

# ANNEXE I

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

#### 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 ([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 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 ([voir rubrique 4.4](#)).
- *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 la dose initiale de captopril de 12,50 mg (½ 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 Cockcroft\* par exemple, reflète correctement l'état de la fonction rénale chez ce type de patient.

\* $Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0.814 \times \text{créatininémie}$  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 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 créatinémie 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 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 ([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](#)).

- 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'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 mmHg.

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 3<sup>ème</sup> et le 1<sup>6ème</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 ([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'1/4 de comprimé à 25 mg (6,25 mg) suivi par 1/2 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**

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE utilisé dans les cas suivants :

- hypersensibilité au captopril,
- antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine,
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6),
- l'association de CAPTOPRIL CRISTERS 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<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE 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 (1<sup>er</sup> trimestre).

### **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<sup>3</sup>) est détectée ou suspectée. Chez la plupart des patients, la numération des neutrophiles revient rapidement à la normale après arrêt du captopril.

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 de captopril par 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-œdème (Œdème de Quincke)

Un angio-œdème 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, le captopril inclus. Dans de tels cas, le captopril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'œdème. 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'angio-œdème associé à un œdème 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 ([voir rubrique 4.3](#)).

#### Hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes 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.

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

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés avec des membranes de dialyse à haut débit ou soumis à une aphaérèse 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 système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

#### 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 par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (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.

#### 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...)

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 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.

Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être progressive.

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

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

#### 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 de 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.

### 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 ([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.

### Intervention chirurgicale

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les I.E.C. 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.

### 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

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients recevant un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont le captopril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie comprennent les patients insuffisants rénaux, les patients diabétiques, et ceux recevant un traitement associé à des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou les patients prenant d'autres médicaments hyperkaliémisants (par exemple, l'héparine). Si l'administration concomitante de ces produits est considérée comme nécessaire, il est recommandé de surveiller la kaliémie régulièrement.

### 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.

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

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

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.

## 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).

### Associations déconseillées

#### + **Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène, seuls ou associés), potassium (sels 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.

### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

#### + **Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiantes)**

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 tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

#### + **Diurétiques**

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 pré-existante.

*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 hémodialisés), 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.

#### + **AINS, salicylés à fortes doses (≥ 3g/j)**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade deshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS), par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

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

## Associations à prendre en compte

### + **Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques**

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

### + **Corticoïdes, tétracosactide**

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

Plus généralement :

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

En cas d'associations médicamenteuses multiples, surveiller étroitement la tolérance hématologique et rénale ([voir rubrique 4.4](#)).

## **4.6. Grossesse et allaitement**

Non modifié

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

Non modifié

## **4.8. Effets indésirables**

Non modifié

## **4.9. Surdosage**

Non modifié

# **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

## **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

### **INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE**

(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 rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire 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 à 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 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.

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

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

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

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

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

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

#### 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  $\leq 40$  %), 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 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 néproprotecteur spécifique indépendant de la pression artérielle.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Non modifié

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

Non modifié

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

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

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

Non modifié

#### Sommaire notice

Non modifié

### 1. QU'EST-CE QUE CAPTOPRIL CRISTERS 50 mg, comprimé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

#### Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

#### Indications thérapeutiques

Non modifié

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CAPTOPRIL CRISTERS 50 mg, comprimé sécable ?

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

#### Contre-indications

**Ne prenez jamais CAPTOPRIL CRISTERS 50 mg, comprimé sécable dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique à ce médicament ou à un autre médicament de la même classe que le captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) ;  
Ces réactions allergiques peuvent se manifester par l'un ou plusieurs des symptômes suivants: bouffées de chaleur, difficultés à respirer, œdème (gonflement) au niveau des mains, des pieds, de la face, des lèvres, de la glotte et/ou du larynx ;
- en cas de grossesse ou d'allaitement ([voir Faites attention avec CAPTOPRIL CRISTERS 50 mg, comprimé sécable](#)) ;
- en cas de traitement concomitant par certains diurétiques, par les sels de potassium ou par le lithium, sauf avis contraire de votre médecin ;
- en cas de rétrécissement (sténose) des deux artères rénales ou rein unique, sauf avis contraire de votre médecin ;
- en cas d'hyperkaliémie (excès de potassium), sauf avis contraire de votre médecin ;
- si vous êtes enceinte depuis plus de 3 mois (Il est également préférable d'éviter de prendre CAPTOPRIL CRISTERS en début de grossesse, voir rubrique Grossesse et Allaitement) ;
- si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'aliskiren pour diminuer votre pression artérielle.



