

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARDIURINE[®], 50 mg/25 mg comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de captopril et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipients: chaque comprimé contient 19,22 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, uni, rond, avec une barre de sécabilité sur une face.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

CARDIURINE peut être administré en une ou deux prises par jour avec ou sans nourriture chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le captopril seul ou l'hydrochlorothiazide seul.

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

Si une baisse satisfaisante de la pression artérielle n'a pas été obtenue, un autre traitement antihypertenseur peut être associé (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Adultes

L'administration d'une association fixe de captopril et d'hydrochlorothiazide est habituellement recommandée après titration des composants pris individuellement. La dose d'entretien habituelle est 50mg/25 mg une fois par jour, le matin. Lorsque cela est cliniquement justifié, un passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé.

Insuffisance rénale

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

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

Populations particulières

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

Enfants

Il n'y a aucune indication appropriée à l'utilisation de CARDIURINE chez l'enfant.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à tout autre sulfamide.
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Angio-œdème héréditaire/idiopathique.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- Insuffisance hépatique sévère.
- Second et troisième trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association de CARDIURINE à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

LIEES AU CAPTOPRIL

Hypotension

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

Comme avec tout antihypertenseur, une baisse excessive de la pression artérielle peut augmenter le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une pathologie vasculaire cérébrale. Si une hypotension se développe, le patient doit être placé en position allongée. Un remplissage volémique par une solution saline administrée par voie intraveineuse peut être nécessaire.

Hypertension rénovasculaire

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

Angio-œdème

Un œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, a été rapporté chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion, y compris par le captopril.

Cet effet peut apparaître à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans ce cas, le traitement par captopril doit être interrompu immédiatement et une surveillance appropriée doit être mise en place pour s'assurer de la complète résolution des symptômes avant la sortie du patient de l'hôpital.

En cas de gonflement limité à la face et aux lèvres, ces effets disparaissent généralement sans traitement, toutefois les antihistaminiques ont été utiles à la résolution des symptômes.

Un œdème angioneurotique associé à un œdème du larynx peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'obstruer les voies aériennes, un traitement approprié, pouvant inclure l'administration sous-cutanée d'une solution d'épinéphrine au 1/1000 (0.3 ml à 1.5 ml) et/ou des mesures de maintien de la liberté des voies aériennes doit être mis en place rapidement.

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

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

De rares cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas il n'y avait pas d'angio-œdème facial au préalable et le taux de C1-esterase était normal. L'angio-œdème a été diagnostiqué lors d'examen tels que scanner abdominal, échographie ou au cours d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être un diagnostic différentiel chez les patients traités par IEC se présentant pour douleur abdominale (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables).

Toux

Une toux a été rapportée suite à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est non productive et caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.

Insuffisance hépatique

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

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

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.

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 procainimide 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 (cf. rubrique 4.5 interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interaction) seront interrompus si une neutropénie (granulocyte neutrophiles $< 1000/\text{mm}^3$ est détectée ou suspectée).

Chez la plupart des patients, la numération des neutrophiles revient rapidement à la normale après arrêt du captopril.

Protéinurie

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

La majorité des patients avait une pathologie rénale 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 diminuée ou totalement régressée en six mois, que le traitement par captopril ait été poursuivi ou non.

Les patients atteints de protéinurie ont rarement présenté des altérations des paramètres de la fonction rénale, tels que l'urée ou la créatinine.

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

Réactions anaphylactoïdes lors d'une désensibilisation

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

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

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

Intervention chirurgicale/anesthésie

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

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.

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

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Effets métaboliques et endocriniens

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

Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été associées au traitement par diurétiques thiazidiques. Chez certains patients, un traitement thiazidique peut précipiter la survenue d'une hyperuricémie ou d'une goutte.

Déséquilibre électrolytique

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

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

cirrhose hépatique, chez les patients présentant une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral électrolytique est inadéquat et chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes ou par l'ACTH (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autre forme d'interactions).

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

Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique.

Une hypercalcémie importante peut révéler un hyperparathyroïdisme masqué. Le traitement par thiazidiques doit être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

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

Contrôle antidopage

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire une réaction positive lors d'un contrôle antidopage

Autres

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

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

Myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent causer une réaction idiosyncratique aboutissant à une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant un sulfonamide, seuls quelques cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés à ce jour sans lien de causalité définitive avec la prise de l'hydrochlorothiazide.

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

LIEES A L'ASSOCIATION CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE

Grossesse

CARDIURINE est déconseillé durant le premier trimestre de la grossesse (cf. rubrique 4.6 Grossesse et allaitement). Si le traitement est arrêté en raison d'une grossesse, le prescripteur doit décider si un traitement de l'hypertension doit être maintenu.

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

CARDIURINE est déconseillé en association avec le lithium en raison d'une potentialisation de la toxicité du lithium (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'Interactions).

Lactose

Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles que intolérance au galactose, déficit en Lapp lactase ou malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions **LIEES AU CAPTOPRIL**

- **Diurétiques d'épargne potassique ou suppléments en potassium**

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion atténuent la perte de potassium induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique (exemple: spironolactone, triamterène ou amiloride). Les suppléments en potassium, ou les sels de régime contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Si l'utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie démontrée, ils doivent être utilisés avec précaution et avec un contrôle fréquent de la kaliémie (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

- **Diurétiques (thiazidiques ou diurétique de l'anse)**

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

- **Autres agents antihypertenseurs**

Le captopril a été administré sans problème avec d'autres antihypertenseurs communément utilisés (bêta-bloquants, inhibiteurs calciques à longue durée d'action). L'administration concomitante de ces agents peut potentialiser les effets hypotenseurs du captopril. Un traitement concomitant par nitroglycérine et autres dérivés nitrés ou par vasodilatateurs devra être administré avec prudence.

- **Alpha-bloquants**

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

- **Traitement de l'infarctus aigu du myocarde**

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

- **Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques**

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent augmenter les effets hypotenseurs de certains antidépresseurs tricycliques et des antipsychotiques (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Il existe un risque d'hypotension orthostatique.

- **Allopurinol, procainamide, cytostatiques ou immunosuppresseurs**

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

- **Sympathomimétiques**

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

- **Antidiabétiques**

Des études pharmacologiques ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dont le captopril, peuvent majorer les effets hypoglycémiques de l'insuline et des antidiabétiques

orales comme les sulfonamides chez les diabétiques. Lorsque cette interaction, très rare, survient, il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie de l'antidiabétique pendant l'administration simultanée de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou aliskiren**

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tel que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

- **Amphotéricine B (voie parentérale), carbenoxolone, corticostéroïdes, corticotropine (ACTH) ou laxatifs stimulants**

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

- **Sels de calcium**

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

- **Digitaliques**

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

- **Cholestyramine et colestipol**

Ils peuvent retarder ou diminuer l'absorption de l'hydrochlorothiazide.

L'administration des diurétiques sulfamides doit avoir lieu au moins une heure avant, ou entre quatre et six heures après celle de ces médicaments.

- **Myorelaxants non dépolarisants (par exemple: chlorure de tubocurarine)**

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

- **Médicaments induisant des torsades de pointe**

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

- **Carbamazépine**

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

LIEES A L'ASSOCIATION CAPTOPRIL/ HYDROCHLOROTHIAZIDE

- **Lithium**

Une augmentation réversible de la lithémie et de la toxicité du lithium a été rapportée lors de l'administration concomitante de lithium et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et amplifier le risque déjà accru avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de toxicité du lithium. L'association de captopril et de l'hydrochlorothiazide avec le lithium est donc déconseillée, mais si l'association est jugée nécessaire, une surveillance étroite de la lithémie doit être effectuée.

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

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

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

- **Biochimie**

Le captopril peut conduire à un faux positif lors de la recherche urinaire d'acétone. L'hydrochlorothiazide peut provoquer des interférences lors de la recherche de bentiromide. Les thiazidiques peuvent diminuer les taux sanguins d'iode liés aux protéines, sans apparition de signes thyroïdiens.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu des effets des composants de l'association sur la grossesse, l'utilisation de CARDIURINE n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (cf rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'utilisation de CARDIURINE est contre-indiquée pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse (cf rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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

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

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

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

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

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

Allaitement

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

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

En cas d'allaitement d'un enfant plus âgé, l'utilisation de CARDIURINE chez la mère peut être envisagée si celui-ci lui est nécessaire et si l'enfant est surveillé pour les effets indésirables.

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

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

4.8. Effets indésirables

La fréquence est définie en utilisant la convention suivante:

Fréquent ($>1/100$, $<1/10$); peu fréquent ($>1/1000$, $<1/100$); rare ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) et très rare ($<1/10000$).

LIES AU CAPTOPRIL

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare: neutropénie/agranulocytose (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi), pancytopénie particulièrement chez les patients avec une fonction rénale altérée (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi), anémie (y compris aplasique et hémolytique), thrombopénie, lymphadénopathie, éosinophilie, maladies auto-immunes et/ou anticorps nucléaires positifs.

Affections du métabolisme et de la nutrition.

Rare: anorexie.

Très rares: hyperkaliémie, hypoglycémie (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Affections psychiatriques

Fréquent: troubles du sommeil.

Très rares: confusion, dépression.

