chlorhydrate de bédazépril et d'un agent influençant l'activité sympathique ne peut être évitée.

Médicament	Réf	Effet	Commentaire clinique
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les IECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Des données indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), y compris chlorhydrate de bénazépril, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m ²).	L'emploi de chlorhydrate de bénazépril en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients. L'administration concomitante d'IECA, y compris chlorhydrate de bénazépril, avec d'autres agents qui bloquent le SRA, tels que les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est pas recommandée, étant donné que le risque de résultats défavorables ne peut être exclu chez ces patients.

Médicament	Réf	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC , É	<p>Il a été démontré que l'effet hypotenseur des inhibiteurs de l'ECA pourrait être amoindri lorsque ces médicaments sont administrés de manière concomitante avec de l'indométacine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Un essai clinique contrôlé a toutefois permis de constater que l'indométacine ne nuisait pas aux effets antihypertensifs de chlorhydrate de bénazépril et qu'aucune variation majeure des paramètres pharmacocinétiques ne se produisait lorsque des doses uniques de chlorhydrate de bénazépril étaient administrées en même temps que de l'acide acétylsalicylique.</p> <p>L'association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'inhibiteurs de l'ECA (y compris le bénazépril) peut accroître le risque d'altération de la fonction rénale et</p>	Il est recommandé de surveiller la fonction rénale et la kaliémie.
Anticoagulants oraux	EC	<p>Les études sur les interactions médicamenteuses menées avec chlorhydrate de bénazépril en doses multiples, la warfarine et la nicoumalone, n'ont pas révélé d'effets cliniques importants sur les concentrations sériques, le taux de fixation aux protéines ou l'effet anticoagulant (mesuré par le temps de prothrombine) de ces deux derniers agents. La biodisponibilité du bénazéprilate durant la coadministration du bénazépril avec la warfarine ou la nicoumalone n'a pas été évaluée.</p>	

Médicament	Réf	Effet	Commentaire clinique
Lithium	É	Une augmentation des taux de lithium, ainsi que des symptômes de toxicité associés au lithium, ont été signalés chez des patients traités en même temps par un inhibiteur de l'ECA (y compris chlorhydrate de bénazépril).	L'administration conjointe de ces agents exige de la prudence en même temps que la vérification fréquente des concentrations sériques de lithium est recommandée. Si l'on emploie également un diurétique, les risques de toxicité attribuables au lithium peuvent être accrus.
Agents pouvant provoquer un œdème angioneurotique	EC, É	Il est possible que le risque d'œdème angioneurotique soit plus élevé chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA et des agents tels que les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les inhibiteurs de mTOR (p. ex., temsirolimus, sirolimus, évérolimus) ou les inhibiteurs de la néprilysine (p. ex., sacubitril) de manière concomitante (voir CONTREINDICATIONS MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème angioneurotique).	Une surveillance étroite peut s'avérer nécessaire si l'administration concomitante de chlorhydrate de bénazépril et de l'un de ces agents ne peut être évitée. Benazepril ne doit pas être administré dans les 36 heures qui suivent l'instauration ou l'abandon d'un traitement par un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., sacubitril/valsartan). L'emploi concomitant d'un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., sacubitril/valsartan) est contre-indiqué.
Autres agents dotés de propriétés antihypertensives	EC	Chlorhydrate de bénazépril peut amplifier l'effet hypotensif d'autres antihypertenseurs.	La posologie de ces médicaments doit être ajustée en conséquence.
Hydrochlorothiazide, chlorthalidone et furosémide	EC	La biodisponibilité de chlorhydrate de bénazépril n'a pas été modifiée lors de son administration en doses uniques avec l'hydrochlorothiazide, la chlorthalidone ou le furosémide.	
Digoxine	EC	Une étude sur l'interaction du chlorhydrate de bénazépril administré en doses uniques avec des doses multiples de digoxine n'a pas révélé d'importantes modifications ¹ des paramètres pharmacocinétiques.	

Amlodipine/ nifédipine	EC	On a administré chlorhydrate de bénazépril en association avec les bloqueurs des canaux calciques amlodipine et nifédipine sans observer d'interactions défavorables importantes sur le plan	
Insuline/ Antidiabétiques oraux	É	Les inhibiteurs de l'ECA (y compris chlorhydrate de bénazépril) peuvent réduire l'insulinorésistance, ce qui peut donner lieu, dans des cas isolés, à des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent des antidiabétiques en	On recommande une surveillance étroite de la glycémie chez ces patients. En présence d'une hypoglycémie persistante et/ou grave, on devra envisager d'ajuster la dose ou d'interrompre la prise de chlorhydrate de bénazépril.
Érythropoïétine	T	Il se peut que les patients réagissent moins bien à l'érythropoïétine lorsque ce médicament est utilisé de manière concomitante avec des inhibiteurs de l'ECA (dont le bénazépril).	
Or	T	De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance.	Une surveillance étroite de la tension artérielle peut s'avérer nécessaire si l'administration concomitante de chlorhydrate de bénazépril et d'or ne peut être évitée.
Probénécide	EC	Un prétraitement reposant sur l'utilisation de probénécide peut amplifier les propriétés pharmacodynamiques des inhibiteurs de l'ECA.	Un ajustement de la posologie pourrait donc se révéler nécessaire.

