ANSM - Mis à jour le : 01/08/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

QUINAPRIL BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Quinapril base..... 20 mg
Sous forme de Chlorhydrate de quinapril

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle ;
- insuffisance cardiaque congestive.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le quinapril, comprimé peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise d'aliments ne modifiant pas sa biodisponibilité. Le quinapril peut être administré en une ou deux prises quotidiennes.

Hypertension artérielle essentielle

En l'absence de déplétion hydrosodée préalable ou d'insuffisance rénale (soit en pratique courante) : la posologie efficace est de 20 mg par jour en une prise unique. En fonction de la réponse au traitement, la posologie doit être adaptée, en respectant des paliers de 3 à 4 semaines, jusqu'au maximum de 40 mg/24 h, de préférence en deux prises quotidiennes.

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

Dans l'hypertension artérielle préalablement traitée par diurétiques :

- soit arrêter le diurétique : 3 jours auparavant pour le réintroduire par la suite si nécessaire ;
- soit administrer des doses initiales de 5 mg de quinapril 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 65 ans (voir rubrique 4.4) : instaurer le traitement par une posologie plus faible (5 mg/jour en une prise).

Dans l'hypertension rénovasculaire : il est recommandé de débuter le traitement à la posologie de 5 mg/jour en une prise, pour l'ajuster par la suite à la réponse tensionnelle du patient. La créatininémie et la kaliémie seront contrôlées afin de détecter l'apparition d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle (voir rubrique 4.4).

En cas d'insuffisance rénale : la posologie de quinapril est ajustée au degré de cette insuffisance :

- si la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 60 mL/min, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie ;

- si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, il est recommandé d'initier la posologie à 5 mg en une seule prise, avant de l'augmenter, si nécessaire, 3 à 4 semaines plus tard en fonction de la réponse tensionnelle obtenue ;

- si la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min : en l'absence de données suffisantes, une réduction supplémentaire de la posologie peut être envisagée, soit en diminuant les doses quotidiennes, soit en espaçant les prises ;

- en l’absence de données existantes chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10 mL/min) le traitement n’est donc pas recommandé chez ces patients.

Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les 2 mois en période de stabilité thérapeutique.

Les diurétiques à associer dans ce cas sont les diurétiques dits de l'anse (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Chez l'hypertendu hémodialysé : le quinapril est faiblement dialysable (voir rubrique 4.4/Hémodialyse).

Insuffisance cardiaque congestive

La dose initiale doit être faible, en particulier en cas de pression artérielle normale ou basse au départ, insuffisance rénale, hyponatrémie, iatrogénique (diurétique) ou non.

Il est recommandé d'initier le traitement par une prise unique de 5 mg sous surveillance tensionnelle, et de l'accroître progressivement jusqu'à la dose efficace usuelle, qui peut atteindre 40 mg par jour en deux prises.

Le quinapril peut être utilisé en association avec un traitement diurétique, auquel s'ajoute le cas échéant, un traitement digitalique : dans ce cas, la posologie efficace est de 10 à 20 mg par jour en deux prises (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

La dose retenue, par unité de prise, ne devrait pas abaisser la pression artérielle systolique en orthostatisme au?dessous de 90 mmHg.

Une hypotension symptomatique peut apparaître chez les insuffisants cardiaques traités par diurétiques. La dose initiale doit être dans ce cas réduite de moitié. Les dosages de la créatinine et de la kaliémie doivent être faits à chaque augmentation de posologie, puis tous les 3 à 6 mois en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque afin de contrôler la tolérance au traitement (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- au cours des 2ème et 3ème trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- en cas d'antécédent d'angio?œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ;
- en association avec sacubitril/valsartan à cause d'une augmentation du risque d'angio-œdème ;
- en association avec racécadotril, en cas d'antécédents d'angio-œdème sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.5) ;
- chez les patients souffrant d'angio-œdème neurotique idiopathique ou héréditaire ;
- chez les patients atteints d'obstruction dynamique à l'éjection du ventricule gauche ;
- l'association de QUINAPRIL BIOGARAN avec 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).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Le quinapril doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de sténose aortique.

L'association de ce médicament avec les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, l'estramustine, le lithium et l'aliskiren (sauf chez le patient diabétique ou insuffisant rénal) est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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.

