

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Captopril EG 25 mg comprimés
Captopril EG 50 mg comprimés
Captopril EG 100 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Captopril EG 25 mg contient 25 mg de captopril.
Chaque comprimé de Captopril EG 50 mg contient 50 mg de captopril.
Chaque comprimé de Captopril EG 100 mg contient 100 mg de captopril.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé de Captopril EG 25 mg contient 25 mg de lactose.
Chaque comprimé de Captopril EG 50 mg contient 50 mg de lactose.
Chaque comprimé de Captopril EG 100 mg contient 100 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Captopril EG 25 mg: comprimés blancs, biconvexes, de forme carrée, prévus d'une barre de cassure en forme de croix.

Captopril EG 50 mg: comprimés blancs, biconvexes, ovales, prévus d'une barre de cassure sur une face.

Captopril EG 100 mg: comprimés blancs, biconvexes, ovales, prévus d'une barre de cassure sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension:

Le captopril est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle et de certains cas d'hypertension rénovasculaire, s'il est utilisé avec les précautions appropriées (voir section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Décompensation cardiaque:

Le captopril est indiqué dans les cas de décompensation cardiaque.
Dans ces cas, il est recommandé d'associer le captopril à un diurétique.

Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde:

Le captopril est indiqué dans les 24 heures du début des symptômes évoquant un infarctus du myocarde, simultanément ou non à l'administration d'un traitement trombolytique et indépendamment de l'état de compensation cardiaque du patient au moment du début de l'administration. Le traitement par le captopril doit

ensuite être poursuivi pendant une durée indéterminée chez les patients dont la fonction systolique ventriculaire gauche est perturbée (fraction d'éjection inférieure à 40 %) ou chez les patients présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

Chez le patient qui ne présente après 6 semaines aucune complication ni de signe de dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique ou asymptomatique, l'administration de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (l'inhibiteur de l'ECA) peut être arrêtée. Au moment de l'hospitalisation, le profil lipidique ainsi que le taux sérique en électrolytes (y compris le magnésium) doivent être mesurés chez tous les patients.

Néphropathie diabétique:

Le captopril est indiqué dans les cas de néphropathie diabétique. Chez ces patients le captopril prévient la progression de la maladie rénale et réduit les séquelles cliniques associées (dialyse, transplantation rénale et mort).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension:

Adultes: Commencer par administrer une dose de 25 mg et contrôler pendant une heure l'effet de cette dose sur la pression sanguine.

Si, à cette dose, aucune chute excessive de la pression sanguine n'est observée, poursuivre le traitement avec 50 mg par jour en une ou deux prises pendant 2 à 3 semaines. Si, après ce laps de temps, un effet satisfaisant n'est pas encore obtenu, la posologie pourra être portée à 100 mg par jour en une ou deux prises, à condition que la fonction rénale ne soit pas perturbée. Si, après une nouvelle période de 2 à 3 semaines, une réponse satisfaisante n'est pas encore obtenue, il y a lieu d'associer un diurétique (sans effet d'épargne potassique) au traitement.

Chez les patients ayant un système RAA fortement activé (hypovolémie, hypertension rénovasculaire, décompensation cardiaque), il est préférable de commencer par une dose unique de 6,25 ou de 12,5 mg. L'instauration de ce traitement se fera de préférence en milieu hospitalier. Ces doses seront ensuite administrées à raison de 2 doses par jour. La posologie peut être augmentée graduellement à 50 mg par jour en 1 ou 2 prises et, si nécessaire, à 100 mg par jour en 1 ou 2 prises.

Chez les patients traités par plusieurs anti-hypertenseurs, on peut, lors du passage au captopril, maintenir le traitement diurétique à une posologie identique ou inférieure. Cependant, il serait préférable d'arrêter le traitement au diurétique 2 ou 3 jours avant de commencer l'administration du captopril. Si cela n'est pas possible, il est recommandé de commencer par une première dose de 6,25 ou de 12,5 mg.

Lorsque le captopril est utilisé en monothérapie, un régime pauvre en sel peut être utile.

Si l'hypertension n'est pas contrôlée par un diurétique ou un bêta-bloquant et si l'on estime utile de maintenir cet anti-hypertenseur dans le traitement, on peut y ajouter le captopril. Inversement, on peut ajouter un diurétique ou un bêta-bloquant à un traitement par captopril (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

La dose usuelle efficace ne dépasse pas 100 mg par jour.

