ANSM - Mis à jour le : 25/11/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BENAZEPRIL ARROW 5 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de bénazépril..... 5,00 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 76 mg de lactose monohydraté, de l'huile de ricin hydrogénée et est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé de forme ovale, jaune clair avec une barre de cassure sur les deux faces.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle.

- Ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chez les patients atteints d'une néphropathie glomérulaire avec hypertension et protéinurie et ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/mn. Le risque de survenue d'hyperkaliémie chez ces patients doit être pris en compte, une surveillance adaptée est indispensable.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d’administration

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

Le bénazépril est administré en une prise quotidienne.

Posologie

Hypertension artérielle essentielle

Adultes

- 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 unique.
Si nécessaire, un diurétique non hyperkaliémiant peut être associé, afin d'obtenir une baisse supplémentaire de la pression artérielle.

- 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 2,5 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 de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4, Précautions d'emploi), instaurer le traitement par une posologie plus faible (5 mg/jour), augmentée, si nécessaire, jusqu'à 10 mg/jour au bout d'un mois de traitement.

L'arrêt brutal de bénazépril n'a pas été associé à une augmentation rapide de la pression artérielle (voir également rubrique 5.1).

- Dans l'hypertension rénovasculaire, il est recommandé de débuter le traitement à la posologie de 2,5 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, Précautions d'emploi).

- En cas d'insuffisance rénale**,** la posologie de bénazépril est ajustée au degré de cette insuffisance :

  - si la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 30 ml/min, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

  - si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, une posologie quotidienne de 5 mg par jour est recommandée.

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.

Les diurétiques à associer dans ce cas sont les diurétiques dits de l'anse.

Le bénazéprilate est faiblement dialysable (voir rubrique 4.4 : hémodialyse).

Dans le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chez les patients atteints d'une néphropathie glomérulaire avec hypertension et protéinurie et ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/mn.

La dose recommandée est de 10 mg par jour. Une surveillance de la kaliémie est indispensable. D'autres thérapies anti hypertensives peuvent être associées au BENAZEPRIL ARROW si nécessaire.

Enfants de 7 à 16 ans atteints d'hypertension (poids corporel ? 25 kg)

La dose initiale habituellement recommandée de BENAZEPRIL ARROW est de 0,2 mg / kg (jusqu'à un maximum de 10 mg) une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle obtenue.

Les comprimés de BENAZEPRIL ARROW ne sont pas recommandés pour les enfants de moins de 7 ans et pour les enfants plus âgés qui ne peuvent pas avaler les comprimés ou pour lesquels la dose calculée (mg/kg) ne correspond pas aux dosages disponibles. Le traitement avec BENAZEPRIL ARROW n'est pas recommandé chez les enfants ayant une clairance de la créatinine 30 ml, car les données disponibles sont insuffisantes pour recommander une dose dans ce groupe de patients. Les effets à long terme de BENAZEPRIL ARROW sur la croissance et le développement n'ont pas été étudiés.

La sécurité et l'efficacité des comprimés pelliculés de BENAZEPRIL ARROW n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié ou non à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- Au 2ème et 3ème trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6),
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. BENAZEPRIL ARROW ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

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

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

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de :

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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.

Réactions anaphylactoïdes

Comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) altèrent le métabolisme des eicosanoïdes et des polypeptides, y compris celui de la bradykinine endogène, les patients traités par IEC (comme bénazépril) peuvent rencontrer des problèmes de réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité, certaines pouvant être graves.

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé

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

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

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

Hypersensibilité / Angio-œdème

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

Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes. Le patient doit être surveillé jusqu'à disparition de l'œdème.

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

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

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

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

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

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

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

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

Réactions anaphylactoïdes lors d'un traitement de désensibilisation

Deux patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes, potentiellement mortelles, lors d'un traitement de désensibilisation aux venins des insectes (hyménoptères).

Chez ces mêmes patients, de telles réactions ont pu être évitées grâce au retrait temporaire de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, mais elles sont réapparues lors d'une nouvelle exposition effectuée par inadvertance.

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés pendant l'exposition aux membranes

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

Des réactions anaphylactoïdes ont été également observées lors de l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL) par sulfate de dextran.

Hypotension symptomatique

Comme avec les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de rares cas d'hypotension symptomatique ont été signalés, en particulier chez des patients présentant une déplétion sodique ou plasmatique à la suite d'un traitement prolongé par des diurétiques, d'un régime alimentaire hyposodé, d'une dialyse, de diarrhée ou de vomissements.