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés à doses élevées chez des patients ayant une hypertension non compliquée, mais plus fréquemment chez des patients insuffisants rénaux en particulier s'ils ont également une pathologie associée à l'utilisation concomitante d'immunosuppresseur ou d'autres agents qui peuvent être associés à une neutropénie/agranulocytose. Les médecins devront préciser aux patients l'importance de

rapporter immédiatement tout signe d'infection (mal de gorge, fièvre) qui pourrait être un signe de neutropénie (voir rubrique 4.5).

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

Angio?œdème (œdème de Quincke) : un angio?œdème a été signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Si un stridor laryngé ou un angio-œdème du visage, de la langue, ou de la glotte surviennent, le traitement doit être arrêté immédiatement, le patient doit être traité de façon appropriée et surveillé jusqu'à la 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.

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'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.

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 (voir rubrique 4.3).

Les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteur de la mTOR (par exemple temsirolimus) ou par inhibiteur de la DPP-IV (par exemple vildagliptine) ou inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement par inhibiteur de la mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre est initié chez un patient déjà traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

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

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

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

Réactions d'hypersensibilité : des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou de bronchites asthmatiques, par exemple, purpura,

photosensibilité, urticaire, angéite nécrosante, détresse respiratoire incluant pneumonite et œdème pulmonaire, réactions anaphylactiques.

Précautions d'emploi

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

Enfant : l'efficacité et la tolérance du quinapril chez l'enfant n'ont pas été établies.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.) : une stimulation importante du système rénine?angiotensine? aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé) chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose 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 de traitement doit alors être progressive (voir rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale, une surveillance de la fonction rénale au cours du traitement doit être effectuée si cela est nécessaire, bien que dans la majorité des cas, la fonction rénale ne se modifie pas ou peut s’améliorer.

La demi-vie du quinaprilate est prolongée lorsque la clairance de la créatinine diminue. Chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min, le traitement est initié par une posologie initiale faible, puis celle?ci est éventuellement ajustée en fonction de la réponse thérapeutique (voir rubrique 4.2). La fonction rénale doit être étroitement surveillée bien que les études initiales n’indiquent pas que le quinapril détériore la fonction rénale.

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).

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

Dans les études cliniques chez des patients hypertendus présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, des augmentations de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients après un traitement par IEC. Ces augmentations se sont presque toujours avérées réversibles avec l'arrêt de l'administration de l'IEC et/ou du diurétique. Chez ces patients, la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines du traitement.

Certains patients hypertendus ou insuffisants cardiaques sans maladie rénale préexistante apparente ont présenté des augmentations (> 1,25 fois la limite normale supérieure) de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique, augmentations habituellement mineures et passagères, surtout en cas de prise de quinapril en même temps qu'un diurétique. Des augmentations d’azote uréique et de la créatinine sérique de 2 % et 2 % respectivement ont été observées chez des patients hypertendus sous quinapril en monothérapie et de 4 % et 3 % respectivement chez des patients hypertendus sous quinapril/HCTZ.

Ces augmentations sont plus susceptibles d’apparaitre chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. Une diminution de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou du quinapril peuvent s'avérer nécessaires.

Il n’y a pas suffisamment de données existantes chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10 mL/min). Le traitement n’est donc pas recommandé chez ces patients.

Affections hépatiques : chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, l'association de QUINAPRIL BIOGARAN avec un diurétique et notamment un diurétique thiazidique doit être réalisée avec précaution en raison de la possible survenue d'altérations de l'équilibre hydroélectrique pouvant aboutir à un coma hépatique. Si des signes de coma hépatique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être immédiat.

Le quinapril est rapidement désestérifié en quinaprilate (diacide de quinapril, le principal métabolite) qui, dans les études chez l’humain et l’animal est un puissant inhibiteur de l’enzyme de conversion de l’angiotensine. La métabolisation du quinapril en quinaprilate est normalement dépendante de l’estérase hépatique.

Chez les patients atteints d'une cirrhose alcoolique, les concentrations en quinaprilate, métabolite actif du quinapril, sont réduites.

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

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

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

patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Désensibilisation : les patients recevant des IEC pendant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital. Chez les mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque les IEC ont été temporairement suspendus, mais elles sont réapparues lors de nouvelles expositions par inadvertance.

Diurétiques hyperkaliémiants : les patients sous quinapril seul peuvent présenter une augmentation du taux de potassium sérique. Lorsqu'il est administré de façon concomitante, le quinapril peut réduire l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques. En raison du risque de potentialisation ultérieure de l'augmentation de la kaliémie, il est conseillé à ce que l'association avec des diurétiques épargneurs de potassium soit instaurée avec prudence et à ce que les valeurs du potassium sérique soient étroitement surveillées (voir Hypotension ci-dessus et la rubrique 4.5).