Population pédiatrique

La dose initiale chez l'enfant est de 0,3 mg/kg. Cette dose sera administrée sous contrôle médical strict. Les enfants susceptibles pouvoir développer une hypotension, par exemple ceux sous diurétique, recevront une dose égale à 0,15 mg/kg. Généralement cette dose est administrée 3 fois par jour. Si l'on n'obtient pas une réduction satisfaisante de la pression sanguine, chaque dose unique peut être augmentée à une semaine d'intervalle à 0,6 mg, 1,2 mg et 2,0 mg/kg.

Pour les enfants en hypertension accélérée, la dose peut être augmentée toutes les 24 heures ou plus souvent encore si nécessaire. Une dose journalière de 6,0 mg/kg ne sera cependant pas dépassée. Chez les enfants en insuffisance rénale, la posologie sera adaptée.

Décompensation cardiaque:

Dans cette indication, le traitement au captopril doit être instauré sous contrôle médical. De plus, il est recommandé d'associer le captopril à un diurétique. En cas de décompensation cardiaque grave, il y a lieu d'instaurer le traitement au captopril en milieu hospitalier.

La dose initiale proposée, soit 6,25 ou 12,5 mg deux ou trois fois par jour, est une dose faible qui est recommandée dans le but de diminuer la durée d'une éventuelle réaction hypotensive. Dès que la dose de 25 mg de captopril deux ou trois fois par jour est atteinte, toute augmentation ultérieure de la posologie sera retardée, autant que possible d'au moins deux semaines, afin de pouvoir juger si un résultat satisfaisant a été obtenu. Chez les personnes âgées, la fonction rénale est le facteur déterminant pour la fixation de la posologie (voir ci-dessous "Adaptation de la posologie chez les patients en insuffisance rénale").

La dose maximale est de 150 mg de captopril par jour.

Prévention secondaire après infarctus du myocarde:

Chez les patients présentant une fraction d'éjection inférieure à 40%:

- *Dose unique de départ:* 6,25 mg.
Si cette dose est bien tolérée, elle sera progressivement augmentée, en fonction de la réponse clinique, pour aboutir à 50 mg 2 fois par jour. La posologie maximale conseillée est de 50 mg trois fois par jour.
Si une hypotension asymptomatique se présente, la dose peut être diminuée.
- *Dose d'entretien:* 25 à 50 mg 3 fois par jour en fonction de la réponse clinique.

Néphropathie diabétique:

En cas de néphropathie diabétique, la dose journalière recommandée est de 50 à 75 mg en plusieurs prises. Si une réduction plus importante de la pression sanguine est souhaitée, le captopril peut être associé à d'autres agents hypotenseurs: diurétiques, bêta-bloquants, vasodilatateurs centraux (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Adaptation de la posologie chez les patients en insuffisance rénale:

Etant donné que le captopril est essentiellement excrété par les reins, sa vitesse d'élimination est ralentie chez les patients en insuffisance rénale. Le risque de réactions secondaires augmente à doses élevées. Les études cliniques concernant l'élimination rénale du captopril chez les insuffisants rénaux ont montré que les adaptations posologiques suivantes peuvent être appliquées:

Clearance créatinique (ml/min)	Dose journalière maximale (mg)
≥ 50	100
20-49	50

Il est déconseillé d'administrer ce médicament à des patients en insuffisance rénale grave (clearance inférieure à 20 ml/min) et aux patients traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale, sauf s'il est utilisé en clinique par un spécialiste ayant acquis une large expérience dans le traitement par captopril et après qu'il en ait évalué les

bénéfices et les risques.

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Antécédents d'angio-oedème lors d'un traitement antérieur par inhibiteur ECA.
- Angio-oedème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4 et 4.6).
- L'association de Captopril EG 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 cilazapril 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 particulières d'emploi

Hypotension:

On a rarement constaté une hypotension chez les patients avec hypertension non compliquée. L'hypotension symptomatique est probablement plus fréquente chez les patients hypertendus avec déplétion volumique et/ou sodée due à un traitement diurétique agressif, régime hyposodé, diarrhée, vomissements ou hémodialyse. La déplétion volumique et/ou sodée doit être corrigée avant l'administration d'un IEC et il faut envisager de réduire la dose initiale.

