ANSM - Mis à jour le : 30/04/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Captopril..... 50 mg
Hydrochlorothiazide..... 25 mg

Pour un comprimé sécable

Excipient(s) à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le captopril seul ou l'hydrochlorothiazide seul.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable peut être administré en une ou deux prises par jour avec ou sans nourriture chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le captopril seul ou l'hydrochlorothiazide seul.

La posologie maximum quotidienne de 50 mg de captopril/25 mg d'hydrochlorothiazide ne doit pas être dépassée.

Si une baisse satisfaisante de la pression artérielle n'a pas été obtenue, un autre traitement antihypertenseur additionnel peut être associé (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223503.htm - Rcp_4_5_Interactions_3).

Adultes

L'administration d'une association fixe de captopril et d'hydrochlorothiazide est habituellement recommandée après titration des composants pris individuellement. La dose d'entretien

habituelle est de 50 mg/25 mg une fois par jour, le matin. Lorsque cela est cliniquement justifié, un passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut-être envisagé.

Insuffisance rénale

Clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min: la posologie initiale est habituellement de 25 mg/12,5 mg en une prise par jour, le matin.

L'association captopril/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/ min).

Populations particulières

Chez les patients présentant une déplétion hydrosodée, les patients âgés et les patients diabétiques, la posologie initiale habituelle est de 25 mg/12,5 mg en une prise par jour.

Population pédiatrique

Il n'y a aucune indication appropriée à l'utilisation de CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable chez l'enfant.

Mode d’administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à tout autre sulfamide.

- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

- Angiœdème héréditaire/idiopathique.

- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par captopril/hydrochlorothiazide ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min.).

- Insuffisance hépatique sévère.

- Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

- L’association de CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 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)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

LIEES AU CAPTOPRIL

Hypotension

De rares cas d'hypotension ont été observés chez des patients présentant une hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique peut survenir plus particulièrement chez des patients hypertendus en état de déplétion hydrosodée suite à un traitement diurétique important, un régime hyposodé, une diarrhée, des vomissements ou une hémodialyse. La déplétion hydrosodée doit être corrigée avant d'administrer un inhibiteur de l'enzyme de conversion et une dose initiale plus faible doit être envisagée.

Comme avec tout antihypertenseur, une baisse excessive de la pression artérielle peut augmenter le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une pathologie vasculaire cérébrale.

Si une hypotension se développe, le patient doit être placé en position allongée. Un remplissage volémique par une solution saline administrée par voie intraveineuse peut être nécessaire.

Hypertension rénovasculaire

Le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale augmente chez les patients avec sténose bilatérale des artères rénales ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. La perte de la fonction rénale peut survenir même en cas de modification légère de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite avec des posologies faibles, une titration prudente et un suivi de la fonction rénale.

Hypersensibilité/Angio-œdème

Un œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et ou du larynx, a été rapporté chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion, y compris par le captopril. Cet effet peut apparaître à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans ce cas, le traitement par captopril doit être interrompu immédiatement et une surveillance appropriée doit être mise en place pour s'assurer de la complète résolution des symptômes avant la sortie du patient de l'hôpital. En cas de gonflement limité à la face et aux lèvres, ces effets disparaissent généralement sans traitement, toutefois les antihistaminiques ont été utiles à la résolution des symptômes.

Un œdème angioneurotique associé à un œdème du larynx peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'obstruer les voies aériennes, un traitement approprié, pouvant inclure l'administration sous-cutanée d'une solution d'épinéphrine au 1/1 000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures de maintien de la liberté des voies aériennes, doit être mis en place rapidement.

L'incidence de l'angio-œdème est plus élevée chez les patients de couleur noire traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion par rapport aux autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème sous IEC (voir rubrique 4.3).

De rares cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas il n'y avait pas d'angio-œdème facial au préalable et les taux de C1-estérase étaient normaux. L'angio-œdème a été diagnostiqué lors d'examens tels que scanner abdominal, échographie ou au cours d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être inclus dans le

diagnostic différentiel chez les patients traités par IEC se présentant pour douleur abdominale (voir rubrique 4.8).

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 captopril/hydrochlorothiazide. Le traitement par captopril/hydrochlorothiazide 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 d'autres inhibiteurs de la NEP (p. ex. 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 suite à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est non productive et caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.

