

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MYLAN-CAPTOPRIL

(Captopril, USP)

COMPRIMÉS, USP

12,5, 25, 50 et 100 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6
N° de contrôle : 131234

DATE DE PRÉPARATION :
Le 15 juillet 2009
DATE DE RÉVISION :

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MYLAN-CAPTOPRIL

(Captopril, USP)

COMPRIMÉS, USP

12,5, 25, 50 et 100 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MYLAN-CAPTOPRIL (captopril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque.

Le mécanisme d'action du captopril n'a toujours pas été complètement élucidé. Le captopril semble abaisser la tension artérielle et servir de thérapie d'appoint dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, principalement par la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone; cependant, on ne constate aucune corrélation constante entre les taux de rénine et la réponse au médicament. La rénine, un enzyme synthétisé par les reins, est libérée dans la circulation sanguine où elle agit sur un substrat de la globuline plasmatique pour produire

l'angiotensine I, un décapeptide relativement inactif. L'angiotensine I est ensuite convertie par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en angiotensine II, une substance avec un puissant effet vasoconstricteur endogène. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone des corticosurrénales, contribuant ainsi à la rétention d'eau et de sodium.

Le captopril empêche la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II par l'inhibition de l'ECA; on dit que c'est une dipeptidylcarboxypeptidase.

L'ECA est identique au « bradykininase » ou « bradykinase » et le captopril peut également interférer avec la dégradation du peptide vasopresseur, la bradykinine. Cependant, l'efficacité des doses thérapeutiques de captopril ne semble pas liée à la potentialisation des effets de la bradykinine. Une augmentation des concentrations de bradykinine ou de prostaglandine E₂ peut aussi jouer un rôle dans l'effet thérapeutique du captopril, surtout dans le cas d'hypertension à rénine basse.

L'inhibition de l'ECA donne lieu à une diminution de l'angiotensine II plasmatique et une augmentation de l'activité rénine plasmatique causée par la perte de rétroaction négative sur la libération de rénine en raison de la diminution de l'angiotensine II. La diminution de l'angiotensine II entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone, qui peut causer de légères augmentations de potassium sérique accompagnées d'une perte de sodium et de fluides.

Les effets antihypertenseurs persistent plus longtemps que l'inhibition démontrable de l'ECA en circulation. On se sait toujours pas si les enzymes de conversion de l'angiotensine présents dans l'endothélium vasculaire sont inhibés plus longtemps que ceux qui circulent dans le sang.

L'administration de captopril réduit la résistance artérielle périphérique chez les hypertendus avec soit aucun changement, soit une augmentation, du débit cardiaque. Le débit sanguin au niveau du rein est accru suite à l'administration de captopril et, généralement, le taux de filtration glomérulaire demeure inchangé. Dans les cas de réduction rapide d'une pression artérielle soit gravement élevée ou élevée depuis très longtemps, il est possible que le taux de filtration glomérulaire soit temporairement réduit.

Les diminutions de la tension artérielle atteignent généralement leur pic dans les 60 à 90 minutes suivant l'administration par voie orale d'une dose unique de captopril. La durée de l'effet semble être proportionnelle à la dose. La réduction de la tension artérielle peut être progressive, donc plusieurs semaines de traitement peuvent s'avérer nécessaires avant que le patient ressente tous les bienfaits des effets thérapeutiques. Les effets antihypertenseurs du captopril et des diurétiques thiazidiques semblent être additifs. Par ailleurs, l'effet du captopril et des bêtabloquants est moins qu'additif.

La tension artérielle est abaissée à environ le même niveau, tant en position debout qu'en position couchée. Les effets orthostatiques et la tachycardie se manifestent rarement, mais

peuvent survenir chez les patients dont le volume des liquides est épuisé. Le sevrage brusque de captopril n'a pas été associé à une augmentation rapide de la tension artérielle.

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est généralement moins prononcé chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Chez les insuffisants cardiaques, le captopril a significativement réduit la résistance vasculaire systémique (surcharge); il a réduit la pression capillaire pulmonaire (précharge) et la résistance vasculaire pulmonaire, augmenté le débit cardiaque (index systolique), et a augmenté la tolérance à l'exercice. Une amélioration a été observée chez certains patients pour qui les effets hémodynamiques aigus ont été minimes.

