

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FOSINOPRIL BIOGARAN 20 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fosinopril sodique..... 20 mg
Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : un comprimé contient 108 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque congestive.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le fosinopril sous forme de comprimés, peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise d'aliments retardant l'absorption mais ne modifiant pas la biodisponibilité.

Le fosinopril peut être administré en une prise quotidienne.

Hypertension artérielle essentielle

En l'absence de déplétion hydrosodée préalable ou d'insuffisance rénale (soit en pratique courante) : la posologie efficace est de 10 mg par jour en une prise. En fonction de la réponse au traitement, la posologie doit être adaptée, en respectant des paliers de 3 à 4 semaines, jusqu'à un maximum de 20 mg/24 heures en une prise quotidienne.

Si nécessaire, un diurétique non hyperkaliémiant peut être associé, afin d'obtenir une baisse supplémentaire de la pression artérielle (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Dans l'hypertension artérielle préalablement traitée par diurétiques :

- soit arrêter le diurétique 3 jours auparavant pour le réintroduire par la suite si nécessaire ;

- soit administrer des doses initiales de 5 mg et les ajuster en fonction de la réponse tensionnelle obtenue.

Il est recommandé de doser la créatinine plasmatique et la kaliémie avant le traitement et dans les 15 jours qui suivent la mise en route du traitement.

Chez les sujets âgés ([voir rubrique 4.4](#)) :

Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de modifications de l'efficacité ou de la tolérance liées à l'âge. Cependant toutes les précautions seront prises pour éviter une chute brutale de la pression artérielle.

Dans l'hypertension rénovasculaire : il est recommandé de débiter le traitement à la posologie de 5 mg/jour, pour l'ajuster par la suite à la réponse tensionnelle du patient.

La créatininémie et la kaliémie seront contrôlées afin de détecter l'apparition d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle ([voir rubrique 4.4](#)).

En cas d'insuffisance rénale, même sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de fosinopril. Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique.

Chez l'hypertendu hémodialysé :

- le fosinopril est très peu dialysable ([voir rubrique 4.4](#)) ;
- la clairance de dialyse est inférieure à 10 ml/min.

Insuffisance cardiaque congestive

La dose initiale doit être faible, en particulier en cas de :

- pression artérielle normale ou basse au départ ;
- hyponatrémie, iatrogénique (diurétique) ou non.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utilisés en association avec un traitement diurétique, auxquels s'ajoute, le cas échéant, un traitement digitalique.

- Il est recommandé d'initier le traitement par une prise matinale de 5 mg sous surveillance tensionnelle, et de l'accroître progressivement jusqu'à la dose efficace usuelle, qui est de 10 à 20 mg par jour, en une prise quotidienne. La posologie maximale utilisée dans les études cliniques a été de 40 mg par jour.
- La dose retenue, par unité de prise, ne devrait pas abaisser la pression artérielle systolique en orthostatisme au-dessous de 90 mmHg.
- Une hypotension symptomatique peut apparaître chez les insuffisants cardiaques traités par diurétiques. La dose initiale doit être dans ce cas réduite de moitié.

- Les dosages de la créatinine et de la kaliémie doivent être faits à chaque augmentation de posologie, puis tous les 3 à 6 mois en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque, afin de contrôler la tolérance au traitement.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé:

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- en cas d'antécédent d'angio-œdème neurotique lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ;
- au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- en association avec sacubitril/valsartan à cause d'une augmentation du risque d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan doit être initié au moins 36 heures après la dernière dose de fosinopril. Le fosinopril doit être initié au moins 36 heures après l'arrêt du traitement par sacubitril/valsartan ;
- chez les patients souffrant d'angio-œdème neurotique idiopathique ou héréditaire ;
- l'association de fosinopril à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1) ;
- en cas d'hyperkaliémie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé

Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés à doses élevées chez des patients ayant une hypertension non compliquée, mais plus fréquemment chez des patients insuffisants rénaux en particulier s'ils ont également une maladie associée à l'utilisation concomitante d'immunosuppresseur ou d'autres agents qui peuvent induire une neutropénie/agranulocytose. Chez ces patients, une surveillance périodique du nombre de globules blancs est recommandée et les médecins devront préciser aux patients l'importance de rapporter immédiatement tout signe d'infection (mal de gorge, fièvre, etc.).

