



## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Hypotensyl, 25mg, Comprimé sécable, B/30

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Captopril .....25mg

Excipient à effet notoire: Lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamiquement stable.
- Post-infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq 40\%$ ), 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 récurrence d'infarctus ainsi que le risque de développement d'insuffisance cardiaque.
- Néphropathie diabétique macroprotéïnurique du diabète insulino-dépendant. Le traitement au long cours ralentit la progression de l'atteinte rénale.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

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

*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 2 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 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Dans l'hypertension artérielle préalablement traitée par diurétique :
  - soit arrêter le diurétique 3 jours auparavant pour le réintroduire par la suite si nécessaire,
  - soit administrer des doses initiales de captopril de 12,50 mg (½ comprimé à 25 mg) et ajuster en fonction de la réponse tensionnelle obtenue et de la tolérance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

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 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), 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 ci-dessous).

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

\* Clcr =

$$\left( (140 - \text{âge}) \times \text{poids} \right) / (0,814 \times \text{créatininémie})$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en  $\mu\text{mol/l}$ ).

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 débiter le traitement à la posologie de 6,25 mg par jour (¼ 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 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- 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 m <sup>2</sup> )	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. 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 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez l'hypertendu hémodialysé : Le captopril est dialysable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

*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'accroître 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 en orthostatisme 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 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) 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 des 4 semaines, l'état du patient sera réévalué avant la prise de décision thérapeutique pour la phase de post-infarctus du myocarde.

*Post-infarctus du myocarde :*

- Si le traitement par captopril n'a pas débuté à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, dans les 24 premières heures, il est suggéré de commencer le traitement entre le 3<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> 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 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) surtout si les patients présentent une pression artérielle normale ou basse au départ. Le traitement est initié par la prise de 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).

### 4.3. Contre-indications

#### Absolues :

- Hypersensibilité au captopril.
- Antécédent d'angio-oedème (oedème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Femme enceinte (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre) : cf Grossesse/Allaitement.

#### Relatives :

- Diurétiques hyperkaliémiants, sels de potassium, estramustine et lithium : cf Interactions.
- Sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique.
- Hyperkaliémie.
- Femme enceinte (1<sup>er</sup> trimestre) ou qui allaite : cf Grossesse/Allaitement.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Mises en garde :

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.
- Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé :  
Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dont le captopril ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés à doses élevées (> 150 mg/jour), chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux, disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant.  
Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements (ne pas dépasser 150 mg/jour de captopril). Toutefois, si un IEC doit être administré à ce type de patients, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement mesuré.
- Hypersensibilité/angio-oedème (oedème de Quincke) :  
Un angio-oedème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, captopril inclus. Dans de tels cas, le captopril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'oedème. Lorsque l'oedème 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'angio-oedème associé à un oedème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) doit être administrée rapidement et les autres traitements appropriés doivent être appliqués.

La prescription d'un IEC ne doit pas être envisagée par la suite chez ces patients (cf Contre-indications).

- Hémodialysés : Des réactions anaphylactoïdes (oedèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile) chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association.

### **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.
- 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.
- Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (insuffisance cardiaque, déplétion hydrosodée, etc.) :  
Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée, en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez des patients à tension artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive et de cirrhose oedémato-ascitique.  
Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.  
Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être progressive.
- Sujet âgé : La fonction rénale (créatininémie) et la kaliémie devront être appréciées avant le début du traitement (cf Posologie/Mode d'administration). 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.

- En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min) :

La posologie initiale de captopril sera adaptée à la clairance de la créatinine, puis ajustée en fonction de la réponse thérapeutique (cf Posologie/Mode d'administration).

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 les 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 les 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.

- 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 traitement doit alors être institué avec précaution 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 (cf Posologie/Mode d'administration).

Dans l'hypertension avec maladie rénovasculaire unilatérale, commencer le traitement par de faibles doses (1/4 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.

- 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.
- 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.

- Ne pas interrompre un traitement par bêtabloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne ; l'IEC sera ajouté au bêtabloquant.
- Intervention chirurgicale : en cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les IEC sont à l'origine d'une hypotension. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée la veille de l'intervention pour le captopril.

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

##### **Déconseillées :**

- Diurétiques hyperkaliémiants (spironolactone, triamterène, seuls ou associés...), à l'exception du cas du traitement de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses), potassium (sel de) : hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Ne pas associer d'hyperkaliémiants à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, sauf en cas d'hypokaliémie.
- Lithium : augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.
- Estramustine : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angioneurotique (angio-œdème).

##### **Nécessitant des précautions d'emploi :**

- Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiantes), décrit pour le captopril, l'énalapril : l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiantes. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline). Renforcer l'autosurveillance glycémique.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Diurétiques hypokaliémiantes : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée (en particulier chez les patients récemment traités par diurétiques, en cas de régime hyposodé, chez les hémodialysés), il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement,

- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter 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 du diurétique hypokaliémiant associé.

