ANSM - Mis à jour le : 11/08/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FOSINOPRIL TEVA 20 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fosinopril sodique..... 20 mg

Pour un comprimé

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé de 20 mg contient 136,2 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé en forme de gélule blanc à blanc cassé, portant en relief l'inscription suivante : « 93 » sur une face et « 7223 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension.

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le fosinopril sodique doit être administré par voie orale en une dose quotidienne. Comme tous les médicaments pris une fois par jour, il doit être pris chaque jour environ à la même heure. L'absorption du fosinopril sodique n'est pas affectée par les aliments.

La dose initiale habituelle de 10 mg n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (classe NYHA IV) ni chez les patients de plus de 75 ans traités pour une insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

La dose d'entretien doit être déterminée de manière individuelle en fonction du profil du patient et de la réponse de pression sanguine (voir rubrique 4.4).

Les comprimés ne doivent pas être coupés. Il existe un dosage plus faible.

Hypertension

Le fosinopril sodique peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres classes de médicaments anti-hypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Patients hypertendus non traités par diurétiques :

Dose de départ

La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour. Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé (en particulier, hypertension artérielle réno-vasculaire, déplétion sodique/déplétion volémique, décompensation cardiaque ou hypertension sévère) peuvent subir une chute excessive de la pression sanguine après administration de la dose initiale. Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale.

Posologie d'entretien

La dose quotidienne habituelle est de 10 mg, jusqu'à un maximum de 40 mg, administrés en prise unique. En général, si l'effet thérapeutique recherché n'est pas atteint en 3 à 4 semaines à un niveau de dose donné, la dose peut encore être accrue.

Patients hypertendus traités à l'aide d'un traitement diurétique concomitant :

Une hypotension symptomatique peut survenir au début du traitement par le fosinopril sodique. Ce phénomène est plus susceptible de toucher des patients traités conjointement par des diurétiques, en particulier les insuffisants cardiaques, les patients âgés (plus de 75 ans) et les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. Il convient donc d'être prudent car ces patients peuvent être atteints de déplétion volémique et/ou de déplétion sodique. Si possible, le traitement par diurétique doit être interrompu 2 à 3 jours avant de commencer un traitement par le fosinopril sodique. Pour les patients hypertendus dont le traitement diurétique ne peut être interrompu, le traitement par le fosinopril sodique doit être commencé avec une dose de 10 mg. Il conviendra de surveiller la fonction rénale et le potassium sérique. La dose suivante de fosinopril sodique devra être ajustée en fonction de la pression sanguine obtenue.

Si nécessaire, le traitement diurétique peut être repris (voir rubriques 4.4 et 4.5). Lorsque le traitement est commencé chez un patient prenant déjà des diurétiques, il est recommandé de débuter le traitement par fosinopril sodique sous surveillance médicale pendant plusieurs heures, jusqu'à ce que la pression sanguine soit stabilisée.

Populations spéciales

Insuffisance cardiaque

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique, le fosinopril sodique doit être utilisé comme traitement adjuvant aux diurétiques et, si nécessaire, aux digitaliques. La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour, et le traitement doit être commencé sous surveillance médicale étroite. La dose initiale de 10 mg n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV de la NYHA) et chez les patients de plus de 75 ans (voir rubrique 4.4).

Si la dose initiale est bien tolérée, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 40 mg une fois par jour, en fonction de la réponse clinique. L'apparition d'une hypotension après la dose initiale ne doit pas exclure une augmentation prudente de la dose de fosinopril sodique, après une prise en charge efficace de l'hypotension.

Pour les patients présentant un risque élevé d'hypotension symptomatique, par exemple les patients atteints de déplétion sodique avec ou sans hyponatrémie, les patients hypovolémiques ou les patients suivant un traitement diurétique vigoureux, il convient de corriger si possible ces

conditions avant traitement par le fosinopril sodique. Il conviendra de surveiller la fonction rénale et le potassium sérique (voir rubrique 4.4).