Le captopril, à raison de ≥ 500 mg/jour, a été étudié chez plusieurs patients atteints de néphropathie diabétique, dont la plupart souffraient également d'hypertension, avec diabète sucré insulino-dépendant de type I, de rétinopathie et de protéinurie dans le cadre d'un essai multicentrique, contrôlée par placebo et menée en double insu. Dans cette étude, le captopril a démontré qu'il ralentissait la progression de l'insuffisance rénale et qu'il réduisait les séquelles cliniques associées au paramètre combiné de maladie rénale au stade terminal (dialyse ou transplantation du rein) ou de mortalité (toutes causes confondues). L'effet sur la réduction de la mortalité, toutes causes confondues, seule n'était pas significatif sur le plan statistique. Aucun

ajustement de la dose n'a été fait par rapport à la clairance de la créatinine. Les patients qui avaient déjà progressé vers une insuffisance rénale plus grave étaient exclus de cet essai clinique.

Les études chez les rats et les chats indiquent que le captopril ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.

Pharmacocinétique

Suite à l'administration par voie orale de doses thérapeutiques de captopril, l'absorption est rapide et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en une heure environ. La présence d'aliments dans le tube digestif réduit l'absorption d'environ 30 à 40 pourcent. D'après le marquage au C-14, l'absorption minimale moyenne est d'environ 70 à 75 pourcent. Sur une période de 24 heures, plus de 95 pourcent de la dose absorbée est éliminée dans l'urine; 40 à 50 pourcent du médicament demeure inchangé, bien qu'il semble que ce pourcentage soit moins élevé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive; le plus gros de la balance est un dimère (disulfure) du captopril et une cystéine (disulfure) du captopril.

Environ 25 à 30 pourcent du médicament circulant se lie aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination apparente pour la radioactivité totale dans le sang est d'environ 4 heures. La demi-vie du captopril inchangé est d'environ 2 heures.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, l'absorption et la disposition d'une dose radiomarquée ne sont pas altérées après 7 jours d'administration de captopril. Chez les patients

souffrant d'insuffisance rénale, cependant, une rétention de captopril survient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Une étude a été menée en deux périodes dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés de 50 mg de MYLAN-CAPTOPRIL (captopril) à celle des comprimés de 50 mg de la marque de captopril de référence canadienne. Les données pharmacocinétiques, calculées pour les formulations de MYLAN-CAPTOPRIL et du produit de référence canadien sont présentées dans le tableau qui suit.

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V.)		
	À l'étude	Référence	Rapport des moyennes %
ASC_t (ng.h/mL)	487,9 503,5 (23,6)	483,0 496,7 (23,9)	101,0
ASC_i (ng.h/mL)	512,9 526,6 (22,8)	512,9 524,8 (24,2)	100,1
C_{max} (ng/mL)	379,9 397,8 (30,4)	370,9 385,5 (29,0)	102,4
T_{max}* (h)	0,8333 (0,3351)	0,8021 (0,2082)	
T_½* (h)	0,7778 (0,3722)	0,9035 (0,5468)	

* Pour le T_{max} et le T_½ les valeurs arithmétiques (écart type) sont présentées.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-CAPTOPRIL (captopril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle ou rénovasculaire. Il est généralement administré en association avec d'autres médicaments, surtout

avec les diurétiques thiazidiques. Les effets antihypertenseurs du captopril et des thiazidiques sont à peu près additifs.

Lorsqu'on utilise le captopril, on doit tenir compte du risque de neutropénie ou d'agranulocytose (voir MISES EN GARDE).

a) Chez les patients dont la fonction rénale est normale:

Le captopril ne devrait normalement pas être utilisé chez ces patients, sauf si le traitement par les diurétiques ou les bêtabloquants s'est avéré inefficace ou si celui-ci a été associé à des effets indésirables inacceptables.

On peut prescrire le captopril en tant qu'agent initial chez les patients qui souffrent de grave hypertension ou chez qui l'utilisation de diurétiques et/ou de bêtabloquants est contre-indiquée ou chez les patients atteints d'une affection médicale qui fait en sorte que ce type de médicament provoque souvent de graves effets indésirables.

b) Chez les patients insuffisants rénaux :

Chez ces patients, particulièrement ceux atteints de la maladie du collagène, le captopril devrait être réservé aux hypertendus qui ont soit développé des effets indésirables inacceptables avec d'autres médicaments ou n'ont pas obtenu une réponse satisfaisante par les associations médicamenteuses (voir MISES EN GARDE).

INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

Le captopril est indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive en tant que traitement concomitant en association avec un diurétique chez les patients qui n'ont pas obtenu une réponse adéquate à la digitale et aux diurétiques ou chez qui l'administration de digitale est contre-indiquée ou a été associée à des effets indésirables inacceptables. Le traitement par le captopril doit être amorcé sous étroite surveillance médicale.