Divers	EC	Dans des études d'interactions pharmacocinétiques distinctes où chlorhydrate de bénazépril a été administré en doses uniques ou multiples, la biodisponibilité du médicament n'a pas été modifiée par l'administration simultanée de propranolol, de naproxen, d'aténolol, de nifédipine, d'amlodipine ou de cimétidine.	
---------------	----	--	--

Légende: É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

¹ La C_{max} moyenne du bénazéprilate s'est établie à 519 ± 89 et à 484 ± 119 pmol/g et l'ASC moyenne, à 2990 ± 446 et à 2876 ± 442 pmol*h/g suivant l'administration du bénazépril seul et en association avec la digoxine, respectivement. De même, la C_{max} moyenne de la digoxine a été de 1,43 ± 0,44 et de 1,54 ± 0,62 pmol/g et l'ASC moyenne, de 15,15 ± 5,40 et de 14,69 ± 5,63 pmol*h/g après l'administration de la digoxine seule ou en association avec le bénazépril, respectivement. On n'a noté aucune variation significative de la C_{max} et de l'ASC du bénazéprilate et de la digoxine lorsque ces agents étaient administrés ensemble.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de BÉNAZÉPRIL (chlorhydrate de bénazépril) doit être individualisée. Avant de commencer le traitement, on devra tenir compte du traitement antihypertensif antérieur suivi par le patient, du degré d'élévation tensionnelle et des restrictions de sel. On pourra avoir à adapter la posologie des autres antihypertenseurs utilisés conjointement avec BÉNAZÉPRIL.

Posologie recommandée et modification posologique

Monothérapie : La dose initiale recommandée de BÉNAZÉPRIL est de 10 mg une fois par jour. La posologie devra être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle, normalement à intervalles d'au moins deux semaines.

La dose d'entretien habituelle est de 20 mg par jour. La posologie maximale est de 40 mg par jour.

Chez certains patients traités à raison d'une monoprise quotidienne, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle thérapeutique. On pourra évaluer cette diminution d'effet en mesurant la tension artérielle juste avant la dose suivante afin de vérifier si une baisse tensionnelle satisfaisante s'est maintenue sur 24 heures. Dans le cas contraire, on devra alors envisager l'administration biquotidienne à la même dose ou augmenter la dose.

Si BÉNAZÉPRIL seul ne pouvait assurer une maîtrise tensionnelle efficace, on pourra ajouter un diurétique au traitement. Par suite de l'ajout d'un diurétique, il se peut qu'on puisse réduire la dose de BÉNAZÉPRIL.

Traitement concomitant avec un diurétique : L'administration de la dose initiale de BÉNAZÉPRIL peut être parfois suivie d'une hypotension orthostatique. Cet effet est plus susceptible de se manifester chez les patients déjà sous diurétiques. Il faudra donc envisager l'utilisation d'un schéma posologique prudent ou une réduction de la dose lorsqu'un traitement par BÉNAZÉPRIL doit être amorcé chez des patients qui reçoivent déjà des diurétiques, surtout, mais pas seulement, chez ceux qui présentent une déplétion hydrique et/ou une déplétion sodée grave. On pourra faire appel à des mesures temporaires comme la réduction de la dose ou une interruption de l'administration du diurétique (pendant 2 ou 3 jours) ou à une diminution de la dose initiale de BÉNAZÉPRIL afin d'éviter toute hypotension excessive. Si toutefois on ne peut suspendre l'administration du diurétique, on commencera à donner une dose de 5 mg de BÉNAZÉPRIL en exerçant une surveillance stricte du patient pendant plusieurs heures jusqu'à stabilisation de la tension artérielle. La posologie sera ensuite augmentée (comme décrit ci-dessus) afin d'obtenir une réponse optimale. Il faut corriger la déplétion hydrique et/ou la déplétion sodée avant d'entreprendre un traitement par BÉNAZÉPRIL.

Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale : On recommande de prescrire BÉNAZÉPRIL à la dose habituelle lorsque la clairance de la créatinine est de > 30 mL/min (0,5 mL/s). En présence d'atteinte rénale grave (clairance de la créatinine à < 30 mL/min [0,5 mL/s]), la dose initiale est de 5 mg par jour. La posologie doit être individualisée et on peut l'augmenter jusqu'à 10 mg par jour. Pour obtenir un effet antihypertensif plus important, l'ajout d'un diurétique ou d'un autre antihypertenseur, ou l'augmentation de la dose de BÉNAZÉPRIL devra être envisagé.

SURDOSAGE

Même si on a rapporté quelques cas seulement de surdosage de BÉNAZÉPRIL, le principal signe de surdosage devrait être, en principe, une hypotension grave pouvant s'accompagner d'un déséquilibre électrolytique et d'une insuffisance rénale.

Si l'ingestion de la dose excessive remonte à peu de temps, l'administration de charbon activé doit être envisagée. Il convient d'examiner la possibilité de procéder à une décontamination gastrique (par ex., provocation du vomissement, lavage d'estomac) dans certains cas si on intervient peu de temps après l'ingestion de la dose excessive.

La surveillance étroite de la tension artérielle des patients et de l'apparition de tout symptôme clinique s'impose. Il faut administrer des soins de soutien afin d'assurer une bonne hydratation des patients et de maintenir leur tension artérielle générale.

Dans les cas d'hypotension grave, il est recommandé d'administrer une solution physiologique saline par perfusion intraveineuse; on pourra envisager d'avoir recours à des vasopresseurs (par ex., catécholamines administrées par voie i.v.) si le tableau clinique le justifie.

Bien que le métabolite actif, le bénazéprilate, ne soit que légèrement dialysable, la dialyse rénale peut s'avérer utile en présence de surdosage chez des patients dont la fonction rénale est gravement détériorée.

Pour la prise en charge de tout surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bénazépril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) utilisé dans le traitement de l'hypertension.

Après sa bioactivation hydrolytique durant laquelle il est transformé en bénazéprilate, le benazepril inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), une peptidyldipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, un vasoconstricteur. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal, ce qui entraîne une résorption du sodium et une sécrétion de potassium dans les tubules rénaux distaux.

L'inhibition de l'ECA provoque une réduction du taux plasmatique de l'angiotensine II, ce qui entraîne une réduction de la vasoconstriction ainsi qu'une légère baisse de la sécrétion d'aldostérone et des concentrations plasmatiques de cette hormone. Même légère, cette réduction des taux plasmatiques d'aldostérone peut se traduire par une légère augmentation des taux de potassium sérique, ce qui a été observé chez certains hypertendus traités avec chlorhydrate de bénazépril en monothérapie. Aucune modification des taux sériques moyens de potassium n'a été essentiellement observée chez les patients traités avec chlorhydrate de bénazépril et un diurétique thiazidique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La suppression de l'inhibition de la sécrétion de rénine par l'angiotensine II entraîne une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (attribuable à l'absence d'une rétro-inhibition de la sécrétion de rénine).