Insuffisance hépatique

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique et progressant vers une nécrose hépatique fulminante et parfois une issue fatale. On ignore le mécanisme de ce syndrome. Les patients sous traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion présentant un ictère ou une augmentation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion et recevoir une surveillance médicale appropriée.

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, 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.

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).

Rétrécissement aortique et mitral/myocardiopathie obstructive/choc cardiogénique

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un rétrécissement valvulaire ou un obstacle à l'éjection ventriculaire gauche et évités en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamique significative.

Neutropénie/agranulocytose

Une neutropénie/agranulocytose, une thrombopénie et une anémie ont été rapportées chez les patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dont le captopril. La neutropénie survient rarement chez les patients à fonction rénale normale et ne présentant pas d'autres facteurs de risque.

Le captopril doit être utilisé avec une prudence extrême chez les patients ayant une collagénose, chez ceux recevant un traitement immunosuppresseur, en cas de traitement par allopurinol ou procaïnamide ou en cas d'association de ces facteurs de risque, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont présenté des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive.

Si le captopril est administré à ces patients, il est conseillé d'effectuer une numération des globules blancs et de la formule leucocytaire avant le début du traitement, puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement par captopril et périodiquement par la suite. Pendant le traitement, chaque patient doit recevoir comme consigne de signaler tout signe d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre) et une numération de la formule leucocytaire doit être effectuée.

Le captopril et tout autre traitement concomitant en cause (voir rubrique 4.5) seront interrompus si une neutropénie (granulocytes neutrophiles 1 000/mm^3) est détectée ou suspectée. Chez la plupart des patients, la numération des neutrophiles revient rapidement à la normale après arrêt du captopril.

Protéinurie

Une protéinurie peut survenir, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante ou recevant des doses relativement élevées d'inhibiteur de l'enzyme de conversion. Une protéinurie totale excédant 1 g par jour a été observée chez environ 0,7% des patients traités par captopril.

La majorité des patients avait une pathologie rénale préexistante ou avait reçu des doses relativement élevées de captopril (plus de 150 mg/jour) ou les deux. Un cinquième des patients protéinuriques ont présenté un syndrome néphrotique. Dans la plupart des cas, la protéinurie a diminué ou totalement régressé en six mois, que le traitement par captopril ait été poursuivi ou non. Les patients atteints de protéinurie ont rarement présenté des altérations des paramètres de la fonction rénale, tels que l'urée ou la créatinine.

Une estimation de la protéinurie (« test-bandelette » sur les premières urines du matin) doit être effectuée, avant le début du traitement et périodiquement par la suite, chez les patients avec antécédents de pathologie rénale.

Réactions anaphylactoïdes lors d'une désensibilisation

Des réactions anaphylactoïdes prolongées, menaçant le pronostic vital ont rarement été rapportées chez des patients suivant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptères alors qu'ils recevaient un autre traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Chez les mêmes patients, l'arrêt temporaire de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion a permis d'éviter ces réactions mais celles-ci sont réapparues suite à une reprise involontaire. Par conséquent, une

surveillance particulière doit être exercée chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion qui suivent ce type de désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes lors d'une dialyse à haut débit/aphérèse des lipoprotéines (LDL)

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés avec des membranes de dialyse à haut débit ou soumis à une aphérèse des lipoprotéines de faible densité par absorption sur dextrane sulfate. Chez ces patients, un changement de type de membrane de dialyse ou de classe de médicament doit être envisagé.

Intervention chirurgicale/anesthésie

Une hypotension peut survenir chez des patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou traités par un agent anesthésique connu. En cas d'hypotension celle-ci pourra être corrigée par un remplissage volémique.

Patient diabétique

La glycémie fera l'objet d'une surveillance particulière chez les patients diabétiques préalablement traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, notamment pendant le premier mois de traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Comme observé avec d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable est apparemment moins actif sur la pression artérielle chez les personnes de couleur noire que chez les autres personnes, probablement en raison d'une plus forte prévalence d'un taux de rénine bas dans la population noire hypertendue.

