ANSM - Mis à jour le : 05/10/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CAPTOPRIL EG 50 mg, comprimé quadrisécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Captopril..... 50 mg

Pour un comprimé quadrisécable.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté

Chaque comprimé contient 130 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés plats, ronds, blancs, dotés d'une barre de cassure en croix sur les deux faces.

Diamètre : 10 mm

Le comprimé est sécable. Par conséquent le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension : CAPTOPRIL EG est indiqué dans le traitement de l'hypertension.

Insuffisance cardiaque : CAPTOPRIL EG est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, en association avec des diurétiques et, si nécessaire, des digitaliques et des bêta-bloquants.

Infarctus du myocarde :

- Traitement à court terme (4 semaines) : CAPTOPRIL EG est indiqué chez tout patient cliniquement stable dans les 24 heures suivant un infarctus.

- Prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique : CAPTOPRIL EG est indiqué chez les patients cliniquement stables avec dysfonctionnement asymptomatique du ventricule gauche (fraction d'éjection ? 40 %).

Néphropathie diabétique de type 1 : CAPTOPRIL EG est indiqué dans le traitement de la néphropathie diabétique avec macroprotéinurie chez les diabétiques de type 1 (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose doit être adaptée individuellement d'après le profil du patient (voir rubrique 4.4) et l'effet sur la pression sanguine. La dose quotidienne maximale recommandée est de 150 mg.

CAPTOPRIL EG peut être pris avant, pendant ou après les repas.

Hypertension : la dose initiale recommandée est de 25-50 mg/jour répartie sur deux prises. A intervalles d'au moins 2 semaines, la dose peut être augmentée jusqu'à 100-150 mg/jour, en deux prises, afin d'atteindre les valeurs tensionnelles visées. Le captopril peut être utilisé seul ou associé à d'autres antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1), surtout des diurétiques thiazidiques. Un schéma posologique à une seule prise quotidienne peut être indiqué lorsque l'on ajoute simultanément au traitement des antihypertenseurs, comme les diurétiques thiazidiques.

Chez les patients montrant une puissante activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (hypovolémie, hypertension rénovasculaire et décompensation cardiaque), on recommande de débuter par une dose unique de 6,25 mg ou 12,5 mg. Ce traitement doit de préférence être instauré sous étroite surveillance médicale. Ces doses peuvent ensuite être administrées deux fois par jour.

La dose peut être progressivement augmentée jusqu'à 50 mg/jour en une ou deux prises et, si nécessaire, jusqu'à 100 mg/jour en une ou 2 prises.

Insuffisance cardiaque : le traitement de l'insuffisance cardiaque par le captopril doit être instauré sous étroite surveillance médicale. La dose initiale habituelle est de 6,25 mg-12,5 mg deux ou trois fois par jour. La titration jusqu'à la dose d'entretien (75-150 mg/jour) doit se faire d'après la réponse du patient, son état clinique et sa tolérance, et la dose d'entretien maximale est de 150 mg/jour en prises fractionnées. Les doses doivent être augmentées – à intervalles d'au moins 2 semaines – selon la réponse du patient.

Infarctus du myocarde :

Traitement à court terme : le traitement par captopril doit être instauré en milieu hospitalier dans les plus brefs délais possibles après l'apparition des signes et/ou symptômes chez les patients hémodynamiquement stables. Une dose d'essai de 6,25 mg doit être administrée, suivie 2 heures plus tard par une dose de 12,5 mg et, 12 heures plus tard, par une dose de 25 mg. A partir du jour suivant, le captopril peut être administré à la dose de 100 mg/jour en 2 prises quotidiennes pendant 4 semaines si aucune réaction hémodynamique négative ne survient. Au terme des 4 semaines de traitement, l'état du patient devra de nouveau être évalué avant de prendre une décision concernant le traitement à instaurer en post-infarctus.