La déplétion sodique et/ou plasmatique doit être corrigée avant de commencer le traitement par bénazépril. Si une hypotension se produit, le patient doit être mis en position allongée et une perfusion saline peut être administrée si nécessaire.

Le traitement par bénazépril peut se poursuivre lorsque la pression artérielle et la volémie ont été rétablies. Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sévère, la thérapie par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, peut provoquer une hypotension excessive accompagnée par une oligurie, et/ou azotémie progressive, et (rarement) une insuffisance rénale aiguë. Chez ces patients, le traitement doit débuter sous surveillance médicale étroite, en particulier pendant les 2 premières semaines de traitement et lors d'une augmentation de dose de bénazépril ou du diurétique.

Agranulocytose/Neutropénie

Des cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire ont été rapportés lors d'un traitement par captopril, un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces effets surviennent plus fréquemment chez des patients présentant une insuffisance rénale, en particulier s'ils présentent en plus une maladie collagèno-vasculaire telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie. Les essais cliniques n'ont pas permis d'établir l'incidence de l'agranulocytose associée au bénazépril. La surveillance du nombre de globules blancs chez des patients ayant

une maladie collagèno-vasculaire, en particulier associée à une insuffisance rénale, est à considérer.

Hépatite et insuffisance hépatique

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

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

Fonction hépatique altérée

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

Grossesse

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

Précautions d'emploi

Toux

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.

L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme.

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

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 œdémato-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).

Sténose aortique ou mitrale

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, une attention particulière est indiquée chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale.

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la posologie est réduite (voir rubrique 4.2).

Chez ces malades, 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).Des modifications de la fonction rénale peuvent survenir chez des patients sensibles. Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sévère et dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine, le traitement par IEC peut provoquer une oligurie, et/ou azotémie progressive, et (rarement) une insuffisance rénale aiguë. Dans une étude clinique de petite taille, le bénazépril a provoqué des hausses de l'azote uréique sanguin et de la créatinine chez des patients hypertendus ayant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale. Les hausses ont été réversibles à l'arrêt du traitement par bénazépril ou du traitement par diurétique ou des deux. Chez ces patients, la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines de traitement par IEC.

Chez certains patients hypertendus, sans signe apparent de maladie réno-vasculaire, des hausses (généralement mineures et transitoires) de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique ont été rapportées, en particulier quand bénazépril a été administré avec un diurétique. Ces effets surviennent plus fréquemment chez des patients ayant une insuffisance rénale préexistante. La réduction de la posologie de bénazépril et/ou l'arrêt du diurétique peuvent être nécessaires. L'évaluation d'un patient hypertendu doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

Sujet ayant une athérosclérose connue

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

Hypertension rénovasculaire

Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation.

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

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

Anémie

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

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

Autres populations à risque

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

Chez un patient hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne, ne pas interrompre un traitement par bêta-bloquant : l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

Intervention chirurgicale

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

Kaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprime ou du cotrimoxazole (association triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Liées aux excipients

Lactose

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

Huile de ricin

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

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) 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).

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

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

Associations contre-indiquées

+ Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

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

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

Chez le patient diabétique ou insuffisant rénal (DFG 60 mL/min/1,73 m²)

+ Aliskiren

Risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale, d’augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Associations déconseillées

+ Aliskiren

Risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale, d’augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

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

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par bénazépril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l’administration de bénazépril avec d’autres médicaments hyperkaliémiants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l’amiloride. Par conséquent, l’association du bénazépril avec les médicaments susmentionnés n’est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d’une surveillance fréquente de la kaliémie.

+ Estramustine

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

+ Lithium

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.

+ Indométacine

En cas d'administration simultanée d’un IEC et de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, une diminution de l’effet antihypertenseur peut survenir. L’utilisation concomitante d’un IEC et d’un AINS peut induire un risque accru d’altération supplémentaire de la fonction rénale, y compris de survenue éventuelle d’une insuffisance rénale aiguë, et un risque accru d’augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients ayant une altération préalable de la fonction rénale. L’association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent bénéficier d’une hydratation correcte et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après l’instauration du traitement concomitant, puis d’une manière périodique.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiants)

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 sulfamides hypoglycémiants).

Renforcer l'autosurveillance glycémique.

+ Diurétiques hypokaliémiants

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

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

- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement,

- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.

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

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

+ Ciclosporine

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

+ Héparine

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

+ Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique utilisé en tant qu'agent anti-inflammatoire

En cas d'administration simultanée d'un IEC et de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, une diminution de l'effet antihypertenseur peut survenir. L'utilisation concomitante d'un IEC et d'un AINS peut induire un risque accru d'altération supplémentaire de la fonction rénale, y compris de survenue éventuelle d'une insuffisance rénale aiguë, et un risque accru d'augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients ayant une altération préalable de la fonction rénale.