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'une maladie rénale, les thiazidiques peuvent provoquer une augmentation de l'urémie. Des effets liés à l'accumulation du produit peuvent survenir chez les insuffisants rénaux. En cas de survenue d'une insuffisance rénale évolutive, révélée par une augmentation de l'urémie, le traitement sera soigneusement réévalué et l'arrêt du traitement diurétique sera discuté (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Les thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une hépatopathie évolutive, des altérations même discrètes de l'équilibre hydro-électrolytique pouvant déclencher la survenue d'un coma hépatique (voir rubrique 4.3).

Effets métaboliques et endocriniens

Les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Chez les patients diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux peut s'avérer nécessaire. Un diabète sucré latent peut se révéler pendant un traitement par thiazidiques.

Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été associées au traitement par diurétiques thiazidiques. Chez certains patients, un traitement thiazidique peut précipiter la

survenue d'une hyperuricémie ou d'une goutte.

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tout patient suivant un traitement diurétique, un dosage des électrolytes sériques doit être effectué à intervalles appropriés.

Les thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydroélectrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte d'un déséquilibre hydroélectrolytique sont les suivants : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastriques tels que nausées ou vomissements. Alors que l'utilisation des diurétiques thiazidiques peut entraîner une hypokaliémie, le traitement concomitant par captopril peut réduire l'hypokaliémie provoquée par les diurétiques. Le risque d'hypokaliémie est plus important chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique, chez les patients présentant une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral électrolytique est inadéquat et chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes ou par l'ACTH (voir rubrique 4.5).

Par temps chaud une hyponatrémie de dilution peut survenir chez les patients présentant des œdèmes. En règle générale, le déficit en chlore est modéré et ne nécessite habituellement pas de traitement.

Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut révéler une hyperparathyroïdie masquée. Le traitement par thiazidiques doit être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium a été montrée avec les thiazidiques et peut entraîner une hypomagnésémie.

Contrôle anti-dopage

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire une réaction positive lors d'un contrôle anti-dopage.

Autres

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

La possibilité d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée.

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8).

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et Glaucome aigu secondaire à angle fermé

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent causer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant un sulfonamide, seuls quelques cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés à ce jour sans lien de causalité définitif avec la prise de l'hydrochlorothiazide.

Les symptômes qui incluent une apparition soudaine de la diminution de l'acuité visuelle ou les douleurs oculaires surviennent en général quelques heures ou quelques semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à la perte définitive de la vision. Le premier traitement consiste à arrêter aussi rapidement que possible l'hydrochlorothiazide. Des mesures médicales ou chirurgicales doivent être envisagées si la pression intraoculaire demeure non contrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé pourraient inclure des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfonamides.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

LIEES A L'ASSOCIATION CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE

Grossesse

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion 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 inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Risque d'hypokaliémie

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique thiazidique n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée.

Association avec le lithium

CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable est déconseillé en association avec le lithium en raison d'une potentialisation de la toxicité du lithium (voir rubrique 4.5).

Lactose

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

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

LIEES AU CAPTOPRIL

+ 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 captopril/hydrochlorothiazide. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de captopril/hydrochlorothiazide avec d'autres médicaments hyperkaliémiants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du captopril/hydrochlorothiazide 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.

+ Eplérénone

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

+ Autres hyperkaliémiants

Risque de majoration de l'hyperkaliémie potentiellement létale.

+ Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse)

Un traitement préalable avec des diurétiques à dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par le captopril (voir rubrique 4.4). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par arrêt du diurétique, par augmentation de la prise sodée ou hydrique et l'initiation d'un traitement par une faible dose de captopril. Cependant, les études spécifiques avec l'hydrochlorothiazide ou le furosémide n'ont pas mis en évidence d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

+ Autres agents antihypertenseurs

Le captopril a été administré sans problème avec d'autres antihypertenseurs communément utilisés (bêtabloquants, inhibiteurs calciques à longue durée d'action). L'administration concomitante de ces agents peut potentialiser les effets hypotenseurs du captopril.

Un traitement concomitant par nitroglycérine et autres dérivés nitrés ou par vasodilatateurs devra être administré avec prudence.

+ Alpha-bloquants

L'administration concomitante d'alpha-bloquants peut potentialiser les effets antihypertenseurs du captopril et augmenter le risque d'hypotension orthostatique.

