ANSM - Mis à jour le : 28/05/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CAPTOPRIL VIATRIS 25 mg, comprimé quadrisécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Captopril..... 25 mg

Pour un comprimé quadrisécable

Excipient à effet notoire : ce médicament contient 25 mg de lactose, sodium.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé quadrisécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable.
- Post-infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ? à 40 %), et par ailleurs en l'absence de signe clinique d'insuffisance cardiaque.

  Le traitement au long cours par le captopril améliore la survie à long terme, réduit le risque de récidive d'infarctus ainsi que le risque de développement d'une insuffisance cardiaque.
- Néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulinodépendant.

Le traitement au long cours ralentit la progression de l'atteinte rénale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le captopril, sous forme de comprimés, est administré avant, pendant ou après les repas, d'éventuelles modifications de l'absorption par les aliments ne modifiant pas l'effet thérapeutique (voir rubrique 5.2).

Hypertension artérielle

En l'absence de déplétion hydrosodée préalable ou d'insuffisance rénale (soit en pratique courante) :

La posologie efficace est de 50 mg par jour en deux prises de 25 mg à douze heures d'intervalle.

En fonction de la réponse au traitement, la posologie doit être adaptée, en respectant des paliers de 3 à 4 semaines, jusqu'à 100 mg/jour en 2 prises.

Certaines hypertensions sévères peuvent nécessiter des doses plus élevées (au maximum de 150 mg/jour en 2 ou 3 prises) tout au moins en début de traitement. Ces doses peuvent ensuite être réduites.

Exceptionnellement, des doses supérieures à 150 mg/jour sont utilisées. Elles justifient une surveillance hématologique et rénale (voir rubrique 4.4).

Dans l'hypertension artérielle préalablement traitée par un diurétique :

- Soit arrêter le diurétique 3 jours auparavant pour le réintroduire par la suite si nécessaire,
- Soit administrer la dose initiale de captopril de 12,50 mg (1/2 comprimé à 25 mg) et ajuster en fonction de la réponse tensionnelle obtenue et de la tolérance (voir rubrique 4.4).

Il est également recommandé de doser la créatinine plasmatique et la kaliémie avant le traitement et dans les 15 jours qui suivent la mise en route du traitement.

Chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4), instaurer éventuellement le traitement par une posologie plus faible de 25 mg/jour adaptée à la fonction rénale du patient, appréciée avant la mise en route du traitement, dans le cas où celle-ci serait inférieure à 40 ml/min. (cf. tableau infra).

La valeur de la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) calculée à partir de la créatininémie et ajustée sur l'âge, le poids et le sexe, selon la formule de Cockroft* par exemple, reflète correctement l'état de la fonction rénale chez ce type de patient.

* $Cl_{cr} =$ (140 - âge) x poids/0,814 x créatininémie avec :

- l'âge en années,
- le poids en kg,
- la créatininémie en micromol/l.

Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Dans l'hypertension rénovasculaire, il est recommandé de débuter le traitement à la posologie de 6,25 mg par jour (1/4 de comprimé à 25 mg) pour l'ajuster par la suite à la réponse tensionnelle du patient.

La créatininémie et la kaliémie seront contrôlées afin de détecter l'apparition d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle (voir rubrique 4.4).

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

Les posologies données par le tableau suivant ne doivent pas être dépassées afin d'éviter une élévation trop importante des concentrations du médicament.

Clairance de la créatinine ml/min/1,73 m2	Dose journalière maximale totale (mg)	Doses initiales (mg)
> 41	En principe 150	25 – 50
40 – 21	100	25
20 – 11	75	12,5
10	37,5	6,25

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

Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi).

Chez l'hypertendu hémodialysé, le captopril est dialysable (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque congestive

La dose initiale doit être faible, en particulier en cas de :

- pression artérielle normale ou basse au départ,
- insuffisance rénale,
- hyponatrémie iatrogène (diurétique) ou non.

Le captopril peut être utilisé en association avec le traitement diurétique accompagné, le cas échéant, d'un traitement digitalique.