L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après l'instauration du traitement concomitant, puis d'une manière périodique.

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

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

+ Eplérénone

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

+ Spironolactone

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

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

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

Associations à prendre en compte

+ Amifostine, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, alphabloquants à visée urologiques, anti-hypertenseurs alpha-bloquants, médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

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

+ Autres hyperkalémiants

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

+ Gliptines

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

+ Or

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

Les paramètres pharmacocinétique du bénazépril ne sont pas modifiés par les principes actifs suivants : hydrochlorothiazide, furosémide, chlorthalidone, digoxine, propranolol, aténolol, nifédipine, amlodipine, naproxène, acide acétylsalicylique, ou cimétidine. De même l'administration de bénazépril ne modifie pas substantiellement les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments à l'exception de possible augmentations des taux plasmatiques de digoxine (les paramètres pharmacocinétique de la cimétidine n'ont pas été étudiés).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant

une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (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 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale 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).

Il a été signalé que l'utilisation des IEC pendant la grossesse peut entraîner un décès fœtal ou néonatal.

Allaitement

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

Dans le cas d'un enfant en bas âge plus âgé, l'utilisation de BENAZEPRIL ARROW pendant l'allaitement peut être considérée si ce traitement est nécessaire pour la mère, et que le suivi de la survenue du moindre effet indésirable chez l'enfant est effectué.

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

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

4.8. Effets indésirables

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : anémie hémolytique, thrombocytopénie

Fréquence inconnue : agranulocytose/neutropénie (voir la rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire

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

Fréquence inconnue : réactions anaphylactoïdes (voir la rubrique 4.4)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence inconnue : hyperkaliémie (voir rubrique 4.4)

Affections psychiatriques

Rare : insomnie, nervosité, paresthésies

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, étourdissements

Rare : somnolence

Très rare : dysgueusie

Affections de l’oreille et du labyrinthe

Très rare : acouphènes

Affections cardiaques

Fréquent : palpitations, symptômes orthostatiques

Rare : hypotension orthostatique, douleurs thoraciques, angine de poitrine, arythmie

Très rare : infarctus du myocarde

Affections vasculaires

Fréquent : rougeurs

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections gastro-intestinales

Fréquent : troubles gastro-intestinaux

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

Très rare : pancréatite

Fréquence inconnue : angio-œdème intestinal (voir rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires

Rare : hépatite essentiellement cholestatique, ictère cholestatique (voir rubrique 4.4)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash, prurit, réaction de photosensibilité

Rare : pemphigus

Très rare : syndrome de Stevens-Johnson

Fréquence inconnue : aggravation du psoriasis

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : arthralgie, arthrite, myalgie

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : pollakiurie

Rare : augmentation de l’urée sanguine, élévation de la créatinine sérique

Très rare : insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d’administration

Fréquent : fatigue

Données biologiques :

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

De faibles augmentations de l’urée sanguine et de la créatinine sérique réversibles à l’arrêt du traitement ont été observées chez des patients recevant du bénazépril ou à posologie supérieure (voir rubrique 4.4). Une légère diminution du potassium sérique a été observée dans quelques études cliniques et seulement 0,2 % des patients traités par bénazépril ont présenté une hypokaliémie (plus de 0,5 mmol/L en dessous de la valeur normale).

Une hyponatrémie, une augmentation de l’acide urique et une diminution de l’hémoglobine ont également été rapportées chez des patients traités par bénazépril.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Même s’il existe une expérience limitée concernant le surdosage de bénazépril, le principal signe auquel on doit s’attendre est une hypotension marquée, qui peut être associée à des troubles électrolytiques et à une insuffisance rénale.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés, code ATC : C09AA07.

Mécanisme d’action

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

Il en résulte :

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

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

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

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

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

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

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

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

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas de 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.

Une étude clinique a été menée chez des patients, hypertendus traités pour la plupart, atteints d’une néphropathie glomérulaire avec protéinurie et dont la clairance de la créatinine était comprise entre 30 et 60 ml/mn, 583 patients ont été randomisés pour être traités en double aveugle soit par bénazépril 10 mg/jour soit par placebo pendant 24 voire 36 mois.

Le critère principal de jugement de l'efficacité était la progression de l’insuffisance rénale : nombre de patients ayant soit un doublement de la créatininémie soit l’indication à traitement rénal de suppléance.