+ Traitement de l'infarctus aigu du myocarde

Le captopril peut être administré en association avec l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), les thrombolytiques, les bêtabloquants et/ou les dérivés nitrés chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde.

+ Antidépresseurs tricycliques / antipsychotiques

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent augmenter les effets hypotenseurs de certains antidépresseurs tricycliques et des antipsychotiques (voir rubrique 4.4). Il existe un risque d'hypotension orthostatique.

+ Allopurinol, procaïnamide, cytostatiques ou immunosuppresseurs

L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut augmenter le risque de leucopénie, et particulièrement lorsque ce dernier est utilisé à des doses supérieures à celles actuellement recommandées.

+ Sympathomimétiques

Ils peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; les patients doivent être surveillés étroitement.

+ Antidiabétiques

Des études pharmacologiques ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dont le captopril, peuvent majorer les effets hypoglycémiants de l'insuline et des antidiabétiques oraux comme les sulfonylurées chez les diabétiques. Lorsque cette interaction, très rare, survient, il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie de l'antidiabétique pendant l'administration simultanée de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II ou aliskiren

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 tel 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).

+ Estramustine

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

+ Gliptines

L’utilisation concomitante d’IEC avec la vildagliptine peut entraîner un risque accru d’angio-œdème (voir rubrique 4.4).

+ 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).

+ Sacubitril/Valsartan

L'utilisation concomitante d’IEC avec l’association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d’angiœdème (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de captopril/hydrochlorothiazide. Le traitement par captopril/hydrochlorothiazide ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

+ Racécadotril

L’utilisation concomitante d’IEC avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (NEP) (par exemple, le racécadotril) peut entraîner un risque accru d'angiœdème (voir rubrique 4.4).

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

+ Amphotéricine B (voie parentérale), carbénoxolone, corticostéroïdes, corticotrophine (ACTH) ou laxatifs stimulants

L'hydrochlorothiazide peut majorer le déséquilibre électrolytique, particulièrement l'hypokaliémie.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.

Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ Autres hypokaliémiants

Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

+ Sels de calcium

Une association avec les diurétiques thiazidiques peut entraîner une élévation de la calcémie suite à une réduction de l'élimination.

+ Digitaliques

L'hypokaliémie induite par les thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité digitalique.

+ Cholestyramine et colestipol

Ils peuvent retarder ou diminuer l'absorption de l'hydrochlorothiazide. L'administration des diurétiques sulfamides doit avoir lieu au moins une heure avant, ou entre quatre et six heures après celle de ces médicaments.

+ Myorelaxants non dépolarisants (par exemple, chlorure de tubocurarine)

Les effets de ces produits peuvent être potentialisés par l'hydrochlorothiazide.

+ Médicaments induisant des torsades de pointe

En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec prudence en association avec les médicaments induisant des torsades de pointe, par exemple certains antiarythmiques, certains antipsychotiques et d'autres produits connus pour induire des torsades de pointe.

+ Carbamazépine

L'administration concomitante de carbamazépine et d'hydrochlorothiazide a été associée à un risque d'hyponatrémie symptomatique. Les taux d'électrolytes doivent être surveillés pendant l'administration concomitante. Si possible, une autre classe de diurétiques doit être utilisée.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

+ Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l’utilisation concomitante d’IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée. Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Egalement, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

+ Héparine

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

+ Autres médicaments hyponatrémiants

Majoration du risque d’hyponatrémie.

LIEES A L'ASSOCIATION CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE

+ Lithium

Une augmentation réversible de la lithiémie et de la toxicité du lithium a été rapportée lors de l'administration concomitante de lithium et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et amplifier le risque déjà accru avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de toxicité du lithium. L'association du captopril et de l'hydrochlorothiazide avec le lithium est donc déconseillée, mais si l'association est jugée nécessaire, une surveillance étroite de la lithiémie doit être effectuée.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Il a été décrit un effet additif des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur l'augmentation de la kaliémie, tandis que la fonction rénale peut décroître.

En principe, ces effets sont réversibles. De rares cas d'insuffisance rénale aiguë peuvent survenir, particulièrement chez les patients à fonction rénale altérée comme les personnes âgées ou les personnes déshydratées. Une administration chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut réduire l'effet antihypertenseur de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion. L'administration d'AINS peut réduire l'effet diurétique, natriurétique et antihypertenseur des diurétiques thiazidiques.