Une agranulocytose a rarement été rapportée pendant le traitement par le fosinopril. Comme pour les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, une surveillance des globules blancs doit être envisagée chez les patients atteints de collagénose vasculaire et/ou d'une maladie rénale.

Angio-œdème

Un angio-œdème d'origine bradykinique des extrémités, de la face, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de

conversion, y compris le fosinopril.

Cela peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement.

Dans ce cas, la prise du fosinopril doit être arrêtée immédiatement, des mesures appropriées doivent être mises en place et le patient doit être surveillé de manière appropriée jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Même en cas de gonflement isolé de la langue sans détresse respiratoire, une période prolongée d'observation peut être nécessaire.

Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, une obstruction des voies aériennes peut survenir et être fatale. Cependant, chez les patients présentant une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, il est très probable qu'une obstruction des voies aériennes survienne, particulièrement en cas d'antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Dans ce cas, un traitement d'urgence doit être appliqué. Une surveillance médicale attentive du patient doit être maintenue jusqu'à disparition complète et permanente des symptômes. La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru de développer un angio-œdème lors de la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de fosinopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par fosinopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec les inhibiteurs de l'enképhalinase (par exemple racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus), l'altéplase, les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) ou l'estramustine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème. Aussi, il n'est pas recommandé d'introduire ou d'associer un traitement par des inhibiteurs de l'enképhalinase (par exemple racécadotril), des inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou des gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient prenant déjà un IEC.

Angio-œdème intestinal

Un angio-œdème intestinal d'origine bradykinique a été signalé rarement chez les patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements). Ces cas n'étaient pas toujours précédés d'un angio-œdème de la face et les taux d'estérase C-1 étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par des examens incluant scanner ou échographie abdominale, ou suite à une chirurgie et les symptômes étaient réversibles à l'arrêt du traitement par IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel chez les patients traités par IEC présentant des douleurs abdominales.

Hémodialyse et aphérèse des LDL

Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile « AN69 ») chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association, soit en ayant recours à un autre médicament antihypertenseur, soit en utilisant d'autres membranes pour la dialyse. Des réactions similaires ont été observées pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec du dextrane-sulfate. Cette méthode ne devrait donc pas être utilisée chez les patients traités avec des IEC.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou de bronchites asthmatiques, par exemple, purpura, photosensibilité, urticaire, angéite nécrosante, détresse respiratoire incluant pneumonie et ?dème pulmonaire, réactions anaphylactiques.

Précautions d'emploi

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

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

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

Sténose valvulaire aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec les autres IEC, le fosinopril doit être administré avec précaution chez les patients ayant une sténose valvulaire mitrale et en cas d'obstruction du débit ventriculaire gauche, telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Toux

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est non-productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Population pédiatrique

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

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

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose

artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose ?démato-ascitique.

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

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

Hypotension symptomatique

L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients avec une hypertension non compliquée. Comme avec les autres IEC, chez les patients hypertendus recevant du fosinopril, une hypotension est plus susceptible de se produire si le patient présente une hypovolémie (par exemple suite à un traitement diurétique, un régime alimentaire sans sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou à une hypertension artérielle rénine-dépendante sévère (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Si une hypotension symptomatique survient, le patient doit être placé en position couchée et, si nécessaire, doit recevoir une perfusion intraveineuse de solution saline normale. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication aux doses ultérieures, cependant, de faibles doses de fosinopril ou tout autre diurétique doit être envisagé si cet événement se produit.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent un risque d'hypotension excessive, la thérapie par le fosinopril doit être débutée à la dose recommandée sous étroite surveillance médicale ; ces patients doivent être suivis de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que le dosage du fosinopril est augmenté.

Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une baisse excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

Chez les malades atteints d'insuffisance rénale légère à modérée et chez ceux atteints de néphropathie glomérulaire, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine ([voir rubrique 4.2](#)). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, les altérations de la fonction rénale peuvent être anticipées chez les individus prédisposés. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par un IEC peut être associé à une oligurie et/ou une urémie ou créatininémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort.