INFARCTUS DU MYOCARDE

Le captopril est indiqué pour améliorer le taux de survie, retarder l'apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque et réduire le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à la suite d'un infarctus du myocarde chez des patients stables, sur le plan clinique, avec une dysfonction du ventricule gauche qui se manifeste par une fraction d'éjection de $\leq 40\%$.

NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Le captopril est indiqué pour le traitement de la néphropathie diabétique (protéinurie ≥ 500 mg/jour) chez les patients atteints de diabète sucré insulino-dépendant de type I et de rétinopathie.

Lorsqu'utilisé pendant la grossesse au cours des deuxième et troisième trimestres, les inhibiteurs de l'ECA peuvent nuire, et même provoquer le décès, du fœtus en développement. La prise de captopril devrait être interrompue dès qu'une grossesse est détectée (voir MISES EN GARDE, Grossesse et Renseignements destinés au patient).

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-CAPTOPRIL est contre-indiqué chez les patients avec des antécédents d'hypersensibilité au médicament et chez les patients avec des antécédents d'œdème de Quincke associé à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

MISES EN GARDE

Mise en garde importante

Lorsqu'utilisé pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent nuire, et même provoquer le décès, du fœtus en développement. La prise de MYLAN-CAPTOPRIL devrait être interrompue dès qu'une grossesse est détectée.

Œdème de Quincke

L'œdème de Quincke a été signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'ECA, y compris le captopril. L'œdème de Quincke, surtout s'il y a implication au niveau du larynx, peut être fatal. Si un stridor congénital ou un œdème de Quincke du visage, de la langue ou de la glotte survient, le captopril doit être interrompu sans tarder et le patient doit recevoir les soins appropriés et demeurer sous étroite observation jusqu'à ce que l'œdème se soit résorbé. Dans les cas où l'enflure est confinée au visage et aux lèvres, la situation se résorbe généralement sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent s'avérer utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont impliqués, risquant de causer une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié (y compris, mais sans s'y restreindre, une solution 1 :1000 d'épinéphrine sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL) devrait être promptement administré (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

D'après les signalements, il semblerait que l'incidence d'œdème de Quincke pendant la thérapie par un inhibiteur de l'ECA est plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients avec des antécédents d'œdème de Quincke qui ne soit pas reliés à une thérapie par inhibiteur de l'ECA peuvent courir un risque accru d'œdème de Quincke pendant la prise d'un inhibiteur de l'ECA.

Protéinurie

Des protéines urinaires totales dépassant 1 g/jour ont été observées chez moins de 1 pourcent des patients recevant du captopril. Ceci s'est produit principalement chez ceux qui ont des antécédents de maladies rénales ou chez ceux qui recevaient des doses relativement élevées (au-delà 150 mg/jour), ou les deux. Chez les patients qui ne présentaient aucun signe de maladie rénale antérieure, l'incidence de protéinurie était de 0,5 pourcent. Chez les patients qui ne présentaient aucun signe de maladie rénale antérieure, mais qui recevaient 150 mg ou moins par jour, l'incidence était de 0,2 pourcent. Les paramètres de la fonction rénale, tels que le taux d'azote uréique sanguin (BUN) et la créatinine sérique, étaient rarement altérés chez les patients atteints de protéinurie. Dans la plupart des cas, la protéinurie s'est résorbée ou a disparu dans les 6 mois qui ont suivi, et ce, que le traitement par captopril se poursuive ou non, mais chez certains patients, la protéinurie demeurait persistante. Un syndrome néphrotique est survenu chez environ un cinquième des patients protéinuriques.

Des biopsies prises chez des patients protéinuriques ont révélé une glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM). Un lien causal au captopril n'a pas été établi puisqu'aucune biopsie n'a

été prélevée avant le traitement et qu'on a déjà démontré que la glomérulonéphrite extra-membraneuse survenait chez des patients hypertendus qui ne reçoivent pas de captopril.

Puisque la plupart des cas de protéinurie sont survenus avant le huitième mois de thérapie, les patients qui souffraient d'une maladie rénale existante ou ceux recevant le captopril à des doses dépassant 150 mg/jour devraient faire estimer leurs protéines urinaires (bandelette réactive sur première urine du matin ou mesure quantitative sur une récolte des urines de 24 heures) avant d'amorcer le traitement, à intervalle d'environ un mois pour les neuf premiers mois de traitement, et périodiquement par la suite. Lorsque la protéinurie est persistante, les déterminations quantitatives sur 24 heures offrent plus de précision. Pour les patients qui développent une protéinurie qui excède 1 g/jour, ou une protéinurie qui augmente, on devrait évaluer les risques et les bienfaits de poursuivre le traitement par le captopril.