Il est recommandé d'initier le traitement par ¼ de comprimé à 25 mg (6,25 mg) sous surveillance tensionnelle et de l'accroitre progressivement par paliers de 12,5 mg puis 25 mg par jour, toujours sous surveillance tensionnelle, jusqu'à la dose efficace qui se situe entre 50 et 100 mg par jour répartie en 2 ou 3 prises.

La dose retenue ne devrait pas abaisser la pression artérielle systolique orthostatique au-dessous de 90 mm Hg.

Une hypotension symptomatique peut apparaître chez les insuffisants cardiaques traités par de fortes doses de diurétiques : la dose initiale doit dans ce cas être réduite de moitié (voir rubrique 4.4) en commençant le traitement par une dose de 6,25 mg un jour sur deux.

Les dosages de la créatinine et de la kaliémie doivent être faits à chaque augmentation de posologie, puis tous les 3 à 6 mois en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque, afin de contrôler la tolérance au traitement.

Infarctus du myocarde à la phase aiguë

Le traitement par captopril sera initié en milieu hospitalier le plus tôt possible après le début des signes et/ou symptômes chez des patients hémodynamiquement stables.

Une dose-test de 6,25 mg est administrée puis 2 heures après une dose de 12,5 mg et 12 heures après une dose de 25 mg. Le lendemain, le captopril sera administré à la dose de 100 mg/jour en 2 prises journalières pendant 4 semaines si la tolérance hémodynamique du patient le permet.

A la fin de ces 4 semaines de traitement, l'état du patient sera réévalué avant prise de décision thérapeutique pour la phase de post-infarctus du myocarde.

Post-infarctus du myocarde

Si le traitement par captopril n'a pas été débuté à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde dans les 24 premières heures, il est suggéré de commencer le traitement entre le 3ème et le 16 ème jour de l'infarctus dès que les conditions de mise sous traitement sont réunies (stabilité hémodynamique; prise en charge d'une éventuelle ischémie résiduelle).

La mise en route du traitement, jusqu'à ce que soit atteinte la dose de 75 mg, sera réalisée en milieu hospitalier sous surveillance stricte, notamment tensionnelle.

La dose initiale doit être faible (voir rubrique 4.4) surtout si les patients présentent une pression artérielle normale ou basse au départ. Le traitement est initié par la prise d'¼ de comprimé à 25 mg (6,25 mg) suivi par ½ comprimé à 25 mg (12,5 mg), 3 fois par jour pendant 2 jours puis de 1 comprimé à 25 mg, 3 fois par jour si la tolérance hémodynamique du patient le permet.

La dose recommandée pour une cardioprotection efficace dans le traitement au long cours est de 75 mg à 150 mg par jour en deux ou trois prises.

En cas d'hypotension symptomatique, comme dans l'insuffisance cardiaque, la posologie des diurétiques et/ou autres vasodilatateurs associés pourra être réduite pour permettre d'atteindre la dose d'équilibre de captopril. Le cas échéant, la dose de captopril sera adaptée en fonction de la tolérance clinique du patient.

Le captopril peut être associé aux autres traitements de l'infarctus du myocarde tels que les thrombolytiques, les bêta-bloquants, l'aspirine.

Néphropathie diabétique

La posologie quotidienne de captopril est de 50 à 100 mg, répartis en deux ou trois prises quotidiennes.

En cas d'insuffisance rénale chronique avérée, cette posologie sera ajustée au degré de l'insuffisance rénale (cf. tableau de correspondance et formule de calcul de la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie).

Population pédiatrique

Sans objet.

Mode d’administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de :

- hypersensibilité à la substance active 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,

- antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine,

- angio-œdème héréditaire/idopathique,

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

- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

- L'association de CAPTOPRIL 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).

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- associations avec les diurétiques hyperkaliémiants, les sels de potassium, l'estramustine, et le lithium (voir rubrique 4.5) ;

- sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique ;

- hyperkaliémie ;

- grossesse (1er trimestre) ;

- allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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 procaïnimide ou

- en cas d'association de ces facteurs à 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 (granulocyte neutrophiles 1000/mm^3) est détectée ou suspectée. Chez la plupart des patients, la numération des neutrophiles revient rapidement à la normale après arrêt du captopril.