+ Acide acétylsalicylique

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, 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.

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d’hypotension, notamment orthostatique. Un traitement concomitant par nitroglycérine et autres dérivés nitrés ou par d’autres vasodilatateurs devra être administré avec prudence.

+ Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus)

L’utilisation concomitante d’IEC avec les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peut entraîner un risque accru d’angiodème (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).

+ Biochimie

Le captopril peut conduire à un faux positif lors de la recherche urinaire d'acétone.

L'hydrochlorothiazide peut provoquer des interférences lors de la recherche de bentiromide.

Les thiazidiques peuvent diminuer les taux sanguins d'iode lié aux protéines, sans apparition de signes thyroïdiens.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Lié au captopril

Compte tenu des effets des composants de l'association sur la grossesse, l'utilisation de CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).
L'utilisation de CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable est contre-indiquée pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

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

Lié à l'hydrochlorothiazide

L'expérience de l'hydrochlorothiazide durant la grossesse est limitée, particulièrement pendant le premier trimestre. Les études chez l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le second et le troisième trimestre de la grossesse peut altérer la circulation fœtoplacentaire et peut induire des effets fœtaux et néonatals comme un ictère, des altérations de l'équilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter un œdème gestationnel, une hypertension gestationnelle ou une prééclampsie, à cause du risque de diminution du volume plasmatique et de l'hypoperfusion placentaire sauf si un effet bénéfique est attendu sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour l'hypertension essentielle chez la femme enceinte excepté dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Allaitement

Lié au captopril

Des données limitées de pharmacocinétique ont mis en évidence de faibles concentrations dans le lait maternel (voir rubrique 5.2).

Bien que ces concentrations ne semblent pas être significatives sur le plan clinique, l'utilisation de CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable n'est pas recommandée en cas d'allaitement d'enfants prématurés et pendant les premières semaines après l'accouchement, du fait du risque hypothétique d'effets cardiovasculaire et rénal en l'absence d'une expérience clinique insuffisante.

En cas d'allaitement d'un enfant plus âgé, l'utilisation de CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable chez la mère peut être envisagée si celui-ci lui est nécessaire et si l'enfant est surveillé pour les effets indésirables.

Lié à l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. Les thiazidiques à haute dose, provoquant une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable durant l'allaitement n'est pas recommandée. Si CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 50 mg/25 mg, comprimé sécable est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.

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

Comme avec les autres antihypertenseurs, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être réduite, au début du traitement, à la modification de la posologie et lors de la prise concomitante d'alcool. Cependant, ceci est fonction de la sensibilité individuelle du patient.

4.8. Effets indésirables

La fréquence est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) et très rare (1/10 000) et indéterminée (la fréquence ne peut être évaluée à partir des données disponibles).

Liés au captopril

Les effets indésirables rapportés lors du traitement par le captopril et/ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion incluent les effets suivants :

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très rare : neutropénie/agranulocytose (voir rubrique 4.4), pancytopénie particulièrement chez les patients avec une fonction rénale altérée (voir rubrique 4.4), anémie (y compris aplasique et hémolytique), thrombopénie, lymphadénopathie, éosinophilie, maladies auto? immunes et/ou anticorps antinucléaires positifs.

Affections du métabolisme et de la nutrition

- Peu fréquent : anorexie
- Très rare : hyperkaliémie, hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques

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

Affections du système nerveux

- Fréquent : altération du goût, sensations vertigineuses.
- Rare : somnolence.
- Très rare : incidents cérébrovasculaires, y compris insuffisance vasculaire cérébrale et syncope.
- Fréquence indéterminée : céphalées, paresthésie

Affections oculaires

- Très rare : vision trouble.

Affections cardiaques

- Rare : tachycardie ou tachyarythmie, angor, palpitations.
- Très rare : arrêt cardiaque, choc cardiogénique.

Affections vasculaires

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquent : toux sèche et irritative, non productive (voir rubrique 4.4) et dyspnée.
- Très rare : bronchospasme, rhinite, alvéolite allergique/pneumopathie à éosinophiles.