Comme c'est le cas pour tous les antihypertenseurs, une baisse tensionnelle excessive chez les patients atteints d'affections cardiovasculaires ou cérébrovasculaires ischémiques peut aggraver le risque d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Si une hypotension survient, le patient doit être mis en position couchée. Une réplétion volumique avec une solution saline ordinaire en intraveineuse peut être nécessaire.

Hypertension rénovasculaire:

Le traitement par IEC comporte un risque majoré d'hypotension et d'insuffisance rénale chez les patients avec sténose bilatérale de l'artère rénale ou sténose unilatérale d'un seul rein fonctionnel. La fonction rénale peut être abolie, en cas de modifications même légères des taux sériques de créatinine. Chez ces patients, le traitement doit débuter – sous étroite surveillance médicale – par des doses faibles, avec augmentation prudente et contrôle de la fonction rénale.

Diminution de la fonction rénale:

La fréquence des effets indésirables provoqués par un traitement au captopril dépend de la dose et, étant donné que le captopril est principalement excrété par voie rénale, également de la fonction rénale. Il est dès lors recommandé d'adapter et de réduire la dose sur base de la fonction rénale (voir section 4.2 Posologie et mode d'administration).

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.

Hypersensibilité/angioedème:

Des angio-oedèmes du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été signalés rarement chez des patients traités par inhibiteurs de l'ECA, comme le captopril. Ceci peut survenir à tout moment de la thérapie. Dans de tels cas, il faut immédiatement arrêter le traitement par captoril et il convient de recourir à un traitement et à un contrôle adaptés afin d'être certain que les symptômes ont totalement disparu avant de laisser partir le patient. Dans les cas où l'œdème se limite au visage et aux lèvres, l'affection disparaît généralement sans traitement; les antihistaminiques peuvent s'avérer utiles pour soulager les symptômes. En cas d'atteinte laryngée, l'angio-œdème peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies respiratoires, administrer immédiatement une thérapie adéquate, p. ex. administration sous-cutanée d'une solution d'adrénaline 1:1000 (0,3 à 0,5 ml) et/ou des mesures pour assurer une voie respiratoire libre doivent être prises immédiatement. Les inhibiteurs de l'ECA occasionnent davantage d'angio-œdèmes chez les patients de race noire que chez les autres patients.

Les patients dont l'anamnèse fait état d'un angio-œdème non associé à un traitement à base d'inhibiteurs de l'ECA peuvent présenter un risque plus élevé d'angio-œdème lorsqu'on leur administre un inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.3).

Un angio-œdème intestinal a été rapporté chez des patients traités par IECA. Ces patients présentaient une douleur abdominale (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas, il n'y avait aucun antécédent d'angio-œdème du visage et les taux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué au moyen d'examens incluant un CT scan ou une échographie abdominal(e), ou durant l'intervention chirurgicale, et les symptômes disparaissaient après l'arrêt du traitement par IECA. Envisager l'angio-œdème intestinal dans le diagnostic différentiel chez les patients traités par IECA présentant une douleur abdominale.

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

Toux:

Une toux a été rapportée lors d'un traitement par IEC. Il s'agit typiquement d'une toux sèche et rebelle qui disparaît à l'arrêt du traitement.

Insuffisance hépatique:

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique et évoluant vers la nécrose hépatique fulminante et (parfois) vers l'issue fatale. Le mécanisme de ce syndrome est inconnu. Les patients traités par IEC qui montrent un ictère ou une élévation importante des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement IEC et faire l'objet d'un suivi médical adéquat.

Kaliémie:

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est

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

Sténose de la valve mitrale et aortique /cardiomyopathie hypertrophique obstructive / choc cardiogénique:

Les IEC doivent être utilisés avec prudence chez les patients avec valvulopathie ventriculaire gauche et obstruction de la chambre d'éjection, et il faut les éviter en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamiquement significative.

Neutropénie/agranulocytose:

Des cas de neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportés chez des patients traités par IEC, dont le captopril. La neutropénie est rare chez les patients avec fonction rénale normale et sans autres facteurs aggravants. Le captopril doit être utilisé avec très grande prudence chez les patients avec collagénopathie vasculaire, sous traitement immunosuppresseur, traitement par allopurinol ou procaïnamide ou combinaison de ces facteurs aggravants, surtout en cas de diminution préexistante de la fonction rénale.

Certains de ces patients ont développé des infections sévères qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive.