Hypersensibilité/angio-œdème (Œdème de Quincke)

L'œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le captopril inclus, en particulier au cours de la première semaine de traitement. Toutefois, dans de rares cas, l'angiœdème sévère peut se développer après plusieurs mois ou années de traitement de longue durée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans de tels cas, le captopril doit être arrêté immédiatement et une surveillance appropriée doit être mise en place pour s'assurer de la disparition de l'œdème et de la complète résolution des symptômes avant la sortie du patient de l'hôpital. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

L'angiœdème de la langue, de la glotte ou du larynx peut être mortel. Un traitement d'urgence doit être instauré. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié, pouvant inclure une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml), doit être administré rapidement et/ou les autres traitements appropriés tels que des mesures de maintien de la liberté des voies aériennes doivent être appliqués rapidement.

La prescription d'un IEC ne doit pas être envisagée par la suite chez ces patients (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de captopril. Le traitement par captopril 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 les inhibiteurs de la NEP (neutral endopeptidase) (par exemple : le racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par inhibiteurs de la NEP (par exemple : racécadotril), inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

Angio-œdème intestinal

De rares cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez les patients traités par IEC. Ces patients présentent des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas l'angio-œdème intestinal n'est ni précédé d'un angio-œdème de la face ni associé à un taux de C-1 estérase anormal. L'angio-œdème intestinal est diagnostiqué lors d'un scanner

abdominal, d'une échographie ou lors d'une intervention chirurgicale.

Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement.

L'angio-œdème intestinal doit être un diagnostic différentiel chez les patients traités par IEC se présentant pour douleur abdominale.

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.

Réactions anaphylactoïdes lors d'une hémodialyse 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.

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'hyménoptère alors qu'ils recevaient un 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.

Double blocage du systeme rénine-angiotensine-aldosterone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteur 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 aigüe).

En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Protéinurie

Une protéinurie peut survenir, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale pré existante 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 pré existante 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, telles 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.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement 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).

Précautions d'emploi

Toux

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. Dans les cas où la prescription d'un IEC s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (insuffisance cardiaque, déplétion hydrosodée...)

L'hypotension est rarement observée chez les patients hypertendus sans complications. Une hypotension symptomatique a plus de chances de se produire chez les patients hypertendus ayant subi une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé ou traitement diurétique important prolongé, vomissements ou hémodialyse), chez des patients à tension artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive et de cirrhose œdémato-ascitique.

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.

Enfant

La tolérance et l'efficacité du captopril chez l'enfant n'ont pas été démontrées par des études contrôlées. Cependant, le captopril a été administré en cardiologie pédiatrique. Le traitement est initié en milieu hospitalier.

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min), la posologie initiale de captopril sera adaptée à la clairance à la créatinine, puis ajustée en fonction de la réponse thérapeutique (voir rubrique 4.2).

Chez ces malades et ceux atteints de néphropathie glomérulaire, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine.

Sujet ayant une athérosclérose connue

Puisque le risque d'hypotension existe chez tous ces patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à faible posologie.

Anémie

Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées. Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable.

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

Intervention chirurgicale

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents connus pour leur potentiel hypotenseur, ou au cours d’une intervention chirurgicale majeure, les I.E.C. sont à l'origine d'une hypotension. En cas d’hypotension celle-ci pourra être corrigée par un remplissage volémique. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée la veille de l'intervention pour le captopril.

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 bénéficier d'une surveillance médicale appropriée.

Hyperkaliémie

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).

Hypertension rénovasculaire

Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, le captopril peut être utile aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. 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 alors être institué sous surveillance médicale étroite avec des posologies faibles, une titration prudente et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Dans l'hypertension avec maladie rénovasculaire unilatérale, commencer le traitement par de faibles doses (¼ de comprimé à 25 mg) et ne prolonger le traitement que s'il n'existe pas de diminution de la filtration glomérulaire ipsilatérale à la sténose.