Patients ayant une insuffisance rénale

Une dose initiale de 10 mg par jour est recommandée mais il conviendra d'être prudent, en particulier en cas de débit de filtration glomérulaire inférieur à 10 ml/min.

Patients ayant une insuffisance hépatique

Une dose initiale de 10 mg par jour est recommandée, mais il conviendra d'être prudent. Bien que la vitesse d'hydrolyse puisse être ralentie, l'ampleur de l'hydrolyse n'est pas réduite de manière appréciable chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique. Dans ce groupe de patients, il y a des signes de diminution de la clairance hépatique du fosinoprilate avec augmentation compensatoire de l'excrétion rénale.

Population pédiatrique

L'utilisation dans cette tranche d'âge n'est pas recommandée.

L'expérience recueillie au cours des études cliniques portant sur l'utilisation du fosinopril chez les enfants hypertendus âgés d'au moins 6 ans est limitée (voir rubriques 5.1, 5.2 et 4.8). La posologie optimale n'a pas été déterminée chez les enfants, quel que soit leur âge. Un dosage approprié n'est pas disponible pour les enfants pesant moins de 50 kg.

Sujets âgés

Aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale et hépatique est normale car aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques ni de l'effet anti-hypertenseur du fosinoprilate n'a été observée, comparativement aux sujets plus jeunes.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent d'œdème de Quincke associé à un traitement par IEC.
- Œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique.
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association de FOSINOPRIL TEVA 20 mg, comprimé 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).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par ce médicament ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La dose initiale de 10 mg n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 75 ans traités pour une insuffisance cardiaque ni chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV de la NYHA).

Il existe un risque accru d'hypotension majeure, d'hyperkaliémie et/ou d'augmentation rapide des concentrations de potassium lorsque l'on débute le traitement par le fosinopril à la dose de 10 mg chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV de la NYHA) et/ou chez les patients âgés et les patients atteints de dysfonctionnement rénal traités pour une insuffisance cardiaque ou chez les patients hypertendus traités conjointement avec des diurétiques.

Hypotension symptomatique

L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus ne présentant pas d'HTA compliquée. Chez les patients hypertendus prenant du fosinopril sodique, la survenue d'une hypotension est plus probable si le patient a subi une déplétion volémique, par exemple par un traitement diurétique, une restriction en sel dans l'alimentation, une dialyse, des diarrhées ou des vomissements, ou s'il présente une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez les insuffisants cardiaques, avec ou sans insuffisance rénale associée, une hypotension symptomatique a été observée. Ce phénomène est particulièrement susceptible de toucher les patients présentant un degré plus sévère d'insuffisance cardiaque, qui se traduit par l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, par une hyponatrémie ou par une atteinte de la fonction rénale, ainsi que les patients âgés. Chez les patients présentant un risque accru d'hypotension symptomatique, le début du traitement et l'ajustement de la dose doivent être étroitement surveillés. La sécurité d'emploi d'une dose initiale de 10 mg n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV de la NYHA). Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints de pathologie cardiaque ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, chez lesquels une chute excessive de la pression sanguine pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas d'hypotension, le patient doit se mettre en position allongée et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Une réponse hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, les doses suivantes pouvant habituellement être administrées sans difficulté une fois que la pression sanguine aura été augmentée suite à une expansion volémique.

Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la pression sanguine est normale ou basse, un abaissement supplémentaire de la pression sanguine systémique peut avoir lieu avec le fosinopril sodique. Cet effet est attendu et ne justifie habituellement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la dose ou l'arrêt du fosinopril sodique pourront être nécessaires.

Sténose valvulaire aortique et mitrale/cardiomyopathie obstructive

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le fosinopril sodique doit être administré avec précaution aux patients présentant une sténose valvulaire mitrale et une obstruction du débit du ventricule gauche, telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie obstructive.

Atteinte de la fonction rénale

Dans les cas d'atteinte de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale de fosinopril sodique. La surveillance en routine du potassium et de la créatinine font partie de la pratique médicale normale pour ces patients.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une hypotension faisant suite à l'initiation d'un traitement par IEC peut entraîner une atteinte supplémentaire de la fonction rénale. Une insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible, a été rapportée dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein fonctionnellement unique et traités par IEC, des augmentations de l'urée sanguine et de la

créatinine sérique, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées. Ce phénomène est particulièrement susceptible de toucher les patients atteints d'insuffisance rénale. En cas de présence simultanée d'une hypertension artérielle réno-vasculaire, il existe un risque accru d'hypotension aiguë et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement doit être instauré sous supervision médicale étroite avec des doses faibles et une augmentation prudente de la dose. Puisqu'un traitement par des diurétiques peut constituer un facteur contributeur à ce qui précède, les diurétiques doivent être interrompus et la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines de traitement par le fosinopril sodique.

Certains patients hypertendus sans atteinte vasculaire rénale préexistante apparente ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, habituellement mineures et transitoires, en particulier lors de l'administration concomitante de fosinopril sodique et d'un diurétique. Ceci risque particulièrement de toucher des patients présentant une atteinte rénale préexistante. Une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou de l'IEC peuvent être nécessaires.

Protéinurie

Chez les patients présentant une atteinte rénale préexistante, une protéinurie peut survenir dans de rares cas. En cas de protéinurie cliniquement significative (plus d'1 g/jour), le fosinopril ne doit être utilisé qu'après une évaluation très critique du rapport bénéfice/risque et sous surveillance régulière des paramètres cliniques et biologiques.

Hypersensibilité/angio-œdème

Un angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté dans de rares cas chez certains patients traités par IEC, y compris par le fosinopril sodique. Ce phénomène peut apparaître à tout moment pendant le traitement. Dans ces cas, le fosinopril sodique doit être rapidement arrêté, et un traitement ainsi qu'une surveillance appropriée doivent être établis pour assurer une disparition complète des symptômes avant de laisser partir les patients. Même dans les cas où l'œdème ne touche que la langue et où il n'y a pas de détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée car le traitement par anti-histaminiques et corticoïdes peut ne pas être suffisant.

Très rarement, des décès ont été rapportés, dus à un angio-œdème associé à un œdème laryngé ou à un œdème de la langue. Les patients présentant une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx sont susceptibles de subir une obstruction des voies respiratoires, en particulier les patients ayant subi une intervention chirurgicale des voies respiratoires. Dans ces cas, un traitement d'urgence doit être rapidement administré. Celui-ci peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de voies aériennes libres. Le patient doit rester sous surveillance médicale étroite jusqu'à résolution complète et maintenue des symptômes.

Les IEC entraînent un taux plus élevé d'œdème de Quincke chez les patients de race noire que chez les patients appartenant à d'autres races.

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de ce médicament. Le traitement par ce médicament 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.

Les patients présentant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à un traitement par IEC peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke lorsqu'ils prennent un IEC (voir rubrique 4.3).

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients sous dialyse avec membrane à haute perméabilité (par exemple AN 69) et traités concomitamment avec un IEC. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un type différent de membrane pour la dialyse ou une autre classe de médicament anti-hypertenseur.

Réactions anaphylactoïdes au cours de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Rarement, des patients recevant des IEC lors d'aphérèse des LDL avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant provisoirement l'utilisation de l'inhibiteur de l'IEC avant chaque aphérèse.

Désensibilisation

Certains patients recevant des IEC au cours d'un traitement de désensibilisation (par exemple avec du venin d'hyménoptère) ont subi des réactions anaphylactoïdes. Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque l'utilisation des IEC a été provisoirement interrompue, mais sont réapparues avec la reprise accidentelle du médicament.

Insuffisance hépatique

Des concentrations plasmatiques élevées de fosinopril peuvent être observées chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique.

Très rarement, les IEC ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou par une hépatite et évoluant vers une nécrose fulminante et (parfois) le décès. Le mécanisme en cause n'est pas compris. Les patients prenant du fosinopril sodique qui développent un ictère ou des élévations marquées des enzymes hépatiques doivent arrêter de prendre le fosinopril sodique et bénéficier d'un suivi médical approprié.

Neutropénie/agranulocytose

Une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées chez les patients prenant des IEC. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui ne présentent pas d'autres facteurs de complication, la neutropénie est rare. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles après arrêt de l'IEC. Le fosinopril sodique doit être utilisé avec une prudence extrême chez les patients présentant une collagénose vasculaire, suivant un traitement immunosuppresseur, un traitement par l'allopurinol ou la procaïnamide ou une association de ces facteurs de complication, en particulier en cas d'atteinte préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections graves, qui dans certains cas n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si on utilise le fosinopril sodique chez ces patients, une surveillance périodique du nombre de globules blancs est conseillée et il convient de demander aux patients de signaler tout signe d'infection.

Race

Comme les autres IEC, le fosinopril sodique peut être moins efficace pour abaisser la pression sanguine chez les patients de race noire que chez les patients appartenant à une autre race, peut-être à cause d'une prévalence plus élevée de concentrations en rénine basse dans la population hypertendue de race noire.

Toux

Une toux a été rapportée en relation avec l'utilisation d'IEC. Cette toux a comme caractéristique d'être non productive, persistante et de disparaître à l'arrêt du traitement. Une toux induite par un IEC doit être envisagée au cours du diagnostic différentiel de la toux.

Intervention chirurgicale/anesthésie

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie par des agents entraînant une hypotension, le fosinopril sodique peut inhiber la formation d'angiotensine II secondaire à une libération compensatrice de rénine. Si une hypotension survient et est considérée comme due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par remplissage vasculaire.

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, les patients diabétiques et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, ou les patients prenant d'autres substances actives associées à des augmentations de la kaliémie (par exemple héparine 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. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est considérée comme appropriée, il est recommandé de surveiller la kaliémie régulièrement (voir rubrique 4.5).

Si une utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est considérée nécessaire, un contrôle régulier du potassium sérique est recommandé (voir rubrique 4.5).

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des agents anti-diabétiques oraux ou par l'insuline, un contrôle étroit de la glycémie doit être effectué pendant le premier mois de traitement par un IEC (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association du lithium et du fosinopril sodique n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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 anti-hypertenseur 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).

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.

Excipients :

Sodium

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

Lactose

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

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

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).

Diurétiques

Lorsqu'un diurétique est ajouté au traitement d'un patient prenant du fosinopril sodique, l'effet anti-hypertenseur est habituellement additif.

Les patients prenant déjà des diurétiques, et en particulier ceux ayant récemment débuté un traitement diurétique, peuvent occasionnellement subir une réduction excessive de la pression sanguine lors de l'ajout du fosinopril sodique. La possibilité de survenue d'une hypotension symptomatique avec le fosinopril sodique peut être minimisée par arrêt du diurétique avant le début du traitement par le fosinopril sodique (voir rubrique 4.4).

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 fosinopril. 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 fosinopril 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 fosinopril 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.

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.

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité du lithium ont été observées lors de l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L’utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître le risque de toxicité du lithium et renforcer la toxicité du lithium déjà accrue par les IEC. L’utilisation du fosinopril sodique avec le lithium n’est pas recommandée mais, si cette association s’avère nécessaire, une surveillance étroite des concentrations sériques de lithium doit être mise en œuvre (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l’acide acétylsalicylique ? 3 g/jour

L’administration chronique d’AINS peut réduire l’effet anti-hypertenseur d’un IEC. Les AINS et les IEC exercent un effet additif sur l’augmentation du potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont habituellement réversibles. Rarement, des cas d’insuffisance rénale aiguë peuvent survenir, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est compromise, comme les patients âgés ou déshydratés.

Autres agents anti-hypertenseurs

L’association avec d’autres agents anti-hypertenseurs comme les bêta-bloquants, la méthyldopa, les antagonistes calciques et les diurétiques, peut accroître l’efficacité anti-hypertensive. Une utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d’autres nitrates, ou d’autres vasodilatateurs, peut encore réduire la pression sanguine.