Lorsque l'on utilise le captopril chez ces patients, il est recommandé d'effectuer – avant l'instauration du traitement – une numération des globules blancs et une numération différentielle toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois de traitement par le captopril et périodiquement ensuite. Au cours du traitement, il faut demander au patient de signaler tout signe d'infection (ex. mal de gorge, fièvre) lorsqu'une numération différentielle des globules blancs doit être réalisée. Il faut arrêter le captopril et tout autre traitement pharmacologique en cours (voir rubrique 4.5) en cas de neutropénie confirmée ou suspectée (moins de 1.000 neutrophiles/mm³). Chez la plupart des patients, le nombre de neutrophiles se normalise rapidement après l'arrêt du traitement par le captopril.

Protéinurie:

Une protéinurie est possible, surtout chez les patients avec diminution préexistante de la fonction rénale ou traités par des doses relativement élevées d'IEC. Une protéinurie totale supérieure à 1 g/jour a été observée chez environ 0,7% des patients traités par le captopril. La plupart des patients montraient des signes de pathologie rénale préexistante ou avaient reçu des doses relativement élevées de captopril (plus de 150 mg/jour) ou les deux. Le syndrome néphrotique s'est développé chez environ 1/5 des patients avec protéinurie. Dans la plupart des cas, celle-ci a diminué ou disparu dans les 6 mois, indépendamment de la poursuite du traitement par le captopril. Les paramètres de fonction rénale – tels que l'urée et la créatinine sériques – étaient rarement modifiés chez les patients avec protéinurie. Chez les patients avec pathologie rénale préexistante, la protéinurie doit être déterminée (bandelette dans la première urine du matin) avant le traitement et périodiquement par la suite.

Réactions anaphylactoïdes sous traitement de désensibilisation:

Des réactions anaphylactoïdes persistantes et potentiellement fatales ont été rarement rapportées chez des patients sous traitement de désensibilisation à la toxine d'Hymenoptera alors qu'ils étaient traités par un autre IEC. Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement l'IEC, mais elles sont réapparues lors d'une nouvelle exposition involontaire. La prudence est par conséquent de mise chez les patients sous IEC qui sont soumis à une telle cure de désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes sous dialyse avec membranes à haut débit / aphérèse des lipoprotéines:

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients sous hémodialyse avec membranes à haut débit ou soumis à une aphérèse LDL (aphérèse des lipoprotéines de basse densité) avec absorption par sulfate de dextran. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un médicament d'une autre classe.

Chirurgie/anesthésie:

Une hypotension est possible chez les patients qui doivent subir une chirurgie lourde ou lors d'un traitement par des anesthésiques réputés pour abaisser la pression sanguine. En cas d'hypotension, celle-ci peut être corrigée par expansion volumique.

Diabète:

La glycémie doit être attentivement surveillée chez les diabétiques précédemment traités par antidiabétiques oraux ou insuline, notamment durant le premier mois du traitement IEC.

Risque d'hypokaliémie:

L'association d'un inhibiteur de l'ECA et d'un diurétique thiazidique n'exclue pas l'apparition d'une hypokaliémie. Un contrôle régulier de la kaliémie doit avoir lieu.

Association avec lithium:

Captopril EG n'est pas recommandé en association avec du lithium en raison de l'augmentation de la toxicité du lithium (voir 4.5).

Différences ethniques:

Comme c'est le cas pour d'autres IEC, le captopril abaisse moins efficacement la pression sanguine chez les sujets de race noire que chez les autres races, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de faibles taux de rénine chez les sujets hypertendus de race noire.

Grossesse:

Il ne faut pas instaurer un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) pendant la grossesse. À moins que la poursuite de la thérapie par IECA paraisse indispensable, les patientes qui souhaitent une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs qui offrent un profil d'innocuité permettant leur utilisation pendant la grossesse. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, une thérapie de rechange devra être instaurée (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Intolérance au lactose:

Captopril EG contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

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).

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 cilazapril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtèrene 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 cilazapril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprimé et le cotrimoxazole (triméthoprimé/sulfaméthoxazole) car le triméthoprimé agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du cilazapril 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.

Diurétiques (diurétiques thiazidiques ou de l'anse):

Un précédent traitement par des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion sodique et comporter un risque d'hypotension à l'instauration d'un traitement par le captopril (voir rubrique 4.4). Les effets hypotenseurs peuvent être diminués en arrêtant le diurétique, en administrant du liquide ou du sel, ou en instaurant un traitement par une faible dose de captopril. Toutefois, les études spécifiques avec l'hydrochlorothiazide ou le furosémide n'ont objectivé aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative.

Autres antihypertenseurs:

Le captopril a été administré en toute sécurité avec d'autres antihypertenseurs largement utilisés (ex. bêtabloquants et antagonistes calciques à longue durée d'action). L'utilisation concomitante de ces médicaments peut renforcer les effets hypotenseurs du captopril. La prudence est de mise en cas de traitement par la nitroglycérine et autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs.

Alphabloquants:

L'utilisation concomitante d'alphabloquants peut augmenter les effets antihypertenseurs de captopril et le risque d'hypotension orthostatique.

Traitement de l'infarctus aigu du myocarde:

Le captopril peut être utilisé avec l'AAS (à doses cardiologiques), des thrombolytiques, des bêtabloquants et/ou dérivés nitrés chez les patients avec infarctus du myocarde.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques:

Les IEC peuvent renforcer les effets hypotenseurs de certains antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques (voir rubrique 4.4). Une hypotension posturale est possible.

Allopurinol, procaïnamide, cytostatiques ou immunosuppresseurs:

La prise simultanée de ces médicaments et d'IEC peut aggraver le risque de leucopénie, surtout si ces derniers sont utilisés à des doses plus élevées que celles actuellement recommandées.

Sympathomimétiques:

Ces substances peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC et un suivi attentif des patients est donc nécessaire.

Antidiabétiques:

Les études pharmacologiques ont montré que les IEC, dont le captopril, peuvent renforcer les effets hypoglycémisants de l'insuline et des antidiabétiques oraux, tels que les sulfonylurées. Si semblable interaction – très rare – survient, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de l'antidiabétique en cas de traitement simultané par IEC.

Association avec du lithium:

Une élévation réversible des taux sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées en cas d'utilisation simultanée de lithium et d'IEC. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut aggraver le risque de toxicité du lithium et aggraver davantage le risque déjà élevé de toxicité du lithium avec les IEC. Dès lors, l'association de captopril et de lithium n'est pas recommandée et une surveillance étroite des concentrations de lithium doit avoir lieu, si cette association s'avère nécessaire (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS et les inhibiteurs de l'ECA exercent un effet additif sur l'augmentation de la kaliémie dans le sérum et peuvent entraîner une altération de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles. Une décompensation rénale aiguë ne se produira que dans de rares cas, surtout chez les patients présentant une fonction rénale altérée, comme les personnes âgées et les patients déshydratés. L'administration chronique d'un AINS peut diminuer l'effet antihypertenseur d'un inhibiteur de l'ECA.

Biochimie clinique

Le captopril peut donner un test urinaire faux positif pour l'acétone.

Association à la cimétidine

Une neuropathie a été rapportée chez 2 patients sous traitement concomitant au captopril et à la cimétidine.

Association à la bupivacaïne

La prise concomitante de bupivacaïne peut provoquer de la bradycardie et de l'hypotension.

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).

Co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole)

Les patients prenant un traitement concomitant par co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse:

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée durant le premier trimestre de grossesse (voir section 4.4). L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir sections 4.3 et 4.4).

Des preuves épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité suivant une exposition à des inhibiteurs de l'ECA durant le premier trimestre de grossesse n'ont pas été concluantes; une légère augmentation des risques ne peut toutefois être exclue. À moins qu'une thérapie continue avec des inhibiteurs de l'ECA soit considérée comme essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent être orientées vers des traitements antihypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation durant la grossesse. Si une grossesse est diagnostiquée, un traitement avec des inhibiteurs de l'ECA doit être arrêté immédiatement, et, si cela est opportun, une thérapie alternative doit être entamée.

Une exposition à la thérapie des inhibiteurs de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres est connue pour entraîner une foetotoxicité humaine (baisse de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir section 5.3).

Si une exposition à des inhibiteurs de l'ECA a eu lieu à partir du deuxième trimestre de grossesse, une échographie de la fonction rénale et du crâne est recommandée.

Les enfants en bas âge dont la mère a pris des inhibiteurs de l'ECA doivent être surveillés de près pour l'hypotension (voir sections 4.3 et 4.4).