Neutropénie/Agranulocytose

Une neutropénie ($< 1000/\text{mm}^3$) avec hypoplasie myéloïde s'est manifestée suite à l'utilisation du captopril. Environ la moitié des patients neutropéniques ont développé des infections systémiques ou des infections de la cavité orale ou d'autres caractéristiques du syndrome de l'agranulocytose.

Le risque de neutropénie dépend de l'état clinique du patient :

Dans les essais cliniques menés auprès des hypertendus dont la fonction rénale est normale (créatinine sérique de moins de 1,6 mg/dL et aucune maladie du collagène), une neutropénie a été observée chez 1 patient sur les plus de 8 600 exposés.

Chez les patients atteints d'un certain degré d'insuffisance rénale (créatinine sérique d'au moins 1,6 mg/dL) mais pas de maladie du collagène, le risque de neutropénie au cours des essais cliniques était d'environ 1 sur 500, une fréquence de plus de 15 fois celle de l'hypertension sans complications. Les doses quotidiennes de captopril étaient relativement élevées chez ces patients, particulièrement par rapport à leur fonction rénale diminuée. Chez les insuffisants rénaux, l'utilisation concomitante d'allopurinol et de captopril a été associée à la neutropénie.

Chez les patients souffrant de maladie du collagène (p. ex., lupus érythémateux systémique, sclérodermie) ainsi que d'insuffisance rénale, une neutropénie s'est manifestée chez 3,7 pourcent des patients dans les essais cliniques.

Tandis qu'aucun des plus de 750 patients ayant participé aux essais cliniques officiels portant sur l'insuffisance cardiaque n'ont développé une neutropénie, celle-ci s'est manifestée au cours des expériences cliniques subséquentes. Environ la moitié des cas signalés présentait un taux de créatinine sérique >1,6 mg/dL et plus de 75 pourcent concernait des patients qui recevaient également de la procainamide. Chez les insuffisants cardiaques, il semblerait que les mêmes facteurs de risque de neutropénie sont présents.

Une neutropénie a été détectée à peine 3 mois après le début du traitement par le captopril. Des examens de la moelle osseuse chez les patients atteints de neutropénie ont constamment démontré une hypoplasie myéloïde, souvent accompagnée d'hypoplasie érythroïde et d'un nombre réduit de mégacaryocytes (p.ex., moelle osseuse hypoplasique et pancytopénie); anémie et thrombocytopénie sont parfois observées.

En général, les neutrophiles sont revenus à la normal environ deux semaines après l'arrêt du traitement par le captopril, et les infections graves se sont limitées aux patients dont l'état était cliniquement complexe. Environ 13 pourcent des cas de neutropénie se sont soldés par un décès, mais presque tous les décès étaient chez des patients gravement malades, sous traitement pour soigner une maladie du collagène, une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque, ou traités par des immunosuppresseurs ou une combinaison de ces facteurs de complications.

L'évaluation du patient hypertendu ou de l'insuffisant cardiaque devrait toujours inclure une évaluation de la fonction rénale.

Si le captopril est utilisé chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, le nombre des globules blancs (la valeur des leucocytes) et les différentiels leucocytaires devraient être évalués avant de commencer le traitement et à intervalles d'approximativement 2 semaines pendant environ 3 mois, et périodiquement par la suite.

Chez les patients souffrant de maladie du collagène ou qui sont exposés à d'autres médicaments connus pour affecter les globules blancs ou la réponse immunitaire, particulièrement lorsqu'il y a insuffisance de la fonction rénale, le captopril devrait être utilisé avec prudence, uniquement après avoir bien évalué les bienfaits par rapport aux risques.

On devrait aviser tous les patients traités par le captopril de signaler tout signe d'infection (p.ex. mal de gorge, fièvre). Si une infection est soupçonnée, la valeur des leucocytes devraient être évaluée sans délai.

Puisque l'arrêt du traitement par le captopril et d'autres médicaments a généralement mené à un prompt retour à la normale des valeurs des leucocytes, lorsqu'une neutropénie est confirmée (valeur des neutrophiles $< 1000/\text{mm}^3$), le médecin devrait interrompre le traitement par le captopril et suivre de près l'état du patient. Puisque le captopril diminue la production d'aldostérone, l'élévation du potassium sérique peut, dans de rares cas, survenir, surtout chez les insuffisants rénaux (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Hypotension