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

Autres populations à risque

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

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

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

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

Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable.

Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui?ci peut être poursuivi chez ce type de patients, en pratiquant un contrôle hématologique régulier.

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

Différences ethniques : il a été rapporté que les patients noirs recevant un IEC ont une incidence plus élevée d'angio-œdème par rapport aux autres patients. Il convient également de noter que dans les essais cliniques contrôlés, les IEC ont un effet sur la pression artérielle qui est moins important chez les patients noirs.

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).

HYPERKALIEMIANTS

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

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

Associations contre-indiquées

+ Aliskiren (chez le patient diabétique ou insuffisant rénal [TFG 60 mL/min/1,73 m^2])

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

+ Racécadotril (en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC)

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

+ Sacubitril

Augmentation du risque d'angio-œdème.

Associations déconseillées

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

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

+ Autres médicaments à risque d'angio-œdème

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

Eviter la co-prescription, voire l'utilisation en cas d'antécédent d'angio-œdème.

Les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteur de la mTOR (par exemple temsirolimus) ou par inhibiteur de la DPP-IV (par exemple vildagliptine) ou inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement par inhibiteur de la mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre est initié chez un patient déjà traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

Sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).

Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.

+ 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'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

+ Potassium

Pour une quantité de potassium > à 1 mmol/prise, hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Ne pas associer d'hyperkaliémiants à un inhibiteur de l'enzyme de conversion sauf s'il existe une hypokaliémie.

+ Racécadotril (en l'absence d'antécédents d'angio-œdème sous IEC)

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiants et insuline)

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants.

La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou en sulfamides hypoglycémiants).

Renforcer l'autosurveillance glycémique.

+ Acide acétylsalicilique

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour)

ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétique, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

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

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

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

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

+ 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'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;

- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur d'EC et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, 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'IEC.

+ 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 : r isque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non?respect des conditions de prescription de cette association.

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

Associations à prendre en compte

+ Alpha-bloquants à visée urologique

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

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

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

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

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

+ Autres hyperkaliémiants

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ 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.

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ 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).

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 mères traitées par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations ne semblent pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration de QUINAPRIL BIOGARAN est déconseillée chez les enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets secondaires au niveau cardiovasculaire et rénal et de l'expérience clinique insuffisante.

Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration de QUINAPRIL BIOGARAN peut être envisagée chez la femme qui allaite, si ce traitement est nécessaire pour la mère, et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets secondaires.

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

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

4.8. Effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1000), très rare (? 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques contrôlés sont : céphalées (7,2 %), sensations vertigineuses (5,5 %), toux (3,9 %), fatigue (3,5 %), rhinites (3,2 %), nausées et/ou vomissements (2,8 %), et myalgies (2,2 %).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Agranulocytose, anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperkaliémie, hyponatrémie (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Peu fréquent	Etat confusionnel, dépression, nervosité
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée, paresthésie
	Peu fréquent	Accident ischémique transitoire, somnolence
	Rare	Trouble de l'équilibre, syncope
	Fréquence indéterminée	Accident vasculaire cérébral
Affections oculaires	Peu fréquent	Amblyopie
	Très rare	Vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	Infarctus du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
	Peu fréquent	Vasodilatation
	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée, toux
	Peu fréquent	Gorge sèche
	Rare	Pneumonie à éosinophiles
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme. Dans certains cas, une obstruction des voies aériennes supérieures suite à un angio-œdème (qui peut être fatal)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales, nausée
	Peu fréquent	Flatulences, bouche sèche

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Rare	Glossite, constipation, dysgueusie	
Très rare	Iléus, angio-œdème de l'intestin grêle	
Fréquence indéterminée	Pancréatite*	
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Hépatite, ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Angio-œdème, rash, prurit, hyperhidrose
	Rare	Erythème polymorphe, pemphigus, urticaire
	Très rare	Dermatite psoriasiforme
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliative, alopécie, réaction de photosensibilité.
		Affections cutanées pouvant être associées à de la fièvre, des douleurs musculaires et articulaires (myalgies, arthralgies, arthrite), psoriasis, psoriasis aggravé, inflammation vasculaire (vascularite), inflammation des tissus séreux et certaines modifications des valeurs biologiques (éosinophilie, leucocytose et / ou augmentation des anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Mal de dos, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Insuffisance rénale, protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, asthénie, douleur thoracique
	Peu fréquent	Œdème généralisé, fièvre, œdème périphérique
Investigations	Fréquent	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urée sanguine**