Pendant la durée de l’étude, 88 patients ont atteint ce critère : 57 sous placebo, 31 sous bénazépril, (p 0,01) : 14 % des patients ont eu, en cours d’étude, une kaliémie ? 6 mmol/l.

Dans une étude clinique portant sur 107 enfants, âgés de 7 à 16 ans, avec une pression systolique ou diastolique au-dessus du 95e percentile, les patients ont reçu 0,1 ou 0,2 mg/kg de chlorhydrate de bénazépril ensuite augmenté jusqu'à 0,3 ou 0,6 mg/kg.

Pendant l'augmentation de dose, les patients ont reçu une faible dose de chlorhydrate de bénazépril pendant 8 jours, une dose moyenne pendant 7 jours et une forte dose pendant 14 jours. La pression artérielle systolique en position couchée était significativement diminuée de 10,8 mm Hg par rapport à la valeur initiale pour tous les sujets. La pression artérielle diastolique en position couchée a également été diminuée de manière significative de 9,3 mm Hg pour tous les sujets.

Après quatre semaines de traitement, 85 patients dont la pression artérielle a été réduite grâce au traitement ont été ensuite randomisés pour recevoir soit un placebo soit bénazépril et ont été suivis pendant deux semaines supplémentaires. A la fin des deux semaines, la pression artérielle (systolique et diastolique) chez les enfants traités par placebo a augmenté de 4 à 6 mm Hg par rapport aux enfants recevant bénazépril. L'augmentation moyenne de pression artérielle systolique en position couchée était significativement plus élevée dans le groupe placebo (7,9 mm Hg) que dans le groupe recevant la dose moyenne (1,0 mm Hg), mais pas dans les groupes recevant la dose faible (3,9 mm Hg) ou la dose forte (2,2 mm Hg). Ainsi, aucune relation dose-réponse n'a été observée pour les trois doses.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par voie orale, le bénazépril est rapidement absorbé.

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

Le bénazéprilate est éliminé essentiellement par voie rénale.

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

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

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

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

Le bénazépril passe dans le lait maternel.

Allaitement

Après administration d'une dose quotidienne de 20 mg de bénazépril administré par voie orale pendant 3 jours, chez 9 femmes (délais depuis l’accouchement non précisé), les concentrations maximales de bénazépril dans le lait étaient de 0,9 µg/L 1 heure après la prise et de 2 µg/L pour le métabolite actif le bénazéprilate 1,5 heure après la prise. On estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,14 % de la dose quotidienne de bénazépril de la mère après ajustement au poids.

Enfants

Chez des enfants (n = 45) hypertendus, âgés de 7 à 16 ans, recevant quotidiennement des doses multiples de chlorhydrate de bénazépril (0,1 à 0,5 mg/kg), la clairance du bénazéprilate chez les enfants de 7 à 12 ans était de 0,35 l/h kg, soit plus du double de celle rapportée chez des adultes en bonne santé, recevant une dose unique de 10 mg (0,13 l/h/kg). Chez les adolescents (âgés de 13 à 16 ans), elle était de 0,17 l/h/kg, 27 % plus élevé que celle des adultes en bonne santé. La demi-vie d'élimination terminale du bénazéprilate était environ 5 heures chez les patients pédiatriques, un tiers de celle observée chez les adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, huile de ricin hydrogénée.
Pelliculage : OPADRY 03F22200 jaune : HPMC 2910/Hypromellose 6cP, dioxyde de titane (E171), macrogol PEG 8000, oxyde de fer jaune (E172), talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 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

10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 84, 90, 98 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 84, 90, 98 ou 100 comprimés en flacon (PP) muni d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.
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

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 34009 217 653 6 6 : 10 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 217 654 2 7 : 14 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 217 655 9 5 : 20 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 217 656 5 6 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 217 657 1 7 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 217 658 8 5 : 42 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 217 659 4 6 : 50 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 217 660 2 8 : 84 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 217 661 9 6 : 90 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 581 432 2 9 : 98 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 580 961 1 2 : 100 comprimés sous plaquette thermoformée (alu/alu).
- 34009 217 662 5 7 : 10 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.
- 34009 217 663 1 8 : 14 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.
- 34009 217 664 8 6 : 20 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.
- 34009 217 665 4 7 : 28 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.
- 34009 217 666 0 8 : 30 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.
- 34009 217 667 7 6 : 42 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.
- 34009 217 668 3 7 : 50 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.
- 34009 217 670 8 7 : 84 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.

- 34009 217 671 4 8 : 90 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.

- 34009 581 433 9 7 : 98 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.

- 34009 580 962 8 0 : 100 comprimés en flacon (polypropylène) munis d'un bouchon (PEBD) avec dessicant.

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