L'ECA est identique à la kininase II. Il en résulte que le bénazépril peut bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant vasodilatateur peptidique. On ignore toutefois si l'augmentation des taux de bradykinine contribue à l'effet thérapeutique de chlorhydrate de bénazépril.

Même si le mécanisme par lequel le bénazépril abaisse la tension artérielle semble résider essentiellement dans la suppression de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, bénazépril n'en exerce pas moins un effet antihypertenseur chez les patients atteints d'hypertension à rénine basse. chlorhydrate de bénazépril a eu en particulier un effet antihypertenseur chez toutes les races étudiées, bien que son efficacité ait été légèrement moindre chez les hypertendus de race noire que chez ceux d'autres races.

Pharmacodynamie

L'administration de chlorhydrate de bédazépril aux patients atteints d'hypertension légère ou modérée a abaissé la tension artérielle en décubitus et debout, généralement avec peu ou pas de modification de la tension orthostatique. L'hypotension orthostatique est peu fréquente, bien qu'elle puisse se manifester en présence d'hyponatrémie et/ou d'hypovolémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'activité antihypertensive du médicament commence à s'exercer environ une heure après l'administration d'une seule dose orale; chez la plupart des patients, la baisse tensionnelle maximale est obtenue en 2 à 4 heures. Aux doses recommandées administrées à raison d'une monoprise quotidienne, l'effet antihypertenseur a persisté pendant au moins 24 heures. Dans les essais chez des patients porteurs d'hypertension essentielle légère ou modérée où l'on a étudié la réponse à la dose administrée une fois par jour, la dose minimale efficace de chlorhydrate de bédazépril a été de 10 mg. Dans les études où l'on a comparé les effets d'une même dose quotidienne de chlorhydrate de bédazépril administrée soit une seule fois le matin ou deux fois par jour, les baisses tensionnelles obtenues au moment des creux dans les taux sanguins du matin furent plus importantes avec la posologie fractionnée.

Lors du traitement chronique par chlorhydrate de bédazépril, on obtient en général une baisse tensionnelle maximale au bout d'une à deux semaines, quelle que soit la posologie prescrite. L'arrêt brusque du traitement n'a pas été suivi de remontée rapide de la tension artérielle.

L'effet antihypertenseur de chlorhydrate de bédazépril administré conjointement avec des diurétiques thiazidiques est presque additif.

L'efficacité et l'innocuité du médicament semblent être les mêmes chez les patients âgés (>65 ans) que chez les adultes plus jeunes traités aux mêmes doses quotidiennes.

Pharmacocinétique

Absorption: Après l'administration de HCl de bédazépril par voie orale, les pics de concentration plasmatique de bédazépril sont atteints en 0,5 à 1,0 heure. L'absorption de la dose ingérée est d'au moins 37 %, telle que déterminée par la quantité du médicament retrouvée dans l'urine, sous sa forme intacte et métabolisée. Après son absorption, le bédazépril est rapidement hydrolysé en bédazéprilate, son métabolite actif. Les pics de concentration plasmatique de bédazéprilate sont atteints 1 à 2 heures après l'ingestion du médicament pris à jeun ou 2 à 4 heures après l'ingestion non à jeun. Même si l'absorption peut être ralentie par la présence d'aliments dans le tractus digestif, la biodisponibilité systémique du bédazéprilate n'en est pas amoindrie.

Distribution: On ne recouvre dans l'urine que des quantités négligeables d'une dose de HCl de bédazépril dans sa forme intacte, le bédazépril : 20 % de la dose administrée sont retrouvés forme de glycuconjugués de bédazéprilate. La cinétique du bédazépril est à peu près proportionnelle à la dose, aux doses recommandées (10 à 40 mg).

Métabolisme: Le bédazépril est métabolisé presque complètement en bédazéprilate et en

glycuroconjugués de bénazépril et de bénazéprilate.

Excrétion: Le bénazéprilate est éliminé principalement par voie rénale et sa demi-vie d'accumulation est de 10 à 11 heures. Le taux de fixation aux protéines sériques est de 97 % environ pour le bénazépril et d'environ 95 % pour le bénazéprilate.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique: Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique causée par une cirrhose, les taux de bénazéprilate restent essentiellement inchangés.

Insuffisance rénale: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min [0,5 mL/s]), l'élimination du bénazépril et du bénazéprilate est comparable à ce qu'elle est lorsque la fonction rénale est normale. Chez les patients où la clairance de la créatinine est < 30 ml/min [0,5 mL/s], les pics de concentration de bénazéprilate, de même que la demi-vie initiale (phase alpha) augmentent, et le temps pour atteindre l'état d'équilibre peut être allongé (**voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La pharmacocinétique du bénazépril et du bénazéprilate ne semble pas être influencée par l'âge.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Garder les comprimés à une température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

En plus de l'ingrédient actif, le chlorhydrate de bénazépril, chaque comprimé pelliculé contient les ingrédients suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale, stéarate de zinc, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (comprimés à 5 mg et à 10 mg seulement) et oxyde de fer rouge (comprimés à 20 mg seulement).