Affections gastro-intestinales

- Fréquent : nausées, vomissements, irritations gastriques, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, sécheresse buccale, ulcère gastro-intestinal.
- Rare : stomatite/ulcération aphteuses, angio-œdème intestinal (voir rubrique 4.4)
- Très rare : glossite, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

- Très rare : insuffisance hépatique et cholestase (incluant l'ictère), hépatite, éventuellement nécrotique, enzymes hépatiques et bilirubine élevées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Fréquent : prurit, rash, et alopécie.

- Rare : angio-œdème (voir rubrique 4.4).

- Très rare : urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, photosensibilité, réactions pemphigoïdes et dermatite exfoliatrice.

- Fréquence indéterminée : psoriasis, aggravation du psoriasis.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Très rare : myalgie, arthralgie.

Affections du rein et des voies urinaires

- Rare : troubles de la fonction rénale dont 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, augmentation de l'urémie, de la créatinine et de la bilirubine sériques, baisse de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des leucocytes, des plaquettes, anticorps antinucléaires positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation.

Liés à l'hydrochlorothiazide

Infections et infestations

- Sialadénite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique, aplasie médullaire.

Affections du métabolisme et de la nutrition

- Anorexie, hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (notamment hyponatrémie et hypokaliémie), augmentation du cholestérol et des triglycérides.

Affections psychiatriques

- Agitation, dépression, troubles du sommeil.

Affections du système nerveux

- Perte d'appétit, paresthésie, sensation de tête vide.

Affections oculaires

- Xanthopsie, vision trouble transitoire, épanchement choroïdien, myopie aigüe et glaucome aigu secondaire à angle fermé.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Vertiges.

Affections cardiaques

- Hypotension orthostatique, arythmie cardiaque.

Affections vasculaires

- Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Détresse respiratoire (notamment pneumopathie inflammatoire et œdème pulmonaire).

- Fréquence « très rare » : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

- Irritation gastrique, diarrhée, constipation, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

- Ictère (ictère par cholestase intrahépatique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Réaction de photosensibilisation, rash, réaction de type lupus érythémateux disséminé, réactivation d'un lupus érythémateux disséminé, urticaire, réaction anaphylactique, nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Spasme musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires

- Altération de la fonction rénale, néphrite interstitielle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fièvre, faiblesse.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes).

- Fréquence « indéterminée » : cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome : d'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Les symptômes de surdosage sont une augmentation de la diurèse, un désordre électrolytique, une hypotension sévère, une altération de la conscience (incluant le coma), des convulsions, une parésie, des arythmies cardiaques, une bradycardie et une insuffisance rénale.

En cas d'ingestion récente, des mesures doivent être prises pour empêcher l'absorption et accélérer l'élimination, par exemple le lavage gastrique, l'administration d'agents adsorbants et de sulfate de sodium dans les 30 minutes suivant l'ingestion.

En cas d'hypotension, mettre le patient en position adaptée au choc et administrer rapidement un supplément de chlorure de sodium et soluté de remplissage. Un traitement par angiotensine II peut être envisagé.

La bradycardie ou une réaction vagale étendue doivent être traitées par l'administration d'atropine. La pose d'un pacemaker peut être envisagée. Une surveillance constante de

l'hydratation, de l'équilibre électrolytique et acido-basique, du glucose sanguin est essentielle. En cas d'hypokaliémie, une substitution potassique est nécessaire.

Le captopril est hémodialysable. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : captopril et diurétiques, code ATC : C09BA01.

Ce médicament est l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le captopril, et d'un diurétique antihypertenseur, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces composants a un effet antihypertenseur additif, qui entraîne une baisse de la pression artérielle plus importante que chacun des composants utilisés seuls.

CAPTOPRIL

Le captopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), c'est?à?dire qu'il inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine, enzyme impliquée dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il résulte de cette inhibition :

- 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 musculaires et rénaux) sans que cette baisse s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe lors d'un traitement au long cours. L'action antihypertensive du captopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations en rénine basses ou normales.

Le captopril est efficace 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 15ème minute, et atteint un maximum entre 1 heure à 1 heure 30 après l'administration du produit. La durée d'action est dose- dépendante et varie de 6 à 12 heures.