Une surveillance accrue de la filtration glomérulaire est à effectuer.

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.

Autres populations à risque

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

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

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.

Les patients noirs qui reçoivent un inhibiteur de l’enzyme de conversion ont un risque plus élevé d’apparition d’angio-œdème comparé à celui des patients non-noirs.

Patients diabétiques

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.

Chez les diabétiques anciens et notamment avec néphropathie et neuropathie, le risque d'hyperkaliémie sous IEC est augmenté du fait d'un hypoaldostéronisme fréquent, ce qui doit conduire à une surveillance accrue de la kaliémie.

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 VIATRIS 25 mg, comprimé quadrisécable n'est pas recommandé en association avec le lithium en raison d'une potentialisation de la toxicité du lithium (cf rubrique 4.5).

Liées aux excipients :

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.

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

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

Médicaments hyperkaliémants

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

Système rénine-angiotensine-aldostérone

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).

Associations contre-indiquées

+ Aliskiren chez le patient diabétique ou insuffisant rénal (DFG 60ml/min/1.73m²)

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

+ Sacubitril/valsartan

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

captopril. Le traitement par captopril ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Associations déconseillées

+ Aliskiren

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

+ 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. 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 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 captoprill 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.

+ Estramustine

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

+ Lithium

Des augmentations réversibles de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium) ont été rapportées 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 de captopril avec le lithium est donc déconseillée, mais si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, une surveillance stricte de la lithémie et une adaptation de la posologie du lithium doivent être effectuées.

+ Potassium

Hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Sauf s'il existe une hypokaliémie.

+ Racécadotril

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Acide acétylsalicylique

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (>= 1g par prise et/ou >= 3g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (>= 500 mg par prise et/ou 3g 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.

+ 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 le patient à risque notamment les patients ayant une fonction rénale altérée (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). L'administration chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut réduirel'effet antihypertenseur de l'IEC.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Baclofène

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Diurétiques hypokaliémiants (thiazidique ou diurétique de l'anse)

Un traitement diurétique préalable à la dose élevée peut entraîner une hypovolémie, un risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmenation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée pré-existante (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.

Dans l'hypertension artérielle, un traitement diurétique préalable à dose élevée a pu entraîner une déplétion hydrosodée (en particulier, chez les patients récemment traités par diurétiques, en cas de régime hyposodé, chez les hémodialysés), les effets hypotenseurs peuvent être réduits par :

- soit l'arrêt du diurétique avant de débuter le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement,
- soit par augmentation de la prise sodée ou hydrique,
- soit par l'administration des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et l'augmentation progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement après réduction de la dose de diurétique hypokaliémiant associé.

Cependant, les études spécifiques avec l'hydrochlorotiazide ou le furosémide n'ont pas mis en évidence d'interactions médicamenteuses cliniquement significative

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Eplérénone

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

+ Antidiabétiques (insuline, antidiabétiques oraux dont les sulfamides hypoglycémiants)

Des études pharmacologiques ont montré que l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entrainer une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou antidiabétiques oraux comme les sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou en sulfamides hypoglycémiants).

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.

Renforcer l'autosurveillance glycémique.

+ Spironolactone

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.

Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

+ Autres agents antihypertenseurs

Le captopril a été administré sans problème de sécurité avec d'autres antihypertenseurs communément utilisés (par exemple, bêta-bloquants et 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 d'autres vasodilatateurs devra être administré avec prudence.

+ Traitements de l'infarctus aigu du myocarde

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

Associations à prendre en compte

+ Alphabloquants à visée urologique

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

+ Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

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

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Gliptines

L'utilisation concomittante d'IEC avec la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine.

+ Neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Or

Avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction «nitritoïde» à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).

+ Allopurinol, procaïnamide, cytostatiques ou agents immunosuppresseurs

L'association d'un IEC avec des médicaments immunosuppresseurs et/ou à potentiel leucopéniant doit être évitée.

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.

+ Biochimie

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

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

Les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteurs de mTOR peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

+ Co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole)

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

+ Ciclosporine

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

+ Héparine

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. A moins que le traitement IEC ne 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.

L'exposition aux IEC au cours du 2ème et 3ème trimestre 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 aussi rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire 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 surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Le captopril est très faiblement excrété dans le lait maternel. La quantité ingérée par l'enfant allaité correspond à 0,3 % de la dose thérapeutique néo-natale. En conséquence, l'administration de ce médicament est possible chez la femme qui allaite, sauf chez le prématuré et/ou en cas d'altération de la fonction rénale de l'enfant. Si l'enfant est plus âgé, l'utilisation de CAPTOPRIL VIATRIS chez la femme qui allaite peut être envisagée si ce traitement lui est nécessaire et que l'enfant est surveillé quant à l'apparition d'effets indésirables.

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

Comme avec les autres antihypertenseurs, à l'initiation du traitement ou lors d'un changement de posologie, une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges. Elle sera également observée en cas de consommation concomitante d'alcool. Ces effets sont fonction de la susceptibilité individuelle.

4.8. Effets indésirables

La fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent (> 1/100, 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, 1/100) ; rare (> 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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 nucléaires positifs.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : syndrome insulinique auto-immun.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Rare : anorexie.
- Très rare : hyperkaliémie, hypoglycémie.

Affections psychiatriques :

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

Affections du système nerveux :

- Fréquent : altération du goût, sensations vertigineuses.
- Rare : somnolence, céphalées et paresthésies.
- Très rare : incidents cérébrovasculaires, y compris 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.

Troubles vasculaires :

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiatisnales :

- Fréquent : toux sèche et irritative (non productive) (voir rubrique 4.4), dyspnée.

- Très rare : bronchospasme, rhinite, alvéolite allergique/pneumopathie à éosinophiles.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, vomissements, irritations gastriques, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, sécheresse buccale.

- Rare : stomatite/ulcération aphteuse, angio-œdème intestinal (voir rubrique 4.4).

- Très rare : glossite, ulcère gastro-duodénal, pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

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

Affection de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : prurit avec ou sans rash, rash, alopécie.

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

- Très rare : urticaire, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, photosensibilité, érythrodermie, réactions pemphigoïdes et dermatite exfolliatrice, pemphigoïde bulleuse.

- Fréquence indéterminée : psoriasis, aggravation du psoriasis.

Affections musculo-squelettiques et systématiques :

- Très rare : myalgie, arthralgie.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Rare : troubles de la fonction rénale dont insuffisance rénale, polyurie, olgurie, 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 anomalie au site d'administration :

- Peu fréquent : douleur thoracique, fatigue, malaise.

- Très rare : fièvre.

Comme avec les autres IEC, un syndrome pouvant inclure fièvre, myalgies, arthralgies, néphrite interstitielle, vascularite, rash ou autres manifestations dermatologiques, éosinophilie et un taux de sédimentation élevé a été rapporté.

Biochimie :

- 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.

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 comprennent l'hypotension sévère, l'état de choc, l'état de stupeur, la bradycardie, les troubles électrolytiques et l'insuffisance rénale.

Si l'ingestion est récente, des mesures permettant d'empêcher l'absorption et accélérer l'élimination doivent être prises (par exemple lavage gastrique et administration d'adsorbants et de sulfate de sodium dans les 30 minutes suivant la prise du médicament).

Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en position adaptée au choc, en décubitus, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique. Un traitement par angiotensine II peut être envisagé.

La bradycardie ou une réaction vagale étendue doit être traitées par l'administration d'atropine. La pose d'un pacemaker peut être envisagée.

Le captopril est de surcroît hémodialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, code ATC : C09AA01 (système cardiovasculaire).

Le captopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de recontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totale avec une action préférentielle sur les territoires musculaires et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe.

L'action antihypertensive du captopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

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

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la quinzième minute, est maximum entre 1 heure et 1 heure 30 après la prise. La durée d'action est dose dépendante : elle varie de 6 à 12 heures.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 15 jours à un mois de traitement et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

Le traitement de l'hypertension artérielle par le captopril entraine 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.