Allaitement:

Des données pharmacocinétiques limitées démontrent des concentrations très faibles dans le lait maternel (voir section 5.2). Bien que ces concentrations semblent être sans importance d'un point de vue clinique, l'utilisation du Captopril EG durant l'allaitement n'est pas recommandée pour les bébés nés avant terme et durant les premières semaines après la naissance, à cause du risque hypothétique d'effets cardiovasculaires et rénaux et parce qu'il n'y a pas suffisamment d'expérience clinique.

Dans le cas d'un bébé plus âgé, l'utilisation du Captopril EG chez une mère qui allaite peut être envisagée si ce traitement est nécessaire pour la mère et si l'on surveille l'éventuelle apparition de tout effet indésirable chez l'enfant.

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

Comme c'est le cas pour d'autres antihypertenseurs, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être réduite, notamment au début du traitement, lors de l'adaptation de la dose ou en cas de consommation simultanée d'alcool, mais ces effets dépendent de la sensibilité individuelle.

4.8 Effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables: Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors du traitement par le captopril et/ou des IEC:

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Très rare: neutropénie/agranulocytose (voir rubrique 4.4), pancytopenie, surtout chez les patients avec insuffisance rénale (voir rubrique 4.4), anémie (entre autres anémie aplasique et hémolytique), thrombocytopénie, lymphadénopathie, éosinophilie, maladies auto-immunes et/ou positivité des taux d'anticorps antinucléaires (AAN).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare: anorexie.

Très rare: hyperkaliémie, hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques

Fréquent: troubles du sommeil.
Très rare: confusion, dépression.

Affections du système nerveux

Fréquents: modification du goût, vertiges.
Rare: somnolence, maux de tête et paresthésies.
Très rare: accidents vasculaires cérébraux, notamment ictus et syncope.

Affections oculaires:

Très rare: vision floue

Affections cardiaques:

Peu fréquent: tachycardie ou tachyarythmie, angor, palpitations, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive.
Très rare: arrêt cardiaque, choc cardiogénique.

Affections vasculaires:

Peu fréquent: hypotension (voir rubrique 4.4), syndrome de Raynaud, rougeur, pâleur.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquent: toux irritative sèche (inproductive) (voir rubrique 4.4) et dyspnée.
Très rare: bronchospasme, rhinite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles.

Affections gastro-intestinales:

Fréquent: nausées, vomissements, irritation gastrique, douleur abdominale, diarrhée, constipation, bouche sèche.
Rare: stomatite/ulcérations aphteuses, angio-œdème intestinal.
Très rare: glossite, ulcère peptique, pancréatite.

Affections hépatobiliaires:

Très rare: diminution de la fonction hépatique et cholestase (notamment ictère), hépatite, notamment nécrose, élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquents: prurit avec ou sans éruption, éruption cutanée, alopecie.
Peu fréquents: angioœdème (voir rubrique 4.4).
Très rare: urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, photosensibilisation, érythrodermie, réactions pemphyoïdes et dermatite exfoliative.

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Très rare: Myalgie, arthralgie.

Affections du rein et des voies urinaires:

Rare: troubles de la fonction rénale, notamment insuffisance rénale, polyurie, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions.
Très rare: syndrome néphrotique.

Affections des organes de reproduction et du sein:

Très rare: impuissance, gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare: douleur thoracique, fatigue, malaise.

Très rare: fièvre.

Investigations:

Très rare: protéinurie, éosinophilie, hyperkaliémie, hyponatrémie, élévation de l'urémie, de la créatininémie et de la bilirubinémie, baisse du taux d'hémoglobine, d'hématocrite, des leucocytes, des thrombocytes, positivité des taux d'AAN, augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes.

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 site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

Les symptômes du surdosage sont: hypotension sévère, choc, état stuporeux, bradycardie, troubles électrolytiques et insuffisance rénale.

En cas d'ingestion récente, il convient d'instaurer des mesures pour prévenir l'absorption (ex. lavage gastrique, administration d'adsorbants et de sulfate sodique dans les 30 minutes suivant l'ingestion) et accélérer l'élimination. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position de choc et recevoir rapidement une supplémentation hydrosodée. Il faut envisager un traitement par l'angiotensine II. Bradycardie ou réactions vagales sévères doivent être traitées par une administration d'atropine. L'utilisation d'un pacemaker peut être envisagée.