Traitement chronique : si le traitement par captopril n'est pas instauré dans les premières 24 heures suivant l'infarctus aigu du myocarde, on suggère d'instaurer le traitement entre le 3^{e} et le 16^{e} jour post-infarctus dès que le patient répond aux conditions nécessaires pour le traitement (hémodynamique stable et traitement d'une éventuelle ischémie résiduelle). Le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous étroite surveillance médicale (surtout contrôle de la pression sanguine) jusqu'à ce que la dose de 75 mg soit atteinte. La dose initiale doit être faible (voir rubrique 4.4), surtout si le patient est normo- ou hypotendu au début du traitement. Le traitement doit être instauré à la dose de 6,25 mg, puis 12,5 mg trois fois par jour pendant 2 jours et ensuite 25 mg trois fois par jour si aucune réaction hémodynamique négative n'est observée. La dose recommandée pour une cardioprotection efficace lors d'un traitement à long terme est de 75 mg à 150 mg/jour en 2 ou 3 prises. En cas d'hypotension symptomatique, comme en cas d'insuffisance cardiaque, la dose de diurétiques et/ou d'autres vasodilatateurs concomitants peut être réduite pour atteindre la dose d'équilibre de captopril. Si nécessaire, la dose de captopril doit être adaptée aux réponses cliniques du patient. Le captopril peut être utilisé en association avec d'autres traitements de l'infarctus du myocarde, tels que thrombolytiques, bêta-bloquants et acide acétylsalicylique.

Néphropathie diabétique de type 1 : chez les patients avec néphropathie diabétique de type 1, la dose quotidienne recommandée de captopril est de 75-100 mg en prises fractionnées. S'il

s'avère nécessaire d'obtenir une baisse tensionnelle plus importante, d'autres antihypertenseurs peuvent être ajoutés au traitement (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Insuffisance rénale

Le captopril étant principalement excrété par les reins, il convient de réduire la dose ou d'allonger l'intervalle entre les prises chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Si un traitement concomitant par diurétiques est nécessaire, la préférence ira à un diurétique de l'anse (ex. furosémide) au lieu d'un diurétique thiazidique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, les doses quotidiennes suivantes sont recommandées pour éviter toute accumulation du captopril.

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m^2)	Dose quotidienne initiale (mg)	Dose quotidienne maximale (mg)
> 40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
10	6,25	37,5

Patients âgés

Comme c'est le cas pour d'autres antihypertenseurs, le traitement doit débuter par une dose plus faible (6,25 mg deux fois par jour) chez les patients âgés présentant une diminution de la fonction rénale et d'autres dysfonctionnements organiques (voir ci-dessus et rubrique 4.4).

La dose doit être titrée en fonction de la réponse tensionnelle et être maintenue aussi basse que possible pour obtenir un contrôle adéquat de la pression sanguine.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité du captopril n'ont pas été complètement établies. Chez l'enfant et l'adolescent, le traitement par le captopril doit être instauré sous étroite surveillance médicale. La dose initiale de captopril est d'environ 0,3 mg/kg de poids corporel. Chez les patients nécessitant des mesures de précaution particulières (enfants avec fonction rénale diminuée, prématurés, bébés et nourrissons, vu que leur fonction rénale est différente de celle des enfants plus âgés et des adultes), la dose initiale ne peut pas dépasser 0,15 mg captopril/kg de poids corporel. En général, le captopril est administré à raison de 3 fois par jour chez l'enfant, mais la dose et l'intervalle entre les prises doivent être adaptés individuellement en fonction de la réponse du patient.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'angio-œdème associé à un précédent traitement par un IEC.
- Œdème angioneurotique héréditaire/idiopathique.

- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 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 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

- Association à un traitement de sacubitril/valsartan. Le captopril ne doit pas être initié moins de 36h après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension

On a rarement constaté une hypotension excessive 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, à un régime hyposodé, des diarrhées, des vomissements ou une 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.

Les patients avec insuffisance cardiaque ont un risque majoré d'hypotension. Dès lors, il faut envisager de débuter par une dose plus faible lorsque l'on instaure un traitement par un IEC. La prudence est de mise lorsque l'on augmente la dose de captopril ou d'un diurétique chez les patients avec insuffisance cardiaque.

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.

Insuffisance rénale

Lorsque la fonction rénale est diminuée (clairance de la créatinine ? 40 ml/min.), la dose initiale de captopril doit être adaptée à la clairance de la créatinine du patient (voir rubrique 4.2) et ensuite en fonction de la réponse individuelle au traitement. Le contrôle régulier des taux de potassium et de créatinine fait partie du traitement médical normal de ces patients.