La normalisation tensionnelle (PAD assis 90 mmHg) chez les patients intervient au bout de deux semaines à un mois de traitement, et l'efficacité du produit se maintient dans le temps. Les patients sont également considérés répondeurs lorsque la PAD assis a diminué de 10% ou plus par rapport à la pression artérielle initiale.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond tensionnel.

Le traitement de l'hypertension artérielle par le captopril entraîne une augmentation de la compliance artérielle, un accroissement du débit sanguin rénal sans baisse significative du débit de filtration glomérulaire, ainsi qu'une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit par inhibition de la réabsorption du sodium dans le segment cortical de dilution des tubules rénaux. Il augmente l'élimination urinaire du sodium et du chlore, et à un degré moindre, l'élimination du potassium et du magnésium, augmentant ainsi la diurèse et exerçant un effet antihypertenseur.

Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures. Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient pendant 6 à 12 heures.

L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques atteint un plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter. En cas d'inefficacité du traitement, l'augmentation des doses au-delà des posologies recommandées n'est pas utile et favorise l'apparition d'effets indésirables.

Sécurité et efficacité cliniques

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Cancer de la peau non mélanome : D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ?50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

CAPTOPRIL ET HYDROCHLOROTHIAZIDE

L'administration concomitante de captopril et d'hydrochlorothiazide a entraîné, au cours d'études cliniques, une réduction plus importante de la pression artérielle qu'avec chacun des produits administrés seuls.

L'administration de captopril inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique thiazidique entraîne un effet synergique et diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

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

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

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

d’hypotension.

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

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

L’étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d’évaluer le bénéfice de l’ajout d’aliskiren à un traitement standard par IEC ou un 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

CAPTOPRIL

Le captopril est rapidement absorbé après administration orale et atteint sa concentration sérique maximale environ une heure après son administration. L'absorption minimale moyenne est d'environ 75%. Les pics plasmatiques sont atteints dans les 60 à 90 minutes. La présence d'aliments dans le tube digestif réduit l'absorption d'environ 30 à 40%. Environ 25 à 30% de la substance circulante sont liés aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination apparente du captopril inchangé dans le sang est d'environ 2 heures. Plus de 95% de la dose absorbée sont éliminés dans les urines en 24 heures; 40 à 50% sont retrouvés sous forme inchangée et le reste est formé de métabolites disulphides inactifs (captopril disulphide et captopril cystéine disulphide). L'insuffisance rénale peut induire une accumulation.

Les études animales démontrent que le captopril ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

L'absorption orale de l'hydrochlorothiazide est relativement rapide. La demi-vie plasmatique moyenne à jeun varie de 5 à 15 heures. L'hydrochlorthiazide est éliminé rapidement par le rein et est excrété inchangé (> 95%) dans les urines.

ALLAITEMENT

Chez 12 femmes ayant reçu un traitement oral par captopril à la posologie de 100 mg 3 fois par jour, les concentrations maximales de captopril dans le lait étaient de 4,7 ?g/l, 3,8 heures après la prise. On estime à partir de ces données qu'un enfant allaité recevrait une dose quotidienne maximale inférieure à 0,002 % de la dose quotidienne de la mère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études réalisées chez l'animal pendant l'organogenèse avec le captopril et/ou l'hydrochlorothiazide n'ont montré aucun effet tératogène mais le captopril a entraîné une toxicité fœtale dans plusieurs espèces, incluant une mortalité fœtale en fin de grossesse, un retard de croissance et une mortalité post-natale chez le rat.

Les données précliniques basées sur les études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicologie à dose répétée, de génotoxicité et du pouvoir carcinogène, n'ont pas révélé d'autres risques spécifiques pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, acide stéarique, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 84 ou 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
28, 30, 84 ou 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
28 ou 30 comprimés en pilulier (Polypropylène) muni d'un bouchon de sécurité (PEBD).
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

VIATRIS SANTE
1, RUE DE TURIN
69007 LYON

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

- 34009 366 465 7 5 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 366 466 3 6 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 372 433 6 0 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 372 434 2 1 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

- 34009 366 468 6 5 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 366 469 2 6 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 372 435 9 9 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 372 436 5 0 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 366 470 0 8 : 28 comprimés en pilulier (Polypropylène).
- 34009 366 471 7 6 : 30 comprimés en pilulier (Polypropylène).

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.