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).

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

L’utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IEC peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression sanguine (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets anti-hypertenseurs des IEC.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et de médicaments antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant, avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est survenu plus fréquemment au cours des premières semaines de co-administration et chez les patients atteints d’insuffisance rénale.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêta-bloquants, nitrates

Le fosinopril sodique peut être utilisé en même temps que l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), des thrombolytiques, des bêta-bloquants et/ou des nitrates.

Immunosuppresseurs, cytostatiques, corticostéroïdes systémiques ou procaïnamide, allopurinol

L'association du fosinopril sodique avec des immunosuppresseurs et/ou des médicaments provoquant une leucopénie doit être évitée.

Alcool

L'alcool renforce l'effet hypotenseur du fosinopril sodique.

Anti-acides

Les anti-acides (par exemple hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméticone) peuvent gêner l'absorption du fosinopril sodique et donc l'administration de ces deux types de médicament doit être distante d'au moins deux heures.

Interactions avec des tests biologiques

Le fosinopril sodique peut entraîner une détection fausse de concentrations sériques basses de digoxine lors de dosages utilisant le procédé d'absorption du charbon (Kit RIA Digi-Tab® pour la digoxine). Il est recommandé d'interrompre le traitement par le fosinopril sodique quelques jours avant de réaliser des tests parathyroïdiens.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le premier 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 d'arriver à une conclusion. 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 anti-hypertenseur 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 fœto-toxicité (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 aux 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 voute 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 de FOSINOPRIL TEVA au cours de l'allaitement, FOSINOPRIL TEVA 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

Bien que l’on ne s’attende pas à un effet direct du fosinopril sodique sur la conduite de véhicules et l’utilisation de machines, certains effets secondaires tels que l’hypotension, des étourdissements et des vertiges peuvent gêner la conduite ou l’utilisation de machines.

Ceci a lieu principalement au début du traitement, lors d’une augmentation de la dose, lors du changement de traitement et en cas d’ingestion concomitante d’alcool, selon la susceptibilité de chaque patient.

4.8. Effets indésirables

Chez les patients traités par le fosinopril sodique, les effets indésirables ont été généralement légers et transitoires.

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (? 1/100, 1/10)

Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)

Rare (? 1/10 000, 1/1 000)

Très rare (1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : diminution transitoire de l’hémoglobine, diminution de l'hématocrite.

Rare : anémie transitoire, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie, neutropénie, thrombocytopénie.

Très rare : agranulocytose.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : diminution de l’appétit, goutte, hyperkaliémie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : dépression, confusion.

Affections du système nerveux

Fréquent : étourdissements, céphalées.

Peu fréquent : infarctus cérébral, paresthésies, somnolences, AVC, syncope, troubles du goût, tremblements, troubles du sommeil.

Rare : dysphasie, troubles de la mémoire, désorientation.

Affections oculaires

Peu fréquent : troubles visuels.

Affections de l’oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : maux d’oreille, acouphènes, vertiges.

Affections cardiaques

Fréquent : tachycardie.

Peu fréquent : angine de poitrine, infarctus du myocarde ou AVC, palpitations, arrêt cardiaque, troubles du rythme, troubles de la conduction.

Affections vasculaires

Fréquent : hypotension, hypotension orthostatique.

Peu fréquent : hypertension, choc, *accident ischémique transitoire*.

Rare : bouffée vasomotrice, hémorragie, maladie vasculaire périphérique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux.

Peu fréquent : dyspnée, rhinite, sinusite, trachéo-bronchite.

Rare : bronchospasme, épistaxis, laryngite/voix rauque, pneumonie, congestion pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée.

Peu fréquent : constipation, sécheresse buccale, flatulence.

Rare : lésions buccales, pancréatite, œdème de la langue, distension abdominale, dysphagie.

Très rare : angio-œdème intestinal, (sub) iléus.