Hypersensibilité/angio-œdème

Un angio-œdème touchant les extrémités, le visage, les lèvres, les muqueuses, la langue, la glotte et/ou le larynx a été rapporté chez des patients traités par IEC, y compris par captopril. Cela peut se produire à n'importe quel moment pendant le traitement, en particulier au cours des premières semaines de traitement. Toutefois, dans de rares cas, l'angiœdème sévère peut se développer après plusieurs mois ou années de traitement de longue durée par IEC. Dans ces cas, le captopril doit être arrêté immédiatement et on doit instaurer une surveillance appropriée du patient de manière à s'assurer de la disparition complète des symptômes avant d'arrêter la surveillance. Dans les cas où l'œdème est confiné au visage et aux lèvres, l'affection disparaît habituellement sans traitement, même si les antihistaminiques se sont avérés utiles pour

soulager les symptômes. Un angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement approprié qui peut comporter l'injection sous-cutanée d'adrénaline à 1:1000 (0,3 à 0,5 ml) et/ou des mesures visant à assurer le maintien de la perméabilité des voies aériennes.

On a rapporté que les patients de race noire qui prennent des IEC présentent une incidence accrue d'œdème angioneurotique par rapport aux patients non noirs.

Les patients avec antécédents d'œdème angioneurotique non lié à un traitement par IEC sont susceptibles de présenter un risque accru d'œdème angioneurotique lorsqu'ils reçoivent un IEC (voir rubrique 4.3). De rares cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez les patients traités par IEC. 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 le taux de C1-estérase était normal. L'angio-œdème a été diagnostiqué lors d'examens tels que scanner abdominal, échographie ou au cours d'une chirurgie et les symptômes ont disparus à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être un diagnostic différentiel chez les patients traités par IEC se présentant pour douleur abdominale (voir rubrique 4.8).

L’utilisation concomitante d’IEC et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d’angio-oedème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être initié moins de 36h après la dernière dose de captopril. Le traitement par le captopril ne doit pas être initié moins de 36h après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L’usage concomitant d’IEC avec du racécadotril, des inhibiteurs de mTOR (par exemple, sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et de la vildagliptine peuvent entrainer un risque accru d’angio-œdème (par exemple, gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il faut être prudent lors du traitement par le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (ex : sirolimus ; everolimus ; temsirolimus)et la vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

Syndrome insulinique auto-immun (SIA)

Des cas de syndrome insulinique auto-immun (SIA), incluant de graves événements hypoglycémiques, ont été signalés au cours du traitement par captopril (voir rubrique 4.8). En cas de suspicion de SIA, le traitement par captopril doit être arrêté et un autre traitement approprié doit être mis en place.

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 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 par IEC et faire l’objet d’un suivi médical adéquat.

Potassium sérique

Les IEC, dont le captopril, peuvent causer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération de l’aldostérone. L’effet n’est généralement pas significatif chez les patients présentant une fonction rénale normale.

Cependant, une hyperkaliémie peut survenir chez les patients souffrant d’insuffisance rénale, de diabète sucré et/ou chez les patients prenant des suppléments potassiques (incluant les substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, d’autres médicaments augmentant la kaliémie (par ex : héparine, triméthoprime ou du co-trimoxazole aussi connu comme triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier les antagonistes d’aldostérone ou les antagonistes des récepteurs d’angiotensine. Les diurétiques épargneurs de potassium et les

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec prudence chez les patients recevant des IEC, et le potassium sérique et la fonction rénale doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

Sténose de la valve mitrale et aortique/cardiomyopathie hypertrophique obstructive

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

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 collagènose, chez ceux recevant un traitement immunosuppresseur, en cas de traitement par allopurinol ou procaïnimide ou en cas d'association de ces facteurs de risque, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale pré-existante. 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 (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 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 qu'urémie et créatininémie – 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.

Patients diabétiques

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

Risque d'hypokaliémie

La combinaison d'un IEC à un diurétique thiazidique n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie. Il faut contrôler régulièrement la kaliémie.

Association avec le lithium

Le captopril est déconseillé en association avec le lithium en raison d'une potentialisation de la toxicité du lithium (voir rubrique 4.5).

Spécificité ethnique

Comme observé avec d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le captopril 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.

Grossesse

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

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 antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou 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).

Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

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

L'usage concomitant d'IEC avec racecadotril, des inhibiteurs de mTOR (ex : sirolimus, everolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peuvent entrainer un risque accru d'angioedemes (voir rubrique 4.4)

Diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium potassium ou substituts de sel contenant du potassium

Les IEC atténuent les pertes potassiques induites par les diurétiques. Bien que la kaliémie reste habituellement dans les normes, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités par captopril. Les diurétiques d'épargne potassique (par ex., spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments de potassium ou les substituts sodés contenant du potassium peuvent augmenter significativement les taux sériques de potassium. Il faut également prendre des précautions lorsque le captopril est co-administré avec d'autres agents qui augmentent le potassium sérique, comme le triméthoprime et le co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium, comme l'amiloride. De ce fait, l'association du captopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée. Si leur utilisation concomitante est indiquée, ils doivent être utilisés avec prudence et contrôle fréquent des taux sériques de potassium.