Une hypotension excessive a été observée chez les hypertendus, mais celle-ci est considérée être une conséquence possible de l'utilisation du captopril chez les personnes en déplétion plasmatique ou sodique grave, comme ceux qui sont sous traitement vigoureux par les diurétiques, par exemple, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Dans les cas d'insuffisance cardiaque, lorsque la tension artérielle était soit normale soit faible, des diminutions de plus de 20 pourcent de la tension artérielle moyenne ont été enregistrées chez environ la moitié des patients. Cette hypotension passagère peut survenir après n'importe laquelle des premières doses et peut produire soit aucun symptôme, soit une légère et brève sensation de tête légère, bien que dans de rares cas, elle ait été associée à une arythmie ou à des défauts de conduction. L'hypotension était la raison de l'abandon du médicament chez 3,6 pourcent des patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

À CAUSE DE LA CHUTE POSSIBLE DE LA TENSION ARTÉRIELLE CHEZ CES PATIENTS, LE TRAITEMENT DEVRAIT ÊTRE AMORCÉ SOUS ÉTROITE SUPERVISION MÉDICALE. Une faible dose d'attaque peut minimiser les effets hypotenseurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les patients devraient être sous étroite surveillance pendant les 2 premières semaines du traitement et à chaque fois que la dose de MYLAN-CAPTOPRIL, ou du diurétique, est augmentée. Des considérations semblables peuvent s'appliquer aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale chez qui une chute de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. L'hypotension par elle-même n'est pas raison suffisante pour interrompre le traitement par MYLAN-CAPTOPRIL. Si les symptômes associés sont nuisibles ou persistents, ils sont généralement soulagés par une réduction de la dose soit de MYLAN-CAPTOPRIL ou du diurétique.

Femmes enceintes

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer morbidité et mortalité fœtales et néonatales lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. Quand la grossesse est détectée, MYLAN-CAPTOPRIL devrait être interrompu le plus tôt possible.

Les nourrissons avec des antécédents d'exposition *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA devraient être observés de près pour déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. Si une oligurie survient, on doit diriger l'attention vers le maintien de la tension artérielle et de la perfusion rénale. Une transfusion d'échange ou la dialyse peuvent être nécessaires comme moyen de renverser l'hypotension et/ou de substituer l'insuffisance rénale, cependant, l'expérience limitée avec ces procédures n'a pas été associée à aucun bienfait clinique significatif. Le captopril peut être éliminé de la circulation sanguine par l'hémodialyse.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des complications fœtales et néonatales, y compris l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible, et le décès. Des oligoamnios ont également été signalés, résultant vraisemblablement de la diminution de la fonction rénale fœtale, associée aux contractures des membres fœtaux, aux malformations crânio-faciales, et au développement hypoplasique des poumons.

La prématurité, la persistance du canal artériel, et d'autres anomalies structurelles cardiaques, ainsi que des malformations neurologiques, ont également été signalées suite à l'exposition au cours du premier trimestre de la grossesse.

Données sur les animaux : Le captopril était embryocide chez les lapins lorsqu'administré à des doses de 2 à 70 fois (sur une base de mg/kg) la dose maximale recommandée chez l'être humain, et de faibles incidences de malformations crânio-faciales ont été observées. Ces effets chez les lapins étaient probablement dus à l'augmentation particulièrement marquée de la tension artérielle causée par le médicament chez cette espèce. Le captopril était également embryocide chez les moutons lorsqu'administré en doses similaires à celles données aux humains. Le captopril donné aux rates gravides à des doses équivalentes à 400 fois la dose recommandée chez les humains tout au long de la gestation et de la lactation a causé une réduction de la survie néonatale.

Aucun effet tératogène n'a été observé après que de fortes doses de captopril ait été administrées à des hamsters et des rats.

Femmes qui allaitent

La présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA a été signalée dans le lait maternel humain. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des changements de la fonction rénale ont été observés chez des individus susceptibles. Chez les patients chez qui la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels que les patients souffrant de sténose bilatérale ou unilatérale de l'artère rénale, ceux avec un rein solitaire ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à l'oligurie, l'azotémie progressive, et dans de rares cas, l'insuffisance rénale aiguë et/ou la mort. Chez les patients susceptibles, l'utilisation concomitante de diurétiques peut davantage accroître le risque.