Le captopril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, Code ATC: C09AA01

Le captopril est un représentant de la classe des anti-hypertenseurs. En outre, le captopril est efficace dans le traitement de la décompensation cardiaque.

Dans le traitement de l'hypertension et de la décompensation cardiaque, le mécanisme du captopril consiste, principalement, en un blocage de l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II.

Il en résulte une diminution de la pression sanguine et un allègement du travail du cœur en:

- a. diminuant la production d'angiotensine II, un des plus puissants vasoconstricteurs endogènes
- b. réduisant la production d'aldostérone, ce qui limite la rétention d'eau et de sodium.

Des mécanismes additionnels peuvent résulter en une augmentation des concentrations en bradykinine et prostaglandine E2 ainsi qu'en une diminution de la stimulation du système orthosympathique.

L'administration de captopril induit chez les patients hypertendus une baisse de la résistance artérielle périphérique associée à un débit cardiaque inchangé ou augmenté. La diminution maximale de la pression

sanguine est en général obtenue 60 à 90 minutes après l'administration orale de captopril. Pour obtenir un effet thérapeutique maximal avec un dosage donné, plusieurs semaines d'administration peuvent être nécessaires. La pression sanguine est diminuée aussi bien en position couchée que debout. Des manifestations orthostatiques et de la tachycardie sont rares et lorsqu'elles surviennent c'est habituellement chez des patients en hypovolémie. Une augmentation brusque de la pression sanguine (par un phénomène de "rebond") n'a jamais été observée après arrêt de l'administration du produit.

Un traitement au captopril n'est pas associé à un accroissement sérique en cholestérol ou en acide urique ni à une diminution des valeurs en potassium sérique.

Un traitement au captopril peut induire une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients hypertendus. Il a été démontré que, chez les patients hypertendus, le captopril a, d'une part, une influence positive sur certains paramètres de la qualité de la vie tels que bien-être général, exécution des tâches et aptitudes cognitives et, d'autre part, aucune influence négative sur les paramètres évalués qu'ils soient physiques, émotionnels ou psychologiques. De plus, par rapport au traitement contrôle, il y a significativement moins de patients sous captopril qui abandonnent le traitement à cause des effets indésirables.

Les patients en décompensation cardiaque sous traitement au captopril présentent une amélioration de la tolérance à l'effort, aussi bien en durée qu'au niveau de l'effort et une amélioration des aptitudes fonctionnelles suivant les critères de la NYHA. Chez les patients présentant de fréquentes extrasystoles ventriculaires ou des extrasystoles ventriculaires couplées, le captopril s'est montré plus apte à diminuer la fréquence de ces arythmies qu'un traitement par digitaliques.

Chez les patients en décompensation cardiaque, le captopril entraîne une diminution de la résistance vasculaire périphérique (post-charge), une dilatation des vaisseaux de capacité vasculaire veineuse, un abaissement de la pression capillaire pulmonaire (pré-charge), une augmentation du débit cardiaque, une diminution des taux plasmatiques d'aldostérone et un accroissement de la tolérance à l'effort. Ces effets hémodynamiques et cliniques s'installent rapidement et se maintiennent lors d'un traitement chronique.

Il résulte d'études réalisées sur des patients en décompensation cardiaque que les inhibiteurs de l'ECA peuvent prolonger la survie.

L'arrêt du traitement au captopril ne déclenche aucune décompensation cardiaque brusque.

Des études cliniques ont mis en évidence une augmentation du flux sanguin rénal pendant la phase aiguë de l'administration du captopril. La vitesse de filtration glomérulaire reste généralement inchangée. En cas d'abaissement rapide d'une hypertension chronique ou fort élevée, la vitesse de filtration glomérulaire peut diminuer de façon transitoire, ce qui provoque une augmentation passagère des taux sériques de la créatinine et de l'urée.

Dans une étude contrôlée multicentrique en double-aveugle versus placebo chez des patients diabétiques insulino-dépendants, présentant une protéinurie avec ou sans hypertension, le traitement au captopril a permis une réduction de 51% du risque de doublement du taux de créatinine sérique ($p \leq 0,01$) et de 51% du risque de mortalité/morbidité chez les sujets en insuffisance rénale grave (temps de nécessité pour une dialyse ou une transplantation rénale) ou d'une issue fatale ($p \leq 0,01$).

L'effet protecteur au niveau de la fonction rénale du traitement au captopril complète les autres effets bénéfiques d'une réduction de la pression sanguine.