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique entraîne une synergie de type additif.

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

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

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

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

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

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

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

Mode d’action hémodynamique dans l’insuffisance cardiaque

Le captopril réduit le travail du cœur :

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

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

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

Les épreuves d’effort sont également améliorées.

Caractéristiques dans l'infarctus du myocarde à la phase aiguë

A la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, un essai multicentrique contrôlé versus placebo (ISIS 4) ayant inclus 58050 patients a montré que l'administration du captopril dans les premières 24 heures de l'infarctus du myocarde et poursuivi pendant 4 semaines réduit significativement la mortalité totale de 5 décès pour 1000 patients.

Caractéristiques dans le post-infarctus

Chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ? 40 %), une autre étude contrôlée versus placebo (SAVE) chez un nombre important de patients suivis pendant une moyenne de 3,5 ans a montré que le captopril :

- réduit la mortalité totale,
- réduit la mortalité cardiovasculaire,

- réduit les récidives d'infarctus du myocarde,
- réduit l'évolution vers l'insuffisance cardiaque,
- réduit les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Les résultats ne sont démontrés que pour les patients dont la fraction d'éjection isotopique en post-infarctus est inférieure à 40 %.

Ces effets sur la mortalité et la morbidité sont additifs à ceux des autres traitements de l'infarctus du myocarde.

Les effets cardioprotecteurs du captopril sont observés quels que soient l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, et les traitements associés à l'efficacité démontrée dans le post-infarctus (thrombolytiques, bêtabloquants, aspirine).

Caractéristiques dans la néphropathie diabétique

Un essai multicentrique contrôlé versus placebo a montré que l'administration du captopril chez des patients présentant un diabète insulino-dépendant, une protéinurie macroscopique, associée ou non à une hypertension artérielle et une créatininémie 25 mg/l a entraîné une réduction de 51 % du risque de doublement de la créatininémie (p0,01) et une réduction de 51 % de la mortalité et de la morbidité (dialyse ou transplantation rénale) (p0,01).

L'effet protecteur rénal est lié non seulement à la réduction de la tension artérielle mais aussi à un effet rénoprotecteur spécifique indépendant de la pression artérielle.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Par voie orale, le captopril est rapidement absorbé (pic sanguin atteint à la première heure).

La quantité absorbée représente 75 % de la dose administrée et est diminuée de 30 à 35 % par la prise d'aliments, sans influence sur l'efficacité.

Dans le plasma, 30 % sont fixés à l'albumine plasmatique. La demi-vie d'élimination du captopril inchangé est proche de 2 heures.

Le captopril éliminé dans les urines représente environ 95 % (dont 40 à 50 % sous forme inchangée) de la dose de captopril administrée.

Chez l'insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques de captopril sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 40 ml/min; la demi-vie peut aller jusqu'à 30 heures.

Le captopril passe dans le placenta.

Le passage dans le lait maternel s'effectue en très faible quantité (voir rubrique 4.6).

Allaitement

Après administration d'une dose de 100 mg de captopril administré par voie orale 3 fois par jour, chez 12 femmes, les concentrations maximales de captopril dans le lait étaient de 4,7?g/L 3,8 heures après la prise. On estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,002% de la dose quotidienne de captopril de la mère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose anhydre, amidon de maïs, acide stéarique, carboxyméthylamidon sodique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 56, 60, 90, 100, 180 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
Flacon (PEHD) avec bouchon (PP) de 28, 30, 56, 60, 90,100 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

VIATRIS SANTE
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

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

- 34009 347 527 0 4 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 347 528 7 2 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 347 529 3 3 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 347 530 1 5 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 347 531 8 3 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 347 532 4 4 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 373 852 2 0 : 180 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 347 533 0 5 : 28 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 347 534 7 3 : 30 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 347 535 3 4 : 56 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 347 537 6 3 : 60 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 347 538 2 4 : 90 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 347 539 9 2 : 100 comprimés en flacon (PEHD)

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.