L'utilisation de MYLAN-CAPTOPRIL (captopril) devrait inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Hyperkaliémie

Des élévations du potassium sérique ont été observées chez certains patients traités par les inhibiteurs de l'ECA, y compris le captopril. Lorsque traités par les inhibiteurs de l'ECA, les patients à risque de développer une hyperkaliémie incluent ceux atteints d'insuffisance rénale ou de diabète sucré; et ceux utilisant, en concomitance, des diurétique d'épargne potassique, des suppléments de potassium ou des succédanés de sel contenant du potassium; ou tout autre médicament associé aux augmentations de potassium sérique (p.ex., héparine). L'incidence d'hyperkaliémie reliée ou possiblement reliée à la thérapie chez les patients diabétiques étudiés atteints de néphropathie et de protéinurie était de 3,6 % et a causé l'abandon du médicament chez 1 % des patients. L'hyperkaliémie a été définie comme une élévation persistante du potassium sérique à 6,0 mg/dL ou plus, en l'absence d'une cause à laquelle on peut remédier, comme d'autres médicaments, une déplétion plasmatique, des suppléments de potassium exogènes, etc.

Insuffisance hépatique

Des élévations des enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique, des cas de jaunisse cholestatique, et de lésions hépatocellulaires avec ou sans cholestase secondaire sont survenus pendant la thérapie par le captopril chez des patients sans anomalies hépatiques préexistantes. Dans la plupart des cas, les changements étaient réversibles lors de l'arrêt du médicament. Si le patient recevant MYLAN-CAPTOPRIL ressent des symptômes inexplicables (voir Renseignements destinés aux patients), particulièrement pendant les premières semaines ou premiers mois de traitement, on recommande de passer l'ensemble complet des tests d'enzymes

hépatiques ainsi que toute autre investigation qui pourrait s'avérer nécessaire. L'abandon de MYLAN-CAPTOPRIL devrait être envisagé lorsqu'approprié.

Il n'existe aucune étude adéquate auprès de patients atteints de cirrhose et/ou d'une dysfonction hépatique. MYLAN-CAPTOPRIL devrait être utilisé avec une prudence particulière chez les patients avec anomalies hépatiques préexistantes. De tels patients devraient passer des tests de la fonction hépatique avant l'administration du médicament. Une étroite surveillance de la réponse au médicament et de ses effets métaboliques devrait s'appliquer à ces patients.

Toux

Une toux a été signalée avec l'utilisation de captopril. De façon caractéristique, la toux provoquée par un inhibiteur de l'ECA est non productive, persistante et se résorbe après l'arrêt du médicament. La toux induite par le captopril devrait être considérée comme faisant partie du diagnostic différentiel de la toux.

Rétrécissement valvulaire

Il y a inquiétude, sur le plan théorique, que les patients avec rétrécissement aortique pourrait être particulièrement à risque d'une diminution de la perfusion coronarienne lorsque traités par des vasodilatateurs puisqu'ils ne développent pas autant de réduction de la pression diastolique (postcharge).

Chirurgie/Anesthésie

Chez les patients devant subir une grande chirurgie ou une anesthésie par des agents qui causent de l'hypotension, le captopril bloquera la formation de l'angiotensine II, secondaire à la libération compensatoire de la rénine. Ceci peut entraîner une hypotension, qui peut être corrigée par l'expansion du volume circulatoire sanguin.

Réactions anaphylactoïdes pendant l'exposition aux membranes

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients dialysés par des membranes à perméabilité élevée (p.ex., polyacrylonitrile [PAN]) et traités en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être arrêtée immédiatement si des symptômes comme la nausée, les crampes abdominales, une sensation de brûlure, l'œdème de Quincke, l'essoufflement et l'hypotension grave surviennent. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, on devrait envisager utiliser un autre type de membranes pour la dialyse ou une classe différente d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

Il y a eu des rapports isolés de patients aux prises avec des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital alors qu'ils recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement de désensibilisation avec le venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). Chez les mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque les inhibiteurs de l'ECA étaient temporairement retenus pendant au moins 24 heures, mais sont réapparues lorsqu'une nouvelle tentative thérapeutique a été effectuée par inadvertance.

Mères qui allaitent

Après l'administration par voie orale, les concentrations de captopril inchangé dans le lait humain était d'environ 1 pourcent par rapport aux concentrations dans le sang maternel. L'effet de faibles concentrations de captopril sur le nourrisson n'a pas été déterminé. On doit faire preuve de prudence lorsque captopril est administré à une femme qui allaite et, en général, l'allaitement devrait être interrompu.

Chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants, même s'il existe une expérience limitée d'utilisation du captopril chez des enfants âgés de 2 mois à 15 ans souffrant d'hypotension secondaire ainsi que d'insuffisance rénale à divers degrés. La posologie, basée sur le poids, était comparable à celle utilisée chez les adultes. Le captopril devrait être utilisé chez les enfants uniquement si les autres mesures pour contrôler la tension artérielle n'ont pas été efficaces.