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

- Diurétiques hyperkaliémiants, seuls ou associés (amiloride, canrénate de potassium, spironolactone, triamtérène) dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses) : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Utiliser des doses faibles d'IEC et de diurétique épargneur de potassium. Vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale préalables. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (deux fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par semaine ensuite).

- AINS, salicylés à fortes doses ( $\geq 3$  g/jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté), par diminution de la filtration glomérulaire, par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS.

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

#### **A prendre en compte :**

- Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale), sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

#### **4.6. Grossesse, allaitement et Fertilité :**

##### **Grossesse :**

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une foetotoxicité sur plusieurs espèces.

En clinique :

- il n'y a pas d'étude épidémiologique disponible ;
- des observations isolées de grossesses exposées au premier trimestre sont a priori rassurantes sur le plan malformatif ;

- l'administration pendant le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> trimestre, et notamment si elle se poursuit jusqu'à l'accouchement, expose à un risque d'atteinte rénale pouvant entraîner une diminution de la fonction rénale foetale avec éventuellement oligoamnios, une insuffisance rénale néonatale, avec hypotension et hyperkaliémie, voire une anurie (réversible ou non) ;
- quelques rares cas d'anomalies de la voûte crânienne ont été rapportés avec la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion tout au long de la grossesse.

En conséquence :

Le risque malformatif, s'il existe, est vraisemblablement faible. La découverte fortuite d'une grossesse en cours de traitement ne justifie pas une interruption de celle-ci. Néanmoins, la voûte crânienne sera surveillée par échographie.

En revanche, la découverte d'une grossesse sous inhibiteur de l'enzyme de conversion impose de modifier le traitement, et ce, pendant toute la grossesse.

Au 2<sup>e</sup> et au 3<sup>e</sup> trimestre, la prescription d'une IEC est contre-indiquée.

#### **Allaitement :**

Le passage dans le lait maternel s'effectue en très faible quantité.

En conséquence, l'administration de ce médicament est déconseillée chez la femme qui allaite.

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

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

#### **4.8. Effets indésirables**

*Au plan clinique :*

- Céphalées, asthénie, sensations vertigineuses, malaise.
- Hypotension orthostatique ou non (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Prurit, éruption cutanée.
- Gastralgies, anorexie, nausées, douleurs abdominales, dysgueusie.
- Toux : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Exceptionnellement, pancréatites et hépatopathies cholestatiques ou mixtes.
- Exceptionnellement, angio-oedème (oedème de Quincke) : cf Mises en garde / Précautions d'emploi.

*Au plan biologique :*

- Augmentation modérée de l'urée sanguine, de la créatinine plasmatique, réversible à l'arrêt du traitement. Cette augmentation est plus fréquemment rencontrée en cas de sténose des artères rénales, hypertension artérielle traitée par diurétiques, insuffisance rénale.

En cas de néphropathie glomérulaire, l'administration d'un IEC peut donner lieu à une protéinurie.

- Hyperkaliémie, habituellement transitoire.
- Thrombopénie exceptionnelle.
- Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine.
- Neutropénie et agranulocytose, en cas d'administration de doses élevées sur des terrains d'insuffisance rénale et de collagénoses (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Une anémie a été rapportée avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sur des terrains particuliers (transplantés rénaux, hémodialysés) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

#### **4.9. Surdosage**

L'événement le plus probable, en cas de surdosage, est l'hypotension.

Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient 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.

Le captopril est de surcroît dialysable.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (C : 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 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 rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse s'accompagne de rétention hydrosodée ou 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 maximale entre 1 h et 1 h 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 entraîne une augmentation de la compliance artérielle, un accroissement du débit sanguin rénal sans baisse significative du débit de filtration glomérulaire ainsi qu'une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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.

*Mode d'action hémodynamique dans l'insuffisance cardiaque :*

Le captopril réduit le travail du coeur :

- 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 droit,
- 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 58 050 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  $\leq 40\%$ ), 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 récurrences 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 du captopril 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, bêta-bloquants, 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 ( $p < 0,01$ ) et une réduction de 51 % de la mortalité et de la morbidité (dialyse ou transplantation rénale ;  $p < 0,01$ ).

L'effet protecteur rénal est lié non seulement à la réduction de la tension artérielle mais aussi à un effet néphroprotecteur 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 (cf Grossesse/Allaitement).

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1. Liste des excipients**

Amidon de maïs prégénatinisé, calcium hydrogénophosphate, cellulose microcristalline, lactose flowlac 100, stéarate de magnésium.

**b. Incompatibilités**

Sans objet.

**c. Durée de conservation :**

24 mois

**6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:**

Blister en PVC- Alum

**6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**Laboratoires GALPHARMA**

**Siège et usine :**

Route de Mahdia km 10,5

3054 - Sfax – Tunisie.

Tél : 74. 831.842 – 74.831.843 - Fax : 74. 831.844

[galpharma@gnet.tn](mailto:galpharma@gnet.tn)

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

AMM N° :9223231

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

-Date d'autorisation sur le marché : 07/05/2008

-Date de Renouveaulement d'AMM : 07/05/2013

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Sans objet.

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Tableau A