Dans les études cliniques chez des patients hypertendus présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients après un traitement par IEC. Ces augmentations se sont presque toujours avérées réversibles avec l'arrêt de l'administration de l'IEC et/ou du diurétique.

Chez ces patients, la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines du traitement.

Certains patients hypertendus ou insuffisants cardiaques sans maladie rénale préexistante apparente ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, augmentations habituellement mineures et passagères, surtout en cas de prise de fosinopril en même temps qu'un diurétique. Ces augmentations sont plus susceptibles d'apparaître chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. Une diminution de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou du fosinopril peuvent s'avérer nécessaires.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, l'association de fosinopril avec un diurétique doit être utilisée avec précaution en raison de la possible survenue d'altérations de l'équilibre hydroélectrique pouvant aboutir à un coma hépatique. Si des signes de coma hépatique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être immédiat.

Etant donné que le fosinopril est principalement métabolisé par les estérases hépatiques et intestinales en son métabolite actif, le fosinoprilate, les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent présenter une augmentation des concentrations plasmatiques de fosinopril. Une diminution de la clairance du fosinoprilate a été rapportée chez des patients atteints de cirrhose alcoolique ou biliaire.

Rarement, les IEC ont été associés à un syndrome débutant comme un ictère cholestatique et progressant vers une nécrose hépatique fulminante (dans certains cas mortelle). Les patients, qui, au cours d'un traitement par les IEC, présentent un ictère ou des enzymes hépatiques significativement élevées doivent arrêter l'IEC et bénéficier d'un suivi médical approprié.

Sujet ayant une athérosclérose connue

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

Hypertension rénovasculaire

Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Le traitement doit alors être institué avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Désensibilisation

Rarement, les patients recevant des IEC pendant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital. Ces réactions ont été évitées lorsque les IEC ont été temporairement suspendus, mais elles sont réapparues avec la reprise accidentelle du médicament.

Hyperkaliémie

Les patients sous fosinopril seul peuvent présenter une augmentation du taux de potassium sérique.

En raison du risque de potentialisation ultérieure de l'augmentation de la kaliémie, il est conseillé que l'association avec des suppléments potassiques, des substituts de sel contenant du potassium, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du cotrimoxazole (également connu sous le nom triméthoprime/sulfaméthoxazole), de la ciclosporine, de l'héparine, et en particulier des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et des diurétiques épargneurs de potassium utilisés seuls ou en association (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamterène) (à l'exception de la spironolactone à des doses quotidiennes comprises entre 12,5 mg et 50 mg et de l'éplérénone utilisée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie) soit instaurée avec prudence et que les valeurs du potassium sérique soient étroitement surveillées. Lorsqu'il est administré de façon concomitante, le fosinopril peut réduire l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Risque d'hyperkaliémie potentiellement mortelle (arythmie avec issue fatale), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs).

Si l'utilisation concomitante de médicaments hyperkaliémiques avec un IEC ne peut être évitée, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie et de la fonction rénale doit être effectué.

Hyponatrémie et Syndrome de sécrétion inappropriée en hormone anti-diurétique (SIADH)

Un Syndrome de sécrétion inappropriée en hormone anti-diurétique (SIADH) et une hyponatrémie consécutive ont été observés chez quelques patients traités par d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques de sodium chez les personnes âgées et chez les autres patients à risque d'hyponatrémie.

Le mécanisme d'apparition de SIADH dans ces cas n'est pas totalement élucidé.

Autres populations à risque

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

Ne pas interrompre un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne: l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

Patients diabétiques

Chez les diabétiques, les IEC peuvent augmenter la sensibilité à l'insuline et peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients traités par les antidiabétiques oraux ou l'insuline. La glycémie doit être étroitement surveillée particulièrement pendant le premier mois de traitement par IEC (voir rubrique 4.5).

Anémie

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

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

Intervention chirurgicale/anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents entraînant une hypotension, le fosinopril peut inhiber la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

Il a été rapporté que les patients noirs recevant un IEC ont une incidence plus élevée d'angio-œdème par rapport aux autres patients. Il convient également de noter que dans les essais cliniques contrôlés, les IEC ont un effet sur la pression artérielle qui est moins important chez les patients noirs que chez les patients non-noirs en raison des taux de rénine bas dans la population noire hypertendue.

Excipients

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

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

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

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

Médicaments hyperkaliémiants

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

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Associations contre-indiquées

- Produits contenant de l'aliskiren (chez le patient diabétique ou insuffisant rénal [TFG < 60 mL/min/1,73 m²])

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

- Médicament augmentant le risque d'angio-?dème d'origine bradykinique

L'utilisation concomitante d'IEC avec le sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-?dème d'origine bradykinique (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la prise de la dernière dose du traitement par fosinopril. Le traitement par fosinopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan.

Associations déconseillées

- Aliskiren sauf chez le patient insuffisant rénal ou diabétique (voir associations contre-indiquées)

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

- Autres médicaments à risque d'angio-?dème d'origine bradykinique

Risque de majoration de la survenue de cet effet indésirable, pouvant être fatal.

Eviter l'utilisation en cas d'antécédent d'angio-?dème.

L'utilisation concomitante des IEC avec des inhibiteurs de l'enképhalinase (par exemple racécadotril), des inhibiteurs de la mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus), des gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), de l'altéplase ou de l'estramustine peut mener à un risque accru d'angio-?dème d'origine bradykinique. Ainsi, il n'est pas recommandé d'introduire ou d'associer un traitement par des inhibiteurs de l'enképhalinase (par exemple racécadotril), des inhibiteurs de la mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou des gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient déjà traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

- Médicaments hyperkaliémisants : suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, anti-inflammatoires non stéroïdiens, cotrimoxazole également connu sous le nom triméthoprime/sulfaméthoxazole, ciclosporine, héparine, et surtout antagonistes de l'angiotensine et diurétiques épargneurs de potassium utilisés seuls ou en association (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtèrene) (à l'exception de la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour et de l'éplérénone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'en cas d'hypokaliémie)

Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout chez des patients ayant une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémisants).

Si l'utilisation concomitante de médicaments hyperkaliémisants avec un IEC ne peut être évitée, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie et de la fonction rénale doit être effectué.

- Lithium

Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Acide acétylsalicylique

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour): une insuffisance rénale aiguë peut survenir chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétique, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, l'effet antihypertenseur peut être diminué.

Par conséquent, le produit doit être administré avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction possible de l'effet antihypertenseur.

Par conséquent, le produit doit être administré avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

- Antidiabétiques sulfamides hypoglycémiants et insuline

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou en sulfamides hypoglycémiants).

Renforcer l'autosurveillance glycémique.

- Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

- Diurétiques hypokaliémiants

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

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

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

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

diurétique hypokaliémiant associé.

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

- Eplérénone

Majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé.

Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association.

- Spironolactone

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses d'IEC < à 75 mg en équivalent captopril ou < à 10 mg en équivalent énalapril ou lisinopril. Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse: risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Associations à prendre en compte

- Alpha-bloquants à visée urologique

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

- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

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

- Antihypertenseurs alpha-bloquants

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

- Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

- Autres médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

L'association avec d'autres agents antihypertenseurs tels que les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques peut augmenter l'efficacité antihypertensive.

- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

- Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

- Sels d'or

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

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

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du fosinopril au cours de l'allaitement, FOSINOPRIL BIOGARAN 20 mg, comprimé est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

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

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

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par fosinopril, avec les fréquences suivantes : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, < 1/10), peu fréquent (? 1/1000, < 1/100), rare (? 1/10 000, < 1/1000), très rare (? 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques contrôlés sont : céphalées (3,2%), toux (2,2%), sensations vertigineuses (1,6%), fatigue (1,5%), diarrhée (1,5%), nausées et/ou vomissements (1,2%).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Pharyngite, rhinite

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Fréquence indéterminée	Bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Agranulocytose, neutropénie, thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Hyperkaliémie, hyponatrémie (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
Affections psychiatriques Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Etat confusionnel, dépression
	Fréquence indéterminée	Sensation vertigineuse, céphalée, paresthésie
	Fréquence indéterminée	Somnolence
	Fréquence indéterminée	Trouble de l'équilibre, syncope
	Fréquence indéterminée	Accident vasculaire cérébral
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquence indéterminée	Vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypotension
	Fréquence indéterminée	Vasodilatation
	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Dyspnée, toux
	Fréquence indéterminée	Gorge sèche
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme Dans certains cas, une obstruction des voies aériennes supérieures suite à un angio-?dème (qui peut être fatal)
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales, nausée
	Fréquence indéterminée	Flatulences, bouche sèche
	Fréquence indéterminée	Glossite, constipation, dysgueusie

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Fréquence indéterminée	Iléus, angio-?dème de l'intestin grêle	
Fréquence indéterminée	Pancréatite*	
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Hépatite, ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Angio-?dème, rash, prurit, hyperhidrose
	Fréquence indéterminée	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquence indéterminée	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Dysfonction érectile
	Fréquence indéterminée	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Fatigue, asthénie, douleur thoracique
	Fréquence indéterminée	Fièvre, ?dème périphérique
Investigations	Fréquence indéterminée	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urée sanguine**

* Les pancréatites ont été rapportées chez les patients traités par des IEC, dans certains cas elles se sont avérées fatales.

** Ces augmentations sont plus susceptibles à survenir chez les patients recevant un traitement concomitant avec un diurétique que ceux recevant du fosinopril en monothérapie. Ces augmentations sont réversibles en continuant le traitement.

Une vascularite et une gynécomastie ont été rapportées avec les autres IEC et il ne peut être exclu que ces effets indésirables soient spécifiques à la classe thérapeutique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

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

Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de solution isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique. Le fosinoprilate, forme active du fosinopril, est peu dialysable ([voir rubrique 5.2](#)).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) NON ASSOCIES, code ATC : C09AA09.

Mécanisme de l'action pharmacologique

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

Il en résulte :

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

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

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

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

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

L'activité antihypertensive est maximale entre 2 et 6 heures après une prise unique et se maintient environ 24 heures.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé et supérieur à 50 %. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 1 mois de traitement, et se maintient sans échappement.

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

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique entraîne une synergie de type additif. L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in

Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

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

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

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

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

Mode d'action hémodynamique dans l'insuffisance cardiaque

Le fosinopril réduit significativement et de façon prolongée la pré-charge et la post-charge, entraînant une réduction du travail du cœur. Cette action hémodynamique se traduit par une augmentation du débit cardiaque et de l'index cardiaque, sans modifier la fréquence cardiaque. La fonction ventriculaire gauche est améliorée.

La tolérance à l'effort des patients est améliorée (allongement significatif de la durée de l'épreuve d'effort), les signes fonctionnels de l'insuffisance cardiaque (dyspnée, dyspnée paroxystique nocturne, ?dèmes) sont diminués, et la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque est significativement réduite.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Par voie orale, le fosinopril est rapidement absorbé.

La quantité absorbée représente 35 % de la dose administrée.

Il est hydrolysé en fosinoprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La prise d'aliments retarde l'absorption mais ne modifie pas la biodisponibilité. Le pic de concentration plasmatique du fosinoprilate est atteint en 2 à 4 h. La liaison aux protéines plasmatiques est de 97 à 98 %.

La demi-vie d'élimination du fosinoprilate se situe autour de 12 heures.

Le fosinopril est éliminé pour moitié par le rein et pour moitié par le foie.

La cinétique du fosinopril chez l'insuffisant rénal et hépatique n'est pas modifiée et ne requiert pas d'ajustement posologique.

Le fosinopril est très faiblement dialysable (la clairance de dialyse est inférieure à 10 ml/min).

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, croscarmellose sodique, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, dibéhénate de glycérol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 50, 84 ou 90 comprimés sous plaquette (Aluminium/Aluminium).

28, 30, 50, 84 ou 90 comprimés en flacon (PP) avec bouchon (LDPE).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 395 746 0 8 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 395 747 7 6 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 395 781 0 1 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 395 782 7 9 : 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 395 783 3 0 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 395 785 6 9 : 28 comprimés en flacon (PP) avec bouchon (LDPE).

- 34009 395 786 2 0 : 30 comprimés en flacon (PP) avec bouchon (LDPE).
- 34009 395 787 9 8 : 50 comprimés en flacon (PP) avec bouchon (LDPE).
- 34009 395 788 5 9 : 84 comprimés en flacon (PP) avec bouchon (LDPE).
- 34009 395 789 1 0 : 90 comprimés en flacon (PP) avec bouchon (LDPE).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.