Affections hépatobiliaires

Rare : hépatite.

Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption cutanée, angio-œdème, dermatite.

Peu fréquent : hyperhydrose, prurit, urticaire.

Rare : ecchymoses.

Une association de symptômes a été rapportée qui peut inclure un ou plusieurs des signes suivants : fièvre, vascularite, myalgie, arthralgie/arthrite, anticorps antinucléaires positifs, élévation de la vitesse de sédimentation des globules rouges, éosinophilie et leucocytose, rash, photosensibilité ou autres manifestations dermatologiques.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : myalgie.

Rare : arthrite.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : insuffisance rénale, protéinurie.

Rare : troubles de la prostate.

Très rare : insuffisance rénale aiguë.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : dysfonction sexuelle.

Troubles généraux et anomalies du site d'administration

Fréquent : douleur thoracique (non cardiaque), faiblesse.

Peu fréquent : fièvre, œdème périphérique, mort subite, douleur thoracique.

Rare : faiblesse touchant une extrémité.

Investigations

Fréquent : augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la bilirubine, augmentation du LDH, augmentation des transaminases.

Peu fréquent : prise de poids, augmentation de l'urée sanguine, augmentations de la créatinine sérique, hyperkaliémie.

Rare : légère augmentation de l'hémoglobine, hyponatrémie.

Au cours des études cliniques réalisées avec le fosinopril, l'incidence d'effets secondaires n'était pas différente pour les sujets âgés (plus de 65 ans) et les sujets plus jeunes.

Population pédiatrique

Les données de sécurité d'emploi dans la population pédiatrique traitée par le fosinopril restent limitées, seule une exposition à court terme ayant été évaluée. Dans une étude clinique randomisée portant sur 253 enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans, les événements indésirables suivants sont survenus au cours de la phase en double aveugle de 4 semaines : céphalées (13,9 %), hypotension (4,8 %), toux (3,6 %) et hyperkaliémie (3,6 %), augmentation des concentrations sériques de créatinine (9,2 %), augmentation des concentrations sériques de créatine kinase (2,9 %). L'augmentation de la créatine kinase observée dans cette étude est différente de celle constatée chez l'adulte (parfois transitoire et sans symptômes cliniques). Les effets à long terme du fosinopril sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés.

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

Les symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent inclure : hypotension, choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Le traitement recommandé en cas de surdosage est une perfusion intraveineuse de solution saline isotonique.

Après ingestion d'une dose excessive, les patients doivent être maintenus sous surveillance étroite, de préférence en unité de soins intensifs. Il conviendra de vérifier fréquemment les électrolytes et la créatinine sériques. Les mesures thérapeutiques à prendre dépendront de la nature et de la gravité des symptômes. Des mesures visant à empêcher l'absorption, du type

lavage gastrique, administration de produits adsorbants et de sulfate de sodium dans les 30 minutes suivant l'ingestion et des mesures visant à accélérer l'élimination doivent être prises si l'ingestion est récente. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position de choc et une supplémentation en sel ainsi qu'un remplissage vasculaire doivent être mis en œuvre rapidement. Un traitement par l'angiotensine II doit être envisagé. Une bradycardie ou des réactions vagales importantes doivent être traitées par administration d'atropine. L'utilisation d'un pacemaker peut être envisagée.

Le fosinoprilate ne peut pas être éliminé du corps par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : IEC non associés, Code ATC : C09AA09

Mécanisme d'action

Le fosinopril sodique est la pro-drogue ester de l'IEC à action prolongée, le fosinoprilate. Après administration orale, le fosinopril est rapidement et complètement métabolisé en fosinoprilate actif. Le fosinopril sodique contient un groupe phosphonique capable de liaison spécifique au site actif de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peptidyl-dipeptidase, empêchant la conversion du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II. La diminution des concentrations d'angiotensine II qui en découle entraîne une réduction de la vasoconstriction et une diminution de la sécrétion d'aldostérone qui peuvent provoquer une légère augmentation du potassium sérique et une perte de sodium et de fluide. Il n'y a habituellement pas de modification du débit sanguin rénal ni du débit de filtration glomérulaire.