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, et du nombre de leucocytes, augmentation des enzymes hépatiques, de la bilirubine sanguine. Chez les patients avec une déficience congénitale en G-6-PDH, des cas individuels d'anémie hémolytique ont été rapportés.	
Infections et infestations	Fréquent	Pharyngite, rhinite
	Peu fréquent	Bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, sinusite

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

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

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

Le Syndrome de sécrétion inappropriée en hormone anti-diurétique (SIADH) et l'hyponatrémie consécutive ont été observés chez certains patients traités par d'autres inhibiteurs de l'ECA (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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

La dose létale (DL_{50}) de quinapril par voie orale chez la souris et le rat varie de 1440 à 4280 mg/kg.

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement du surdosage avec le quinapril. Les symptômes cliniques les plus probables sont ceux d'une hypotension sévère qui peut généralement être traitée par expansion volémique intraveineuse.

Le traitement est symptomatique et de soutien.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du quinapril et du quinaprilate.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE, code ATC : C09AA06 (système cardiovasculaire).

Mécanisme d'action

Le quinapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien, cette inhibition porte sur l'enzyme de conversion plasmatique et sur les enzymes de conversion tissulaires aortique et cardiaque.

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 quinapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

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

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

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

L'activité antihypertensive 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 se situe aux environs de 80 %.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle se maintient sans échappement. L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique (ou apparenté) 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.

Mode d'action hémodynamique dans l'insuffisance cardiaque

Le quinapril réduit le travail du cœur :

- par un effet vasodilatateur veineux vraisemblablement dû à une modification du métabolisme des prostaglandines : diminution de la pré?charge ;
- par diminution des résistances périphériques totales : diminution de la post?charge.

Les études réalisées chez l'insuffisant cardiaque ont mis en évidence :

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droite ;
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales ;
- une diminution de la pression artérielle moyenne ;
- une augmentation du débit cardiaque et de certains débits sanguins régionaux, en particulier musculaires ;
- une amélioration de l'index cardiaque.

Les épreuves d'effort sont également améliorées.

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 un 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par voie orale, le quinapril est rapidement absorbé.

La quantité biodisponible représente 60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Il est hydrolysé en quinaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le pic de concentrations plasmatiques du quinaprilate est atteint en 2 heures.

Distribution

Le quinaprilate est lié à 97 % aux protéines plasmatiques.

Après administration répétée de quinapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de quinaprilate est atteint en 2 jours en moyenne. La demi?vie effective d'accumulation du quinaprilate est de 2 heures. La ½ vie d'élimination du quinaprilate est biphasique de deux heures et de 26 heures pour la phase terminale.

Elimination

Le quinapril et son métabolite actif sont éliminés aux 2/3 par le rein. Ils sont faiblement dialysables.

Chez l'insuffisant rénal ayant une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min., les concentrations plasmatiques de quinaprilate et la demi?vie augmentent, quinapril et quinaprilate sont très peu dialysables (5,4 % de la dose administrée retrouvée dans le dialysat d'hémodialyse, moins de 5 % dans le dialysat de dialyse péritonéale).

L'élimination est également ralentie chez le sujet âgé, ce qui correspond à la baisse physiologique de la fonction rénale chez ce type de patients.

Chez le cirrhotique, le défaut d'hydrolyse du quinapril conduit à des concentrations moindres de quinaprilate.

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

Allaitement

Après administration d’une dose orale unique de 20 mg de quinapril chez six femmes qui allaitent, le L/P (ratio lait/plasma) du quinapril s’élevait à 0,12. Le quinapril n’a pas été décelé dans le lait 4 heures après la dose. Les taux de quinalaprilate dans le lait étaient indécelables (5 ?g/L) à n’importe quel moment. Il a été estimé qu’un nouveau?né nourri au lait maternel reçoit environ 1,6 % de la dose maternelle de quinapril adaptée à son poids.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carbonate de magnésium lourd, L?hydroxypropylcellulose, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : talc, dioxyde de titane (E171), copolymère basique de méthacrylate de butyle, oxyde de fer jaune (E172), macrogol 6000.

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 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 84 ou 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium?Polyamide?PVC).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 378 003 3 4 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium?Polyamide?PVC).
- 34009 379 182 9 9 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium?Polyamide?PVC).
- 34009 378 773 3 6 : 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium?Polyamide?PVC).
- 34009 378 775 6 5 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium?Polyamide?PVC).

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.