Comprimés BENAZEPRIL à 5 mg : chaque comprimé jaune pâle en forme de capsule, portant les inscriptions « BE » sur « 5 » séparées par une sécante à bords en biseau sur un côté et aucune inscription sur l'autre, contient 5 mg de chlorhydrate de bénazépril. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés BENAZEPRIL à 10 mg : chaque comprimé jaune en forme de capsule, portant les inscriptions « BE » sur « 10 » séparées par une sécante à bords en biseau sur un côté et aucune inscription sur l'autre, contient 10 mg de chlorhydrate de bénazépril. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés BENAZEPRIL à 20 mg : chaque comprimé rose pâle pelliculé, rond et non rainuré,

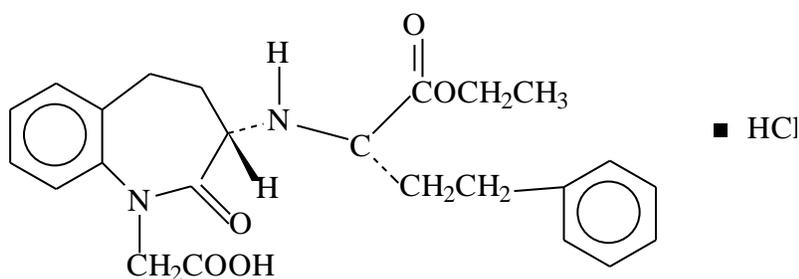
portant l'inscription « BE » sur « 20 » sur un côté et aucune inscription sur l'autre, contient 20 mg de chlorhydrate de bénazépril. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	chlorhydrate de bénazépril
Nom chimique :	3-[(1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenyl-(1S)-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-(3S)-benzazepine-1-acetic acid monohydrochloride
Formule moléculaire :	$C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$
Poids moléculaire :	460,96g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre blanche à blanchâtre pratiquement inodore.
pH :	2,4
pKa :	4,55
Point de fusion :	188 à 190 °C
Coefficient de distribution eau/octanol :	3,5 (bénazépril)

Profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH :

Solvant	pH	Solubilité (mg/mL)
HCl à 0,1 N	1,2	> 100
Eau	1,9	> 100

Solvant	pH	Solubilité (mg/mL)
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	2,3	> 20
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	2,4	9,2
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	2,5	6,6
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	3,2	2,1
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	5,3	3,8
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	5,9	6,6
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	6,1	8,2
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	6,3	8,7
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	7,1	14,0

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Des études de biodisponibilité comparative ont été effectuées pour les teneurs de 5 mg et de 20 mg.

Biodisponibilité comparative – teneur de 5 mg

Pour la teneur de 5 mg, on a mené une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée en deux phases, avec répartition aléatoire et à dose unique auprès de 19 volontaires adultes masculins en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du bénazépril ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 10 mg (2 comprimés à 5 mg) BENAZEPRIL (chlorhydrate de bénazépril) (AA Pharma Inc.) et de comprimés LOTENSIN^{MD} (Novartis Pharma Canada inc.). Les résultats des paramètres mesurés sont résumés comme suit :

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative – teneur de 5 mg

Bénazépril (2 x 5 mg) D'après les données mesurées Non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Bénazépril [§]	Lotensin ^{MD} †	Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 %**
ASC _T (ng•h/mL)	193 201 (27)	204 211 (27)	94,7	88,1 – 102
ASC _{inf} (ng•h/mL)	195 202 (27)	206 213 (27)	94,7	88,1 – 102
C _{max} (ng/mL)	250 259 (26)	260 269 (25)	96,3	84,2 – 110
T _{max} (h)*	0,40 (32)	0,45 (28)		
t _{1/2} (h)*	1,10 (17)	1,10 (15)		

* Exprimé(e) en moyenne arithmétique (coefficient de variation en %) seulement.
§ Comprimés de chlorhydrate de bénazépril à 5 mg (AA Pharma Inc.)
** Fondé sur l'estimation des moindres carrés.
† Lotensin^{MD} est fabriqué par Novartis Pharma Canada inc. et a été acheté au Canada

Biodisponibilité comparative – teneur de 20 mg

Pour la teneur de 20 mg, on a mené une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée en deux phases, avec répartition aléatoire et à dose unique auprès de 18 volontaires adultes masculins en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du bénazépril ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg (1 comprimé à 20 mg) de BENAZEPRIL (chlorhydrate de bénazépril) (AA Pharma Inc.) ou de comprimés LOTENSIN^{MD} (Novartis Pharma Canada inc.). Les résultats des paramètres mesurés sont résumés comme suit :

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative – teneur de 20 mg

Bénazépril (1 x 20 mg) D'après les données mesurées Non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) D'après les résultats pour le bénazépril				
Paramètre	Bénazépril [§]	Lotensin ^{MD,†}	Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 %**
ASC _T (ng•h/mL)	216 231 (35)	209 219 (30)	103,3	96,8 – 110,2
ASC _{inf} (ng•h/mL)	219 233 (35)	211 221 (30)	103,3	96,9 – 110,1
C _{max} (ng/mL)	311 336 (39)	293 307 (30)	104,2	92,3 – 117,5
T _{max} (h)*	0,43 (28)	0,47 (27)		
t _{1/2} (h)*	1,08 (18)	1,06 (19)		
* Exprimé(e) en moyenne arithmétique (coefficient de variation en %) seulement. § Comprimés de chlorhydrate de bénazépril à 20 mg (AA Pharma Inc.) ** Fondé sur l'estimation des moindres carrés. † Lotensin ^{MD} est fabriqué par Novartis Pharma Canada inc. et a été acheté au Canada				

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le chlorhydrate de bénazépril a fait preuve d'activité antihypertensive à des doses orales variant entre 0,1 à 10 mg/kg chez des rats à hypertension spontanée et chez des rats à hypertension rénale. Son efficacité antihypertensive a été évidente chez le chien souffrant d'hypertension rénale ayant reçu des doses orales de 3,0 mg/kg de chlorhydrate de bénazépril. Chez ces modèles d'animaux, les baisses tensionnelles furent décelées dès les 90 à 120 minutes suivant l'ingestion de la première dose et l'activité du médicament persista jusqu'à 24 heures après l'administration.