Renseignements pour le patient

On devrait avertir les patientes que prendre MYLAN-CAPTOPRIL pendant la grossesse peut nuire au fœtus en développement et même mener au décès. On doit aviser les patientes de cesser de prendre le médicament et de communiquer avec leur médecin sans tarder si elles deviennent enceintes pendant qu'elles prennent MYLAN-CAPTOPRIL.

On devrait informer les patientes que MYLAN-CAPTOPRIL peut passer dans le lait maternel et qu'elles ne devraient pas allaiter pendant la prise de MYLAN-CAPTOPRIL.

On doit dire aux patients de promptement signaler toute indication d'infection (p. ex., mal de gorge, fièvre), qui peut être un signe de neutropénie ou d'œdème progressive possiblement relié à une protéinurie et un syndrome néphrotique.

Tous les patients devraient être avertis que la transpiration excessive et la déshydratation peuvent entraîner une baisse excessive de la tension artérielle en raison d'une réduction du volume des liquides. D'autres causes de déplétion du volume des liquides, telles que les vomissements et la diarrhée peuvent aussi entraîner une chute de la tension artérielle; les patients devraient être avisés de consulter leur médecin.

Les patients devraient être avisés de retourner voir leur médecin s'ils ressentent des symptômes possiblement reliés à une dysfonction hépatique. Ceux-ci incluraient les symptômes pseudo-viraux au cours des premières semaines ou premiers mois de thérapie (tels que fièvre, malaise, douleur musculaire, éruption cutanée ou adénopathie, qui sont des indicateurs possibles de réactions hypersensibles), ou si une douleur abdominale, des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une jaunisse, des démangeaisons ou tout autre symptôme inexplicable surviennent pendant le traitement.

Les patients devraient être mis en garde contre l'interruption ou l'arrêt de médicaments antihypertenseurs sans l'avis du médecin.

Les patients traités pour une insuffisance cardiaque congestive grave devraient être avertis qu'ils ne devraient pas précipiter l'augmentation de l'activité physique.

Puisque l'utilisation de captopril pendant la grossesse peut nuire au fœtus en développement et même lui être fatale, les patientes devraient être avisées d'avertir leur médecin sans tarder si elles deviennent enceintes.

Interactions médicamenteuses

Thérapie diurétique :

Les patients sous diurétiques, surtout ceux chez qui le traitement diurétique a été institué tout récemment, ainsi que ceux qui ont des restrictions sévères relatives au sel dans leur alimentation ou qui sont sous dialyse, peuvent, à l'occasion, ressentir une diminution précipitée de la tension artérielle, généralement au cours de la première heure après avoir reçu la dose initiale de captopril (voir **MISES EN GARDE**).

Lorsque faisable, les effets hypotensifs peuvent être minimisés soit en interrompant le diurétique ou en augmentant l'apport en sel environ une semaine avant l'initiation du traitement par MYLAN-CAPTOPRIL. Autrement, fournir une supervision d'au moins 1 heure après l'administration de la dose initiale. Si une hypotension survient, le patient devrait s'étendre et, si

nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de soluté. Cette réponse hypotensive passagère ne constitue pas une contre-indication aux doses ultérieures, qui peuvent être administrées sans problème une fois que la tension artérielle a été rétablie après l'expansion du volume circulatoire sanguin.

Agents exerçant une activité vasodilatatrice :

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de l'utilisation concomitante d'autres vasodilatateurs chez les patients recevant du captopril pour l'insuffisance cardiaque; par conséquent, la nitroglycérine ou les autres nitrates (tels que ceux utilisés pour la prise en charge de l'angine) ou autres médicaments avec une activité vasodilatatrice devraient, si possible, être interrompus avant d'amorcer le traitement par le captopril. Si repris pendant le traitement par MYLAN-CAPTOPRIL, ces agents devraient être administrés avec prudence, et parfois à dose réduite.

Agents provoquant une libération de rénine :

L'effet du captopril sera rehaussé par les antihypertenseurs qui provoquent une libération de rénine. Par exemple, les diurétiques (tels que thiazidiques) peuvent activer le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Agents affectant l'activité sympathique :

Le système nerveux sympathique peut être particulièrement important dans le maintien de la tension artérielle chez les patients recevant du captopril seul ou en association avec des diurétiques. Donc, les agents affectant l'activité sympathique (p.ex. ganglioplégiques ou

antiadrénergiques) devraient être utilisés avec prudence. Les bêtabloquants augmentent l'effet antihypertenseur au captopril, mais l'ensemble de la réponse est moins qu'additive.

Chez les insuffisants cardiaques, une prudence toute particulière s'impose puisque la stimulation sympathique est un composant vital soutenant la fonction circulatoire et l'inhibition par bêtablocage présente toujours un risque potentiel de diminuer davantage la contractilité myocardique.