L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) empêche aussi la dégradation de la bradykinine, vasodépresseur puissant, qui contribue à l'effet anti-hypertenseur ; le fosinopril sodique a une action thérapeutique chez les patients hypertendus présentant des taux faibles de rénine.

Chez les insuffisants cardiaques, on pense que les effets bénéfiques du fosinopril sodique sont principalement dus à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone ; l'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de la pré-charge et de la post-charge.

Effets pharmacodynamiques

L'administration de fosinopril sodique aux patients hypertendus entraîne une diminution de la pression artérielle en position couchée et debout sans augmentation significative de la fréquence cardiaque.

En cas d'hypertension, le fosinopril sodique réduit la pression artérielle dans l'heure suivant l'administration, l'effet maximal étant observé 3 à 6 heures après la prise. À la dose quotidienne habituelle, l'effet anti-hypertenseur dure 24 heures. Chez certains patients prenant des doses plus faibles, l'effet peut être réduit à la fin de l'intervalle d'administration. Les effets orthostatiques et la tachycardie sont rares mais peuvent toucher les patients ayant une déplétion sodique ou une hypovolémie (voir rubrique 4.4). Chez certains patients, l'obtention d'une pression artérielle optimale peut nécessiter 3 à 4 semaines de traitement. Le fosinopril sodique et les diurétiques thiazidiques ont des effets additifs.

Dans l'insuffisance cardiaque, le fosinopril sodique améliore les symptômes et la tolérance à l'effort et réduit la sévérité de l'insuffisance cardiaque et la fréquence des hospitalisations pour décompensation cardiaque.

Dans une étude portant sur 8 patients cirrhotiques, le fosinopril, à la posologie de 20 mg/jour pendant un mois, n'a pas modifié la fonction hépatique (ALAT, gamma-GT, test de clairance du galactose et test de clairance de l'antipyrine) ni la fonction rénale.

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

La réduction de la pression artérielle avec des doses cibles faible (0,1 mg/kg), moyenne (0,3 mg/kg) et élevée (0,6 mg/kg) de fosinopril administrées en une prise par jour a été évaluée au cours d'une étude randomisée et en double aveugle menée chez 252 enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans présentant une hypertension ou une pression artérielle à la limite supérieure de la normale. À la fin des 4 semaines de traitement, la réduction moyenne par rapport aux valeurs initiales de la pression systolique minimale a été similaire chez les enfants traités par la dose faible, moyenne et élevée de fosinopril. Aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence entre les trois posologies. Une posologie optimale n'a pas été déterminée chez les enfants, quel que soit leur âge. Un dosage approprié n'est pas disponible pour les enfants pesant moins de 50 kg.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'absorption du fosinopril est de 30 à 40 %. L'absorption du fosinopril n'est pas affectée par la présence d'aliments dans les voies digestives, mais la vitesse d'absorption peut être réduite. Une hydrolyse rapide et complète en fosinoprilate actif a lieu dans la muqueuse digestive et dans le foie.

Le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} ne dépend pas de la dose ; il est d'environ 3 heures et correspond à l'inhibition maximale de la réponse à l'angiotensine I, 3 à 6 heures après administration. Après prise unique ou prise répétée, les paramètres pharmacocinétiques (C_{max} - ASC) sont directement proportionnels à la dose de fosinopril qui a été prise.

Distribution

Le fosinoprilate est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 95 %), a un volume de distribution relativement limité et une liaison négligeable aux composants cellulaires du sang.

Biotransformation

Une heure après administration orale de fosinopril sodique, moins d'1 % du fosinopril dans le plasma reste inchangé, 75 % sont présents sous forme de fosinoprilate actif, 15 à 20 % sous forme de glucuronide de fosinoprilate (inactif) et le reste (environ 5 %) sous forme du métabolite 4-hydroxy du fosinoprilate (actif).