Chez les patients diabétiques présentant une légère protéinurie, le captopril a réduit la vitesse d'excrétion de

l'albumine et a atténué la diminution de la vitesse de filtration glomérulaire pendant les deux années de traitement.

Il est démontré que le captopril, malgré la diminution de la pression sanguine, accroît ou maintient le flux sanguin cérébral chez les patients hypertendus ou en décompensation cardiaque.

Des études hémodynamiques préliminaires en double aveugle ont démontré que le captopril pouvait limiter la dilatation ventriculaire gauche (remodelling) chez des patients ayant présenté un infarctus (infarctus transmural ou antérieur) présentant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection < 45%). Sur le plan hémodynamique, le captopril améliore les volumes systolique et diastolique finaux du ventricule gauche.

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

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

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

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

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

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

Dans une étude multicentrique randomisée, prospective et contrôlée par placebo en double aveugle (étude SAVE), 2.231 patients en période de récupération après un infarctus ont été étudiés. Ces patients présentaient une fraction d'éjection inférieure à 40% et ne présentaient pas de signes d'insuffisance cardiaque. Trois à 16 jours après l'accident cardiaque, ils ont reçu le captopril.

Ces patients ont été suivis pendant une période moyenne de 42 mois; on a constaté une réduction du risque de mortalité totale de 19% en comparaison au groupe placebo.

De plus, toujours par rapport au groupe placebo, on a observé:

- une réduction significative du risque de mortalité cardiovasculaire (- 21%)
- une évolution moins fréquente vers l'insuffisance cardiaque ou réduction du traitement aux digitaliques ou diurétiques (- 19%)
- une réduction de la nécessité d'un traitement aux IEC (- 35%)
- une réduction de la survenue d'insuffisance cardiaque (- 37%)
- une réduction de l'hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque (- 22%)
- une réduction de la nécessité d'une revascularisation coronarienne (CABS ou PTCA) (-24%)

Ces observations ont été valables chez les patients traités simultanément par les thrombolytiques, l'aspirine ou les bêtabloquants et sont indépendantes du sexe, de l'âge, du type d'infarctus, de la fraction d'éjection (< ou > que 30%).

Les raisons de cette amélioration clinique et de cette réduction de mortalité sont essentiellement liées à une diminution de la progression de la dilatation du ventricule gauche, une amélioration de la fonction ventriculaire gauche et une inhibition de l'activité neuro-humorale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le captopril est rapidement résorbé. Les concentrations sériques maximales sont atteintes après environ une heure après la prise. La résorption minimale moyenne s'élève à environ 75%.

Malgré que la présence de nourriture dans le tractus gastro-intestinal diminue la résorption du captopril, son action anti-hypertensive n'est pas réduite de manière substantielle.

Seulement 25 à 30% du produit sont liés aux protéines plasmatiques.

Après administration orale d'une dose marquée radio-active, la demi-vie d'élimination est d'environ 4 heures. En moyenne, 75% de la dose orale de captopril sont excrétés dans les urines, dont environ 50% sous forme inchangée et le restant sous forme conjuguée telle que le captopril-cystéine et le dimère de captopril.

Allaitement:

Dans un rapport de douze femmes prenant du captopril par voie orale 100 mg 3 fois par jour, le taux maximum moyen dans le lait était de 4,7µg/L et se trouvait 3,8 heures après la dose. Sur base de ces données, la dose maximum quotidienne qu'un bébé allaité recevrait est inférieure à 0,002% de la dose maternelle quotidienne.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

cellulose microcristalline

amidon de maïs

lactose

acide stéarique

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Captopril EG 25 mg comprimés:

Boîtes de 30, 45, 60, 90 et 100 (emballage hospitalier) comprimés sous plaquette de PVC/Al.

Captopril EG 50 mg comprimés:

Boîtes de 30, 45, 60, 90 et 100 (emballage hospitalier) comprimés sous plaquette de PVC/Al.

Captopril EG 100 mg comprimés:

Boîtes de 30, 45, 60 et 100 comprimés sous plaquette de PVC/Al.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Captopril EG 25 mg comprimés: BE206665
Captopril EG 50 mg comprimés: BE206674
Captopril EG 100 mg comprimés: BE206717

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

Date de première autorisation: 09/07/1999
Date de renouvellement de l'autorisation: 16/03/2009

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 05/2019
Date de mise à jour du texte: 04/2019