## Mises en garde et précautions d'emploi

### Mises en garde spéciales

- Une réaction allergique avec œdème de la face peuvent survenir sous traitement.
- Ce médicament peut entraîner des risques de réaction allergique chez les patients sous hémodialyse. Prévenir votre médecin avant l'hémodialyse.
- Risque de neutropénie (*taux anormalement bas de certains globules blancs dans le sang*) chez les patients traités par des doses élevées de captopril, ou chez des patients insuffisants rénaux associant une maladie inflammatoire (lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie) et un traitement diminuant les défenses de l'organisme ou diminuant le taux de globules blancs.
- Si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
  - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » (ARA II) (aussi connu sous le nom de sartans – par exemple valsartan, telmisartan, irbésartan), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète,
  - aliskiren.

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais CAPTOPRIL CRISTERS 50 mg, comprimé sécable dans les cas suivants ».

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. CAPTOPRIL CRISTERS est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse et Allaitement).

Signaler à votre médecin si vous suivez ou allez suivre une désensibilisation contre l'allergie aux piqûres d'insectes par exemple. La désensibilisation diminue les phénomènes allergiques (aux piqûres d'abeille ou de guêpe, par exemple), mais peut parfois majorer la réaction allergique, en cas de prise d'un IEC.

Signaler à votre médecin si vous devez subir une opération : avant de subir une anesthésie locale ou générale, signalez également à votre médecin ou votre dentiste que vous prenez du captopril: lorsqu'il est administré avec certains anesthésiques, le captopril peut provoquer une baisse brutale de la pression artérielle, juste après la prise du comprimé.

Faites attention lors de la première prise de captopril : elle peut provoquer une baisse de la pression artérielle plus importante que lors de la suite du traitement. Vous pouvez avoir des vertiges ou des étourdissements qui peuvent nécessiter de vous allonger. Si cet effet survient, consultez votre médecin.

### Précautions d'emploi

- En cas de régime sans sel strict ou de traitement diurétique prolongé, particulièrement chez les sujets ayant une pression artérielle basse au départ ou souffrant de sténose des artères rénales, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose hépatique.
- En cas d'apparition d'une toux sèche.
- Dans certains cas, votre médecin sera amené à adapter la posologie et/ou à renforcer la surveillance du traitement notamment chez le sujet âgé, en cas de maladie cardiaque ou rénale, en cas d'athérosclérose (rétrécissement des artères) et en cas d'hypertension rénovasculaire.
- Le captopril ne peut être utilisé chez l'enfant que lorsque le traitement aura été institué en milieu hospitalier sous surveillance particulière.

En cas d'intervention chirurgicale, prévenir l'anesthésiste de la prise de ce médicament. . Avant de subir une anesthésie locale ou générale, signalez également à votre médecin ou votre dentiste que vous prenez du captopril: lorsqu'il est administré avec certains anesthésiques, le captopril peut provoquer une baisse brutale de la pression artérielle, juste après la prise du comprimé.

En cas d'anémie (*diminution des globules rouges*).

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

##### **Autres médicaments et CAPTOPRIL CRISTERS 50 mg, comprimé sécable :**

Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions :

Si vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne prenez jamais CAPTOPRIL CRISTERS 50 mg, comprimé sécable dans les cas suivants » et « Mises en garde et précautions d'emploi »).

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN, particulièrement s'il s'agit de lithium, de sels de potassium ou d'un diurétique (médicament également prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque).

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Non modifié

#### *Sportifs*

Non modifié

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

Non modifié

#### *Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié

### **3. COMMENT PRENDRE CAPTOPRIL CRISTERS 50 mg, comprimé sécable ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Non modifié

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

#### *Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

#### *Description des effets indésirables*

Non modifié

## 5. COMMENT CONSERVER CAPTOPRIL CRISTERS 50 mg, comprimé sécable ?

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

### Titulaire

Non modifié

### Exploitant

Non modifié

### Fabricant

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié