

AVIS DE LA COMMISSION

07 février 2001

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans

par arrêté du 25 mars 1998 - (J.O. du 01 avril 1998)

LOPRIL 25 mg, comprimé sécable (boite de 30)
LOPRIL 50 mg, comprimé sécable (boite de 30)

Laboratoire : BRISTOL-MYERS SQUIBB

Captopril

Liste I

Date des AMM : 20 février 1981

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables
aux assurés sociaux

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

Captopril

Indications :

- Hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque congestive
- Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable.
- Post-infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection $\leq$ à 40 %), et par ailleurs en l'absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque.
Le traitement au long cours par le captopril améliore la survie à long terme, réduit le risque de récurrence d'infarctus ainsi que le risque de développement d'une insuffisance cardiaque.
- Néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulino-dépendant.
Le traitement au long cours ralentit la progression de l'atteinte rénale.

Posologie :

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 12 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 150mg/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.

- *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 12.5 mg (1/2 comprimé à 25 mg) et ajuster en fonction de la réponse tensionnelle obtenue et de la tolérance .

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

Chez le sujet âgé : cf RCP

- Dans l'hypertension rénovasculaire, il est recommandé de débiter le traitement à la posologie de 6.25 mg par jour (1/4 de comprimé à 25 mg) pour l'ajuster par la suite à la réponse tensionnelle du patient.

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

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 de médicament.

Clairance de la créatinine ml/min/1.73m ²	Dose journalière maximale totale (mg)	Doses initiales (mg)
> 41	En principe 150	25 – 50
40 – 21	100	25
20 – 11	75	12.5
< 10	37.5	6.25

Les diurétiques à associer dans ce cas sont les diurétiques dits de l'anse.

Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatine, par exemple tous les 2 mois en période de stabilité thérapeutique.

- Chez l'hypertendus hémodialysé

Le captopril est dialysable.

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 palier 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 en commençant le traitement par une dose de 6.25 mg un jour sur 2.

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, la 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^{ème} et le 16^{ème} jour de l'infarctus dès que les conditions de mises 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 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 2 ou 3 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 du 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 traitement de l'infarctus du myocarde tels que les thrombolytiques, les bêta-bloquants, l'aspirine.

Néphropathie diabétiques

La posologie quotidienne de captopril est de 50 à 100 mg, répartis en 2 ou 3 prises quotidiennes.

En cas d'insuffisance rénale chronique avérée, cette posologie sera ajustée au degré de l'insuffisance rénale.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

Avis de la commission du 14 mars 1984

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la commission du 10 septembre 1986 et du 29 mars 1989

Avis favorable à la réinscription à 2 ans et 6 mois sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la commission du 07 avril 1993

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la commission du 1^{er} et 15 décembre 1993

Extension d'indication thérapeutique : « Post infarctus chez les patients avec dysfonctionnement ventriculaire gauche et en absence de signe clinique d'insuffisance cardiaque ».

Avis de la commission du 03 décembre 1997

En décembre 1994, le LOPRIL a bénéficié d'une nouvelle indication dans les néphropathies diabétiques macroprotéinuriques du diabète insulino dépendant et en février 1997 dans l'infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable.

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

III - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION
--

Classement dans la classification ATC 2000 :

C	:	Système cardio-vasculaire
09	:	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
A	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés
A	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés
01	:	Captopril

Classement dans la nomenclature ACP :

C	:	Système cardio-vasculaire
C6	:	Insuffisance cardiaque et myocardique obstructive
P2	:	Modificateurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion)

Et

C	:	Système cardio-vasculaire
C5	:	Hypertension artérielle
P6	:	Modificateurs du système rénine-angiotensine
P6-1	:	Inhibiteur de l'enzyme de conversion

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique

Groupe générique : captopril 25 mg

- Spécialité de référence : LOPRIL 25 mg
CAPTOLANE 25 mg
- Spécialité générique : CAPTIREX 12.5 mg, 25 mg
CAPTOPRIL BAYER 25 mg
CAPTOPRIL BIOGARAN 25 mg
CAPTOPRIL BYLA 25 mg
CAPTOPRIL EG 25 mg
CAPTOPRIL GGAM 25 mg
CAPTOPRIL GNR 25 mg
CAPTOPRIL MERCK 25 mg
CAPTOPRIL MSD 25 mg
CAPTOPRIL RATIOPHARM 25 mg
CAPTOPRIL RPG 25 mg
OLTENS 25 mg

Spécialités ayant le même principe actif, même dosage et la même voie d'administration que le groupe générique

CAPTOPRIL JUMER 25 mg
CAPTOPRIL STADA 25 mg,
TISY 25 mg (non commercialisé)
CAPTOPRIL TEVA 25 mg (non commercialisé)

Groupe générique : captopril 50 mg

- Spécialité de référence : LOPRIL 50 mg
CAPTOLANE 50 mg
- Spécialité générique : CAPTIREX 50 mg
CAPTOPRIL BAYER 50 mg
CAPTOPRIL BIOGARAN 50 mg
CAPTOPRIL BYLA 50 mg
CAPTOPRIL EG 50 mg
CAPTOPRIL GGAM 50 mg
CAPTOPRIL GNR 50 mg
CAPTOPRIL MERCK 50 mg
CAPTOPRIL MSD 50 mg
CAPTOPRIL RATIOPHARM 50 mg
CAPTOPRIL RPG 50 mg
OLTENS 50 mg

Spécialités ayant le même principe actif, même dosage et la même voie d'administration que le groupe générique

CAPTOPRIL JUMER 50 mg
CAPTOPRIL STADA 50 mg
TISY 50 mg (non commercialisé)

CAPTOPRIL TEVA 50 mg (non commercialisé)

Spécialités ayant le même principe actif et la même voie d'administration
CAPTOPRIL BIOGARAN 12.5 mg

Evaluation concurrentielle

. Médicaments de comparaison au titre de l'article R 163-18 du Code de la Sécurité Sociale

- le premier en nombre de journées de traitement :
LOPRIL 50 mg
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux:
CAPTOPRIL BIOGARAN
- les derniers inscrits :
CAPTOPRIL TEVA 25 mg, 50 mg (non commercialisé)

Sources : Déclaration relative aux ventes des spécialités pharmaceutiques (1999)
Journal Officiel

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

Selon le panel DOREMA (printemps 2000), la répartition des prescriptions est la suivante :

La posologie moyenne de LOPRIL 25 mg est de 1.7 comprimé par jour

La posologie moyenne de LOPRIL 50 mg est de 1.9 comprimé par jour

La répartition des prescriptions de LOPRIL est la suivante :

- hypertension artérielle : 67,2%
- insuffisance cardiaque : 14,8%

Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital du patient.

Les affections concernées par ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effet indésirable de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indication thérapeutiques et la posologie de l'AMM.

Taux de remboursement : 65%