Diurétiques (diurétiques thiazidiques ou de l'anse)

Un précédent traitement par des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion volumique 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 (par ex., bêta-bloquants, méthyldopa 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.

Alpha-bloquants

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

Traitement de l'infarctus aigu du myocarde

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

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 davantage le risque déjà élevé de toxicité du lithium avec les IEC. L'administration concomitante de lithium et de captopril doit être effectuée avec prudence. Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance attentive des taux sériques de lithium est recommandée au cours de l'utilisation concomitante (voir rubrique 4.4).

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

Les IEC peuvent renforcer les effets hypotenseurs de certains médicaments anesthésiques, 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.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Lorsque des IEC sont administrés de façon simultanée avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c.-à-d. inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut être observée. On a décrit que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les IEC exercent un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique, alors que la fonction rénale peut diminuer. En principe, ces effets sont réversibles.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'IEC et d'AINS peut augmenter le risque d'une aggravation de la fonction rénale, y compris, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë, particulièrement chez les patients avec une pauvre fonction rénale pré-existante tels que les patients âgés ou déshydratés. Les patients doivent être hydratés de manière adéquate et il faut considérer une surveillance de la fonction rénale après l'instauration du traitement concomitant ainsi que périodiquement ensuite.

L'administration chronique d'AINS peut réduire l'effet antihypertenseur d'un IEC.

Sympathomimétiques

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

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, antidiabétiques oraux) peut entraîner une augmentation importante de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ces cas sont plus susceptibles de survenir dans les premières semaines du traitement associé, ainsi que chez des patients ayant une insuffisance rénale. 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.

Tests de laboratoire

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

Immunosuppresseurs, cytostatiques, corticoïdes par voie systémique ou procaïnamide, allopurinol

L'association de captopril avec des médicaments immunosuppresseurs et/ou des médicaments pouvant provoquer une leucopénie doit être évitée.

Antiacides

Les antiacides (par ex., hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone) peuvent altérer l'absorption du captopril et de ce fait, l'administration des deux médicaments doit être effectuée à un intervalle de 2 heures minimum.

Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut se produire lors de l'usage concomitant d'IEC et de ciclosporine. Une surveillance du potassium sérique est recommandée.

Héparine

Une hyperkaliémie peut se produire lors de l’usage concomitant d’IEC et d’héparine. Une surveillance du potassium sérique est recommandée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d’IEC n’est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d’IEC est par ailleurs contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques ne sont pas concluantes quant au risque de tératogénicité consécutif à une exposition aux IEC pendant le premier trimestre de grossesse ; on ne peut toutefois exclure une faible élévation de ce risque. À moins que la poursuite de la thérapie par IEC paraisse indispensable, les patientes qui souhaitent une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs offrant un profil d'innocuité permettant leur utilisation pendant la grossesse.

Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, une thérapie de rechange devra être instaurée.

On sait que l’exposition à un traitement par IEC pendant les deuxième et troisième trimestres induit chez l’homme une fœtotoxicité (altération de la fonction rénale, oligoamnios, retard d’ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Si une exposition à un IEC s’est produite à partir du deuxième trimestre de la grossesse, une vérification échographique de l’état de la fonction rénale et du crâne est recommandée. Les nourrissons dont la mère a pris un IEC doivent faire l'objet d’une recherche attentive d’une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Des données pharmacocinétiques limitées révèlent l'existence de très faibles concentrations dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations semblent dénuées de répercussion clinique, l’utilisation de captopril pendant l'allaitement n’est pas recommandée aux enfants nés avant terme ainsi que pendant les quelques premières semaines qui suivent l'accouchement, du fait du risque théorique d'effets cardiovasculaires et rénaux et du manque d’expérience clinique.

Chez les nourrissons plus âgés, l’utilisation de captopril par une mère qui allaite peut être envisagée si ce traitement lui est indispensable et si l'enfant fait l'objet d’une recherche de tous les effets indésirables possibles.

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

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité : Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir 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), pancytopénie, surtout chez les patients avec insuffisance rénale (voir rubrique 4.4), anémie (entre autres anémie aplasique et hémolytique), thrombopénie, lymphadénopathie, éosinophilie, maladies autoimmunes et/ou positivité des taux d'AAN.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : syndrome insulinique auto-immun

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

Fréquent : modification du goût, vertiges.

Rare : somnolence, maux de tête et paresthésies.

Très rare : accidents vasculaires cérébraux, notamment accident vasculaire cérébral et syncope.

Affections oculaires

Très rare : vision trouble.

Affections cardiaques

Peu fréquent : tachycardie ou tachyarythmie, angor, palpitations.

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 (non productive) 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 (voir rubrique 4.4).

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

Fréquent : prurit avec ou sans éruption, éruption cutanée et alopécie.

Peu fréquent : angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Très rare : urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, photosensibilisation, érythrodermie, réactions pemphygoïdes 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

Peu fréquent : 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.

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 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 (par 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. Une bradycardie ou des 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) seuls, code ATC : C09AA01.

Le captopril est un inhibiteur compétitif très spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC).

Les effets positifs des IEC découlent essentiellement de l'inhibition du système plasmatique rénine-angiotensine-aldostérone. La rénine est une enzyme endogène formée par les reins et libérée dans la circulation, où elle transforme l'angiotensinogène en angiotensine I, un décapeptide relativement inactif. L'angiotensine I est alors transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une peptidyldipeptidase. L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant qui provoque une vasoconstriction des artères, une élévation de la

pression artérielle et une augmentation de la sécrétion d'aldostérone par les surrénales. L'inhibition de l'IEC provoque une diminution des taux plasmatiques d'angiotensine II, ce qui entraîne une diminution de l'activité vasopressive et de la sécrétion d'aldostérone. Bien que la sécrétion d'aldostérone diminue peu, une légère élévation des taux sériques de potassium est possible, associée à une perte hydrosodée et de liquide. L'arrêt du rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP).

Une autre fonction de l'enzyme de conversion est la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide kinine vasodépresseur, en métabolites inactifs. Par conséquent, l'inhibition de l'IEC entraîne une activité accrue du système kallicréine-kinine circulant et local, qui contribue à la vasodilatation périphérique par activation du système des prostaglandines : ce mécanisme pourrait contribuer à l'effet antihypertenseur des IEC et est responsable de certains effets indésirables.

La baisse tensionnelle est habituellement maximale 60 à 90 minutes après la prise orale d'une dose unique de captopril. La durée de l'effet est dose-dépendante. La baisse de la pression artérielle peut être progressive ; pour obtenir les effets thérapeutiques maximaux, plusieurs semaines de traitement peuvent être nécessaires. Les effets antihypertenseurs du captopril et des diurétiques thiazidiques sont additifs.

Chez les patients atteints d'hypertension, le captopril abaisse la pression artérielle en position couchée et debout, sans induire une élévation compensatoire de la fréquence cardiaque ni une rétention hydrosodée.

Lors des examens hémodynamiques, le captopril a induit une nette baisse de la résistance vasculaire périphérique. En général, on n'a observé aucune modification cliniquement significative de la perfusion rénale ou du débit de filtration glomérulaire. Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur s'est manifesté environ 15 à 30 minutes après la prise orale de captopril ; le pic d'effet a été atteint après 60 à 90 minutes. La baisse maximale de la pression sanguine après ingestion d'une dose bien déterminée de captopril s'observait en général après 3 à 4 semaines. A la dose quotidienne recommandée, l'effet antihypertenseur se maintient, même en cas de traitement prolongé. L'arrêt temporaire du captopril n'entraîne aucune élévation tensionnelle rapide ou excessive (rebond). Le traitement antihypertenseur par le captopril atténue également l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Les examens hémodynamiques réalisés chez des patients avec insuffisance cardiaque ont montré que le captopril réduit la résistance vasculaire systémique périphérique et augmente la capacité veineuse. Ceci s'est traduit par une diminution de la pré-charge et de la post-charge du cœur (diminution de la pression de remplissage ventriculaire). On a également observé une augmentation du débit cardiaque, de l'indice de travail et de la tolérance à l'effort lors d'un traitement par le captopril.

Dans une vaste étude contrôlée contre placebo, conduite chez des patients avec dysfonctionnement ventriculaire gauche (FEVG ? 40 %) après infarctus du myocarde, le captopril (traitement instauré entre le 3e et le 16e jour post-infarctus) a allongé la survie et réduit la mortalité cardiovasculaire. Par rapport au placebo, ce dernier effet s'est manifesté par un développement plus lent de l'insuffisance cardiaque symptomatique et un besoin moindre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Par rapport au placebo, on a également rapporté une baisse du taux de récidives d'infarctus et de revascularisations cardiaques et/ou du besoin de médication concomitante par diurétiques et/ou digitaliques, ou de la nécessité d'augmenter la dose de ces derniers. Une analyse rétrospective a montré que le captopril réduit le nombre de récidives d'infarctus et de procédures de revascularisation (aucun de ces deux aspects n'était un critère de jugement de l'étude).

Une autre vaste étude contrôlée contre placebo, menée chez des patients en post-infarctus, a montré que le captopril (traitement instauré dans les 24 heures suivant l'accident et poursuivi pendant 1 mois) réduit significativement la mortalité à 5 semaines, par rapport au placebo. L'effet

positif du captopril sur la mortalité totale restait visible, même à 1 an. On n'a noté aucun effet négatif par rapport à la mortalité précoce au premier jour du traitement.

Les effets cardioprotecteurs du captopril sont observés, quels que soient l'âge ou le sexe du patient, la localisation de l'infarctus et les traitements simultanés ayant une efficacité prouvée durant la période post-infarctus (thrombolytiques, bêta-bloquants et acide acétylsalicylique).

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 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 (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Néphropathie diabétique de type 1

Lors d'une étude clinique multicentrique, en double aveugle et contrôlée contre placebo, menée chez des diabétiques insulinodépendants (type 1), hypertendus ou non, avec protéinurie (l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs était autorisée pour contrôler la pression sanguine), le captopril a réduit significativement (de 51 %) le délai jusqu'au doublement des taux initiaux de créatinine par rapport au placebo ; l'incidence de l'insuffisance rénale terminale (dialyse, transplantation) ou de la mortalité était significativement plus faible sous captopril que sous placebo (51 %). Chez les patients diabétiques avec microalbuminurie, le traitement par le captopril a réduit l'excrétion d'albumine en l'espace de 2 ans.

L'effet d'un traitement par le captopril sur le maintien de la fonction rénale vient s'ajouter aux effets positifs de la baisse tensionnelle.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le captopril est un médicament actif par voie orale qui ne nécessite aucune biotransformation pour exercer son activité. L'absorption minimale moyenne est d'environ 75 %. Les pics plasmatiques sont atteints dans les 60-90 minutes. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit l'absorption d'environ 30-40 %. Environ 25-30 % du médicament circulant se lient aux protéines plasmatiques.

L’apparente demi-vie d’élimination du captopril inchangé dans le sang est de 2 heures environ. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés dans l’urine dans les 24 heures ; 40-50 % du médicament restent sous forme inchangée et les % restants sont des métabolites disulfides inactifs (captopril disulfide et captopril cystéine disulfide). Une diminution de la fonction rénale peut entraîner une accumulation du médicament. Il convient par conséquent de réduire la dose et/ou d’allonger l’intervalle entre les prises chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Les études animales montrent que le captopril ne traverse pas significativement la barrière hémato-méningée.

Allaitement

Chez douze femmes qui prenaient du captopril par voie orale à raison de 100 mg 3 fois par jour, la concentration maximale dans le lait était en moyenne de 4,7 ?g/l et était atteinte 3,8 heures après l'administration. En fonction de ces données, la dose quotidienne maximale qu'un nourrisson recevrait serait inférieure à 0,002 % de la dose absorbée chaque jour par la mère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études animales avec le captopril, réalisées durant l’organogenèse, n’ont objectivé aucun effet tératogène, mais la substance a eu des effets toxiques sur le fœtus chez plusieurs espèces, notamment mortalité du fœtus au terme de la gestation, retard de croissance et mortalité postnatale chez le rat.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse et n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 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

Plaquettes en PVC et aluminium.

Présentations :

20, 24, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 80, 90, 100, 200, 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS
CENTRAL PARK
9-15 RUE MAURICE MALLET
92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- 34009 348 036-0 4: 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 135-9 7: 24 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 037-7 2: 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 038-3 3: 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 040-8 3: 45 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 041-4 4: 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 042-0 5: 56 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 043-7 3: 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 136-5 8: 80 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 044-3 4: 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 046-6 3: 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 348 137-1 9: 200 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.