Affections du système nerveux

Fréquent: altération du goût, sensations vertigineuses.

Rares: somnolence, céphalées et paresthésie.

Très rares: incidents cérébrovasculaires, y compris accident vasculaire cérébral et syncope.

Affections oculaires

Très rare: vision trouble.

Affections cardiaques

Rares: tachycardie ou tachyarythmie, angor, palpitations.

Très rares: arrêt cardiaque, choc cardiogénique.

Affections vasculaires

Rares: hypotension (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi), syndrome de Raynaud, flush, pâleur.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: toux sèche et irritative (non productive) (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) et dyspnée.

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

Affections gastro-intestinales

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

Rares: stomatite / ulcération aphteuses, angio-œdème intestinal (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi).

Très rares: glossite, ulcère gastro-duodéal, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: prurit avec ou sans rash, rash et alopecie.

Rare: angio-œdème (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Très rares: urticaire, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, photosensibilité, érythrodermie, réactions pemphigoïdes et dermatite exfoliative.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rares: myalgie, arthralgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Rares: troubles de la fonction rénale dont insuffisance rénale, polyurie, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions.

Très rares: syndrome néphrotique.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rares: impuissance, gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rares: douleur thoracique, fatigue, malaise.

Très rare: fièvre.

Investigations

Très rares: protéinurie, éosinophilie, hyperkaliémie, hyponatrémie, augmentation de l'urémie, de la créatine 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.

LIES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Infections et infestations

Sialadénite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Affections du métabolisme et de la nutrition

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

Affections psychiatriques

Agitation, dépression, troubles du sommeil.

Affections du système nerveux

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

Affections oculaires

Xanthopsie, vision trouble transitoire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Vertiges.

Affections cardiaques

Hypotension orthostatique, arythmie cardiaque.

Affections vasculaires

Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Détresse respiratoire (notamment pneumopathie inflammatoire et œdème pulmonaire).

Affections gastro-intestinales

Irritation gastrique, diarrhée, constipation, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Ictère (ictère par cholestase intrahépatique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Spasme musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires

Altération de la fonction rénale, néphrite interstitielle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fièvre, faiblesse.

4.9. Surdosage

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

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

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

La bradycardie ou une réaction vagale étendue doivent être traitées par l'administration d'atropine. La pose d'un pacemaker peut être envisagée. Une surveillance constante de l'hydratation, de l'équilibre électrolytique et acido-basique, du glucose sanguin est essentielle.

En cas d'hypokaliémie, une substitution potassique est nécessaire.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

Il résulte de cette inhibition:

- Une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- Une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- Une baisse des résistances périphériques totales (avec une action préférentielle sur les territoires musculaires et rénaux) sans que cette baisse s'accompagne de rétention hydrosodée, ni de tachycardie réflexe lors d'un traitement au long cours. L'action antihypertensive du captopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations en rénines basses ou normales.

Le captopril est efficace à tous les stades de l'hypertension artérielle: légère, modéré 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, et atteint un maximum entre 1 heure à 1 heure 30 après l'administration du produit. La durée d'action est dose dépendante et varie de 6 à 12 heures.

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

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

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

□ L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit par inhibition de la réabsorption du sodium dans le segment cortical de dilution des tubules rénaux. Il augmente l'élimination urinaire du sodium et du chlore, et dans un degré moindre, l'élimination du potassium et du magnésium, augmentant ainsi la diurèse et exerçant un effet antihypertenseur. Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures. Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient pendant 6 à 12 heures. L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques atteint un plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter. En cas d'inefficacité du traitement, l'augmentation des doses au-delà des posologies recommandées n'est pas utile et favorise l'apparition d'effets indésirables.

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

Allaitement

Chez 12 femmes ayant reçu un traitement oral par captopril à la posologie de 100 mg 3 fois par jour, les concentrations maximales de captopril dans le lait étaient de 4,7 microg/L, 3,8 heures après la prise. On estime à partir de ces données qu'un enfant allaité recevrait une dose quotidienne maximale inférieure à 0.002 % de la dose quotidienne de la mère.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipients : amidon de maïs, lactose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Conditions de conservation

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) contenant 30 comprimés sécables.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Sans objet.

7. DISPENSATION (MODE DE DELIVRANCE)

☐ Vente sans ordonnance

☒ Vente sur ordonnance

Catégorie des substances vénéneuses : Liste I

8. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AMM

Exphar sa

Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II

Avenue Thomas Edison 105

1402 Thines (Belgique)

Téléphone 0032 (0)67 68 84 05

Fax 0032 (0)67 68 84 19

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Gracure Pharmaceuticals Ltd.

E-1105, Industrial Area, Phase-III

Bhiwadi, Dist. Alwar (Raj.)

India

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2019