L'efficacité antihypertensive augmenta graduellement jusqu'à la deuxième ou troisième journée de Traitement lors de l'administration du médicament une fois par jour. Dans les études chez des rats hypertendus, on n'a pas observé de signes de tolérance à l'action antihypertensive lors de l'administration quotidienne du médicament durant 4 semaines. Un retour progressif aux niveaux tensionnels initiaux a été observé à l'arrêt du traitement.

Dans les études hémodynamiques chez le chien, la baisse de tension artérielle a été accompagnée d'une diminution de la résistance artérielle périphérique ainsi que d'une augmentation du débit cardiaque et du flux sanguin rénal; la fréquence cardiaque ne fut que peu ou pas modifiée.

Dans l'hypertension spontanée du rat, le bénazépril n'a pas modifié l'irrigation sanguine de divers lits tissulaires (rein, coeur et zones sélectionnées du cerveau et du tractus gastro-intestinal).

L'activité inhibitrice du bénazépril et du bénazéprilate à l'égard de l'ECA a été caractérisée directement dans des études effectuées soit sur l'enzyme isolé ou sur des tissus où il est présent. La démonstration indirecte de l'inhibition enzymatique a été fournie par la prévention des effets de l'angiotensine I sur la contraction musculaire dans des préparations isolées de muscle lisse, ainsi que par la prévention des réponses vasopressives chez le rat et le chien.

Dans une étude chez le chien, on a démontré que le bénazépril potentialise l'effet hypotenseur d'une injection de bradykinine dont la dégradation est catalysée par l'ECA.

Dans les études chez l'animal, le bénazépril n'a pas eu d'effets inhibiteurs sur la réponse vasopressive à l'angiotensine II; il n'a pas non plus bloqué les effets hémodynamiques des neuromédiateurs autonomes dont l'acétylcholine, l'épinéphrine et la norépinéphrine.

Le bénazépril ne traverse la barrière hémato-encéphalique que dans une proportion extrêmement faible, comme l'ont démontré les études chez le rat à l'aide du ¹⁴C-bénazépril, où les plus faibles concentrations de radioactivité ont été décelées dans le cerveau (0,14 µg/g comparé à des concentrations de 3 à 4,5 µg/g dans le sang). Des doses multiples de chlorhydrate de bénazépril ont déterminé des concentrations relativement élevées, pendant un court laps de temps, dans le foie et les organes excréteurs (excrétion rénale et biliaire). On n'a pas observé d'affinité tissulaire particulière du médicament, à l'exception d'une légère augmentation de sa concentration dans le poumon, due à sa plus lente élimination dans cet organe. Un certain passage du médicament dans le placenta a résulté de son administration à des rates gravides.

TOXICOLOGIE

Tableau 3 Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	♂	3350-4019
		♀	3160
	I.V.	♂	562

	S.C.	♀	537
		♂	> 3200
		♀	> 3600
Rat	orale	♂	> 5000
	I.V.	♂	432
		♀	483
	S.C.	♂	3400
		♀	4200

Les signes de toxicité chez les rongeurs consistent en ptose, diminution de l'activité, exophtalmie, bradypnée, spasmes cloniques et dyspnée.

Des doses intraveineuses de 2,5 mg/kg n'ont pas provoqué d'effets défavorables chez la femelle du beagle. On a cependant observé des vomissements et de l'anorexie chez des chiens beagle traités à des doses orales de ≥ 250 mg/kg et ≥ 500 mg/kg respectivement. Un chien fut trouvé mort le cinquième jour de post-traitement après avoir accusé des vomissements, de l'anorexie, un écoulement nasal et une activité réduite.

Tableau 4 Études de la toxicité à long terme de bénazépril

Espèces	Durée	Sexe	Voie d'administration	Doses quotidiennes	Résultats
Rat	13 semaines	♂ et ♀	P.O.	0, 1, 10, 100, 1000 mg/kg	Salivation à dose élevée. ↓ consommation d'aliments et prise de poids chez ♂ ≥ 10 mg/kg, ♀ ≥ 100 mg/kg. Effets urinaires chez ♂ ≥ 10 mg/kg. Anémie à dose élevée ♂ + ♀. ↑ phosphore inorganique à dose élevée ♂ et ♀ & ↑ BUN à dose élevée ♂. ↑ K ⁺ chez ♂ aux doses ≥ 10 mg/kg. ↓ protéine totale et albumine chez ♂ aux doses ≥ 100 mg/kg. ↓ poids absolu et relatif du foie, coeur et thyroïde chez ♂ et ↑ poids relatif des reins chez ♀ aux doses ≥ 100 mg/kg. ↑ PAS et granules dans cellules de JG ≥ 10 mg/kg. Majorité des effets réversibles après 5 semaines. Aucun changement visible attribué au traitement à l'autopsie.
Rat	6 mois	♂ et ♀	P.O.	0, 15, 50, 150 mg/kg	↓ prise de poids chez ♂ ≥ 50 mg/kg. ↑ BUN, ↓ ECA aux doses ≥ 50 mg/kg. Effets sur le poids des organes (coeur et foie ↓; rein ↑) à toutes les doses. ↑ K ⁺ sérique chez ♂ à 150 mg/kg. Lésions focales des tubules du cortex rénal à dose élevée ♂ et ♀.

Espèces	Durée	Sexe	Voie d'administration	Doses quotidiennes	Résultats
Rat	52 semaines	♂ et ♀	alimentation	0, 10, 50, 250 mg/kg	Pas de décès lié au composé. ↓ paramètres érythrocytaires ≥ 50 mg/kg. ↑ dans le pourcentage moyen des réticulocytes chez ♀ à 250 mg/kg. ↑ du K^+ sérique moyen chez ♂ à ≥ 50 mg/kg et Cl^- chez ♂ ou ♀ à ≥ 10 mg/kg. ↑ BUN à ≥ 50 mg/kg. À toutes les doses ↓ consommation d'aliments et gain de poids, cellules JG et hypertrophie artériolaire et ↓ néphropathie sénile. ↓ de poids absolu et/ou relatif moyen du coeur. ↓ poids du rein et foie chez tous les ♂ et chez les ♀ à dose élevée. ↑ poids de prostate chez ♂ à ≥ 50 mg/kg et thymus à ≥ 250 mg/kg.
Chien	13 semaines	♂ et ♀	P.O. (gavage)	0, 1, 10, 30, 100 → 150 mg/kg (dose ↑ le 50e jour)	Pas de décès ou effets liés au composé seulement à dose élevée. Vomissements et anorexie. ↑ gain de poids ♂. ↑ SGPT, BUN, créatinine. ↓ poids du coeur sans modifications microscopiques ou à l'ECG. Pas de modifications pathologiques microscopiques.
Chien	12 mois	♂ et ♀	P.O. (capsule)	0, 15, 50, 150 mg/kg	Pas de décès et signes cliniques liés au composé ↓ consommation d'aliments et gain de poids chez ♂ ≥ 50 mg/kg. ↑ BUN et paramètres érythrocytaires à certains moments à ≥ 50 mg/kg. ↑ HR à ≥ 150 mg/kg. Hémosidérose splénique et légère basophilie rénale corticale tubulaire et inflammation interstitielle à 150 mg/kg. JG et hypertrophie artériolaire à toutes les doses. Tous les effets réversibles après 1 mois.

Études sur la reproduction et la tératogénicité

On n'a pas observé d'effets défavorables sur la reproductivité de rats mâles et femelles traités à des doses de 50 à 500 mg/kg/jour de chlorhydrate de bénazépril du 6e au 15e jour de la gestation ou à partir du 14e jour avant l'accouplement jusqu'au 21e jour de post-partum.

On n'a pas observé d'effets toxiques sur les embryons ou les foetus ni d'effets tératogènes chez des rates, des souris ou des lapines traitées du 6e au 15e jour (souris et rates) et du 7e au 19e jour (lapines) de la gestation à des doses orales allant respectivement jusqu'à 500 mg/kg/jour, 150 mg/kg/jour et 5 mg/kg/jour. Les effets sur les foetus consistèrent en retard de développement secondaire à la toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture et du poids corporel). La croissance postnatale des ratons fut réduite à des doses de ≥ 250 mg/kg/jour administrées aux mères. Une toxicité maternelle avec mortalité fut observée chez les lapines à des doses de 0,1 mg/kg/jour ou plus.

On a observé une toxicité maternelle reliée à la dose dans des études chez des rates, des souris et des lapines gravides traitées respectivement à des doses de 250 mg/kg, 150 mg/kg et 1 mg/kg. On n'a toutefois pas observé d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez des rates traitées à des doses de HCl de bénazépril allant jusqu'à 250 mg/kg (300 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain), ni chez des souris à des doses de 150 mg/kg (90 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain), ni chez les lapines à des doses de 5 mg/kg (plus de trois fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Études de carcinogénicité

On n'a pas observé de signes tumorigènes lors de l'administration du HCl de bénazépril à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour durant 104 semaines à des rats. On n'a pas non plus observé de signes carcinogènes chez des souris traitées à la même dose de bénazépril durant 104 semaines.

Études de mutagénicité

Le bénazépril n'a pas eu d'effets mutagènes dans le test d'Ames sur les mutagènes microbiens, avec ou sans activation métabolique. Les études suivantes sur la génotoxicité du bénazépril ont été également négatives: un test in vitro pour mutations directes dans des cellules cultivées de mammifères, un test sur les anomalies nucléaires et une étude sur l'échange des chromatidessoeurs chez le hamster chinois.

RÉFÉRENCES

- 1) Fitzpatrick MA and Julius S. Hemodynamic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in essential hypertension. *J Cardio Pharm* 1985; 7: S35-S39
- 2) Kaiser G, Ackermann R, Brechbuehler S and Dieterle W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the ACE inhibitor benazepril hydrochloride in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 379-385
- 3) Kaiser G, Ackermann R and Sioufi A. Pharmacokinetics of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, benazepril hydrochloride, in special populations. *Am Heart J* 1989; 117 (3): 746-751
- 4) McFate Smith W and Gomez HJ. The use of benazepril in hypertensive patients age 55 and over. *Clin Cardiol* 1991; 14(8, Suppl IV): 79-82
- 5) Nussberger J, De Gasparo M, Juillerat L, Guyenne TT, Mooser V, Waeber B and Brummer HR. Rapid measurement of total and active renin: plasma concentrations during acute and sustained converting enzyme inhibition with CGS 14824A. *Clin Exp Hypertens [A]* 1987; 9 (8/9): 1353-1366
- 6) Waeber G, Fasanella D'Amore T, Nussberger J, Waeber B and Brunner HR. Effect on blood pressure and the renin-angiotensin system of repeated doses of the converting enzyme inhibitor. CGS 14824A. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 31(6): 643-646
- 7) Whalen JJ., Definition of the effective dose of the converting-enzyme inhibitor benazepril. *Am Heart J* 1989; 117 (3): 728-734
- 8) Yamamoto S, Takemori E, Hasegawa Y, Kuroda K, Nakao K, Inukai T, Sankonjyo H, Nishimura T, and Nishimori T., General pharmacology of the novel angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril hydrochloride. Effects on cardiovascular, visceral and renal functions and on hemodynamics. *Arzneimittelforschung* 1991; 41(9): 913-923
- 9) Product Monograph - Lotensin[®] (benazepril hydrochloride). Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Date of Preparation: 20 septembre 2018. Numéro de contrôle : 216946.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**

Pr BÉNAZÉPRIL
Comprimés de chlorhydrate de bénazépril
Norme maison

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant d'entreprendre votre traitement par BÉNAZÉPRIL et chaque fois que vous renouvellez votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de BÉNAZÉPRIL. Pour toute question au sujet de votre état de santé et de votre traitement, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien; ils pourront également vous transmettre tout nouveau renseignement à propos de BÉNAZÉPRIL.

AU SUJET CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
BÉNAZÉPRIL abaisse la tension artérielle.

Les effets de ce médicament :
BÉNAZÉPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). On reconnaît un IECA à son ingrédient médicamenteux, dont le nom se termine par « PRIL ».

BÉNAZÉPRIL ne guérit pas l'hypertension. Il aide simplement à la maîtriser. Il est donc important que vous continuiez à prendre ce médicament régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Vous ne devez pas prendre BÉNAZÉPRIL si :

- vous êtes allergique à BÉNAZÉPRIL ou à tout autre ingrédient non médicamenteux entrant dans sa composition; vous avez déjà souffert d'une réaction allergique appelée *oedème angioneurotique* ou *oedème de Quincke*, caractérisée par l'enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler, pendant que vous preniez un inhibiteur de l'ECA ou n'importe quel autre médicament, y compris des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, ou de cause inconnue. Si tel est le cas, assurez-vous d'en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- on a diagnostiqué chez vous une forme héréditaire d'oedème angioneurotique : une hausse du risque de réaction allergique transmise du parent à l'enfant. Différents facteurs peuvent déclencher cette

réaction, notamment une chirurgie, la grippe ou une intervention dentaire;

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise de BÉNAZÉPRIL
- durant la grossesse peut entraîner des lésions au fœtus, voire causer sa mort;
- vous allaitez. BÉNAZÉPRIL passe dans le lait maternel;
- vous prenez un médicament qui abaisse la tension artérielle contenant de l'aliskirène, tel que Rasilez, et vous êtes atteint de diabète ou de troubles rénaux;
- vous souffrez d'une grave intolérance au lactose ou de l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
- intolérance au galactose;
- déficit en lactase de Lapp;
- malabsorption du glucose et du galactose; étant donné que le lactose (sucre du lait) est un ingrédient non médicamenteux de BÉNAZÉPRIL.
- vous prenez un autre médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., sacubitril/valsartan).

L'ingrédient médicamenteux :
Le chlorhydrate de bénazépril.

Les ingrédients non médicamenteux importants : Les comprimés BÉNAZÉPRIL contiennent les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune (comprimés à 5 mg et à 10 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 20 mg), polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de zinc.

Les formes posologiques :
BÉNAZÉPRIL est offert en comprimés à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

BÉNAZÉPRIL ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte durant votre traitement par BÉNAZÉPRIL, cessez de prendre ce médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'entreprendre un traitement par BÉNAZÉPRIL si vous :

- êtes allergique à un médicament employé pour abaisser la tension artérielle;
- avez récemment reçu ou prévoyez recevoir une immunothérapie contre des piqûres d'abeille ou de guêpe. Votre médecin vous demandera de cesser temporairement de prendre

BÉNAZÉPRIL au moins 24 heures avant de recevoir votre traitement d'immunothérapie, afin d'aider à prévenir une réaction allergique grave;

- présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- avez souffert d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral;
- êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins;
- êtes atteint de diabète;
- êtes déshydraté ou êtes pris de vomissements graves ou de diarrhée, ou si vous transpirez abondamment;
- avez recours à la dialyse;
- prenez un succédané de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un diurétique d'un type particulier);
- suivez un régime pauvre en sel;
- recevez des injections de sels d'or (aurothiomalate sodique);
- êtes âgé de moins de 18 ans;
- êtes atteint d'une collagénose avec manifestations vasculaires (maladies qui amènent l'organisme à réagir contre ses propres tissus, causant souvent de la douleur et de l'inflammation aux articulations), par exemple, le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie;
- prenez un médicament contenant de l'aliskirène, tel que Rasilez, employé pour diminuer la tension artérielle. L'association de BÉNAZÉPRIL et d'un tel médicament n'est pas recommandée;
- prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître un ARA par le nom de son ingrédient médicinal, qui se termine par BÉNAZÉPRIL.
- prenez un médicament utilisé pour traiter certains cancers et des tumeurs non cancéreuses associées à des troubles génétiques (p. ex., temsirolimus, sirolimus, évérolimus).

Il se peut que vous deveniez sensible aux rayons du soleil pendant votre traitement par BÉNAZÉPRIL. Il vaudrait donc mieux éviter de vous exposer au soleil le plus possible tant que vous ne saurez pas comment vous y réagissez.

Si vous devez subir une chirurgie nécessitant l'administration d'un anesthésiant, assurez-vous d'informer votre médecin ou votre dentiste que vous prenez BÉNAZÉPRIL.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie :

Attendez de savoir comment vous réagissez à votre traitement par BÉNAZÉPRIL avant d'effectuer des tâches qui exigent de la vigilance. Il est en effet possible que

vous ayez des étourdissements, une sensation de tête légère ou que vous vous évanouissiez surtout après avoir reçu votre première dose de BÉNAZÉPRIL ou lorsque la dose de ce médicament est augmentée.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, BÉNAZÉPRIL peut interagir avec d'autres médicaments. Vous devez informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par un autre médecin, les vitamines, les minéraux, les suppléments d'origine naturelle ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec BÉNAZÉPRIL :

- les agents qui augmentent le taux sérique de potassium, tels que les succédanés du sel contenant du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (diurétique d'un type particulier);
- l'alcool, qui peut faire chuter la tension artérielle davantage et accroître le risque d'étourdissements ou d'évanouissement;
- les antidiabétiques, y compris l'insuline, les médicaments administrés par voie orale et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4.
- les médicaments employés pour le traitement de la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide;
- le lithium, un médicament utilisé dans le traitement du trouble bipolaire et d'autres troubles mentaux;
- les antidiabétiques, y compris l'insuline, les médicaments administrés par voie orale et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4.
- les médicaments employés pour le traitement de la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide;
- le lithium, un médicament utilisé dans le traitement du trouble bipolaire et d'autres troubles mentaux;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure (par ex., l'ibuprofène, le naproxen, l'indométhacine et le célécoxib);
- les autres médicaments employés pour lutter contre l'hypertension, y compris les diurétiques, les ARA ou l'aliskirène (p. ex., RASILEZ);
- la cyclosporine, un immunosuppresseur utilisé pour prévenir le rejet du greffon à la suite d'une transplantation;
- l'héparine, un anticoagulant employé pour traiter ou prévenir la formation de caillots sanguins;

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- l'érythropoïétine, un médicament utilisé pour régulariser la production des globules rouges du sang;
- l'or qui est employé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde;
- les médicaments utilisés pour traiter certains cancers et des tumeurs non cancéreuses associées à des troubles génétiques (p. ex., temsirolimus, sirolimus, évérolimus).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez BÉNAZÉPRIL exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Il est recommandé de prendre votre dose de médicament à peu près à la même heure chaque jour.

Vous pouvez prendre vos comprimés BÉNAZÉPRIL avant, pendant ou après les repas, puisque les aliments ne diminuent pas leur efficacité. Avalez vos comprimés avec un verre d'eau.

La dose de BÉNAZÉPRIL doit être adaptée à chaque patient. Votre médecin vous prescrira la dose la plus faible qui corresponde à vos besoins; vous devrez la prendre une ou deux fois par jour. Votre médecin vous précisera le nombre exact de comprimés BÉNAZÉPRIL que vous devrez prendre. Il pourra ensuite vous conseiller d'augmenter ou de réduire la dose en fonction de votre réaction au traitement. Ne dépassez pas la dose qui vous est prescrite et ne changez jamais la dose de votre médicament, à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Dose initiale recommandée : 10 mg par jour.
Dose d'entretien généralement recommandée : 20 mg par jour.
Dose maximale : 40 mg par jour.
Chez les patients atteints d'une maladie rénale grave :
Dose initiale recommandée : 5 mg par jour.

Surdose:

Si vous croyez avoir pris trop de comprimés BÉNAZÉPRIL, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose de ce médicament, prenez-la le plus tôt possible. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment normalement prévu. Ne

doublez pas la dose le lendemain pour compenser votre oubli.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires possibles de BÉNAZÉPRIL comprennent les suivants :

- étourdissements;
- somnolence, fatigue, faiblesse;
- toux (sèche, improductive et tenace, survenant surtout la nuit);
- mal de gorge et irritation de la gorge;
- mal de tête;
- douleur à l'abdomen, aux muscles, au dos ou aux os;
- éruptions cutanées, démangeaisons, plus grande sensibilité de la peau aux rayons du soleil, bouffées de chaleur;
- diarrhée, constipation, vomissements, nausées, dérangement d'estomac;
- engourdissement ou picotements des mains, des pieds ou des lèvres;
- acouphène (tintement d'oreilles);
- perte du goût;
- dysfonction érectile.

Si vous présentez une forme grave de l'un de ces effets indésirables, informez-en votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

L'utilisation de BÉNAZÉPRIL peut provoquer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera de la fréquence à laquelle vous devrez vous prêter à ce type d'analyses et veillera à en interpréter les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les Effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hausse du taux de potassium dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien	
	Seulement pour les Effets secondaires graves	Dans tous les cas		
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux		✓	
Peu fréquent	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, pouls irrégulier		✓	
	Réactions allergiques (oedème de Quincke) : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des yeux, des lèvres ou de la langue, des bras ou des jambes, ou difficulté à respirer ou à avaler		✓	
	Basse pression (hypotension) : Étourdissements, évanouissement, ou sensation de tête légère pouvant se produire lorsque vous vous levez après vous être couché ou assis	✓		
	Inflammation du pancréas : Douleur abdominale persistante qui s'aggrave lorsque vous êtes couché, nausées, vomissements		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les Effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Troubles du foie : Jaunissement de la peau ou des yeux, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, urines foncées		✓
	Troubles rénaux : Diminution marquée du volume des urines; changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue		✓
	Accident vasculaire cérébral : Engourdissement, picotements, faiblesse d'un côté du corps, troubles de la vision, difficulté à parler, à marcher ou perte d'équilibre, confusion, mal de tête violent		✓
	Dépression : Tristesse, nervosité, problèmes de sommeil, fatigue	✓	
	Troubles respiratoires : Essoufflement, difficulté à respirer, respiration sifflante		✓

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les Effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Trouble cardiaque : Douleur soudaine et oppressante au thorax, pouls irrégulier, rythme cardiaque rapide, essoufflement			✓
Syndrome de Stevens-Johnson : Éruption cutanée, rougeur de la peau, formation d'ampoules sur les lèvres, sur les yeux ou dans la bouche, desquamation et fièvre			✓
Diminution du nombre de globules rouges : Pâleur de la peau, fatigue, essoufflement, urine foncée		✓	
Diminution du nombre de plaquettes : Formation de bleus, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
Myalgie : Douleur aux articulations ou aux muscles	✓		
Hypoglycémie (faible taux de sucre sanguin chez les patients diabétiques) : Nervosité, transpiration, tremblements, faiblesse, palpitations	✓		
Troubles de la vue : Vision brouillée, perte passagère de la vision, déformation des images perçues			✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de **BÉNAZÉPRIL**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Tous les médicaments doivent être gardés hors de la portée des enfants. BÉNAZÉPRIL doit être conservé au sec, dans son emballage d'origine, à température ambiante et à l'abri de la lumière. La date de péremption de ce médicament est imprimée sur l'étiquette de l'emballage. N'utilisez pas le médicament après cette date. Si votre médecin vous dit d'arrêter de prendre BÉNAZÉPRIL ou si la date de péremption du produit est dépassée, veuillez retourner ce qui vous reste à la pharmacie.

Garder les comprimés à une température ambiante contrôlée (15°C à 30 °C).

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour en savoir davantage au sujet de BÉNAZÉPRIL:

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

La présente notice a été préparée par AA Pharma Inc.

Date de révision : 27 juillet 2021