Elimination

Après administration intraveineuse, l'élimination du fosinopril est à la fois hépatique et rénale. Chez les patients hypertendus ayant une fonction rénale et une fonction hépatique normales ayant reçu des doses répétées de fosinopril, la demi-vie d'élimination du fosinoprilate ($T_{1/2}$) a été en moyenne de 11,5 heures. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la $T_{1/2}$ a été de 14 heures. L'élimination du fosinopril est hépatique et rénale.

Populations spéciales

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 80 ml/min/1,73 m²), la clairance corporelle totale du fosinoprilate est égale à environ la moitié de celle observée chez les patients dont la fonction rénale est normale, tandis qu'aucune modification significative de l'absorption, de la biodisponibilité ni de la liaison aux protéines plasmatiques n'a été observée. La clairance du fosinoprilate ne varie pas en fonction du degré d'insuffisance rénale ; la réduction de l'élimination rénale est compensée par l'augmentation de l'élimination hépatobiliaire. Une légère augmentation des valeurs d'ASC (moins du double des valeurs normales) a été observée chez les patients ayant plusieurs degrés d'insuffisance rénale, incluant l'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine 10 ml/min/1,73 m²).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (alcoolisme ou cirrhose biliaire), l'hydrolyse du fosinopril sodique n'est pas significativement réduite, bien que la vitesse d'hydrolyse puisse être réduite ; la clairance totale du fosinoprilate est égale à pratiquement la moitié de celle observée chez les patients dont la fonction hépatique est normale.

Population pédiatrique

Des données pharmacologiques limitées chez l'enfant et l'adolescent ont été fournies par une étude pharmacocinétique de doses uniques menée chez 19 patients hypertendus âgés de 6 à 16 ans ayant reçu 0,3 mg/kg d'une solution de fosinopril.

Il reste à démontrer que les valeurs de l'ASC et de la C_{max} de fosinoprilate (forme active du fosinopril) chez l'enfant âgé de 6 à 16 ans sont comparables à celles constatées chez l'adulte recevant 20 mg de fosinopril en solution.

La demi-vie terminale d'élimination du fosinoprilate a été de 11 à 13 heures, et similaire pour toutes les phases étudiées.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent pas de risque spécifique pour l'Homme d'après les études classiques de pharmacologie clinique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène. Des études de toxicité sur la reproduction semblent indiquer que le fosinopril n'a pas d'effets négatifs sur la fertilité et les performances de reproduction chez le rat, et qu'il n'est pas tératogène. Il a été montré que les IEC, lorsqu'ils sont administrés au cours du deuxième ou du troisième trimestre, provoquent des effets indésirables sur le développement fœtal, entraînant une mort du fœtus et des effets congénitaux, touchant en particulier le crâne. Une fœto-toxicité, un retard de croissance intra-utérine et une persistance du canal artériel ont aussi été rapportés. On estime que ces anomalies du développement sont en partie dues à une action directe des IEC sur le système rénine-angiotensine fœtal et en partie dues à une ischémie résultant de l'hypotension maternelle et à des diminutions du flux sanguin fœto-placentaire et de l'apport d'oxygène/nutriments au fœtus. Au cours d'une étude pendant laquelle des rats femelles ont reçu du fosinopril avant l'accouplement et jusqu'à la grossesse, une incidence accrue de mortalité des nouveau-nés a été observée pendant l'allaitement. Il a été montré que la substance traverse le placenta et est sécrétée dans le lait.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, povidone K30, crospovidone, cellulose microcristalline (E460), laurilsulfate de sodium, 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.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant des plaquettes transparentes (PVC/PVDC/Aluminium).
Boîtes de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90 ou 100 comprimés ou 400 (20x20) comprimés.
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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 371 834 7 5 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 371 835 3 6 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 371 837 6 5 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 389 528 5 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium
- 34009 567 943 3 1 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 567 945 6 0 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 567 946 2 1 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 567 947 9 9 : 400 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

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

Médicament soumis à prescription médicale.
Liste I.