Agents augmentant le potassium sérique :

Puisque le captopril réduit la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir. Les diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, la triamtérène, ou l'amiloride ou les suppléments de potassium devraient être administrés seulement dans les cas documentés d'hypokaliémie, et même dans ce cas, avec prudence, puisqu'ils peuvent entraîner une augmentation significative du potassium sérique. Les succédanés de sel qui contiennent du potassium devraient également être utilisés avec prudence.

Inhibiteurs de synthèse de la prostaglandine endogène :

On a signalé que l'indométacine peut réduire l'effet antihypertenseur du captopril, surtout en cas d'hypertension à rénine basse. Cet effet est également observé avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p.ex. aspirine).

Les effets antihypertenseurs du captopril et des bêtabloquants sont moins qu'additifs.

Chez les insuffisants rénaux, l'utilisation d'allopurinol en concomitance avec le captopril a été associée avec la neutropénie.

Chez les insuffisants cardiaques, l'utilisation de procaïnamide en concomitance avec le captopril a été associée avec la neutropénie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire:

Le captopril peut causer de fausses réactions positives pour les tests d'acétone urinaire ou de bandelettes réactives pour les cétones urinaires.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Dans le cas d'un surdosage, la correction de l'hypotension devrait être l'enjeu d'importance primaire. L'expansion du volume circulatoire sanguin par perfusion intraveineuse d'un soluté normal constitue le traitement de choix pour la restauration de la tension artérielle.

Le captopril peut être soustrait de la circulation sanguine par hémodialyse.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Hypertension et insuffisance cardiaque congestive

Les incidences signalées sont basées sur les essais cliniques impliquant approximativement 7 000 patients traités par le captopril.

Rénales: Approximativement 1 patient sur 100 a développé une protéinurie (voir **MISES EN GARDE**).

Chacune des réactions suivantes a été signalée chez environ 1 à 2 patients sur 1 000 et leur lien causal avec l'utilisation du médicament demeure incertain : insuffisance rénale, polyurie, oligurie et fréquence urinaire.

Hématologique: Une neutropénie / agranulocytose est survenue (voir **MISES EN GARDE**). Des cas d'anémie, de thrombocytopénie et de pancytopenie ont été rapportés.

Dermatologique: Une éruption cutanée est survenue chez 8,5 pourcent des patients dont la fonction rénale était normale et chez 13 pourcent des patients avec des signes d'insuffisance rénale antérieure. Elle était reliée à la dose, et est survenue chez 7 pourcent des patients à des doses de 150 mg ou moins par jour. L'éruption cutanée est généralement maculopapuleuse, mais rarement urticarienne et elle survient généralement au cours des quatre premières semaines de traitement. L'éruption cutanée est généralement d'intensité légère et disparaît dans les quelques jours suivant la réduction de la dose, un traitement à court terme avec un antihistaminique et/ou l'interruption du traitement; la rémission peut survenir même si le traitement par le captopril se poursuit. Le prurit, sans éruption cutanée, survient chez environ 2 pourcent des patients.

Entre 7 et 10 pourcent des patients atteints d'éruption cutanée ont démontré une éosinophilie et/ou des titres positifs d'ANA (autoanticorps antinucléaire). Une lésion associée et réversible ressemblant à la pemphigoïde, ainsi que la photosensibilité ont également été rapportées.

Allergique: L'œdème angioneurotique du visage, des muqueuses de la bouche ou des extrémités a été observée chez approximativement 1 patient sur 1 000; cet œdème est réversible lorsqu'on interrompt le traitement par le captopril. La maladie du sérum et le bronchospasme ont été rapportés. Un cas d'œdème laryngale a été signalé.

Cardiovasculaire: L'hypotension peut survenir; voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS (Interactions médicamenteuses) pour une discussion relative à l'hypotension lors de l'initiation du traitement par le captopril.

Une tachycardie, une douleur thoracique et des palpitations ont été observées chez environ 1 patient sur 100 chacune.

Une angine de poitrine, un infarctus du myocarde, un syndrome de Raynaud et une insuffisance cardiaque congestive sont survenus chez 2 à 3 patients sur 1 000 chacun.

Des bouffées congestives ou une pâleur ont été rapportées chez 2 à 5 patients sur 1 000.

Dysgeusie : Deux pourcent des patients recevant 150 mg ou moins par jour de captopril ont développé une diminution ou une perte de la perception du goût. Aux doses dépassant 150 mg/jour, 7 pourcent des patients ont ressenti cet effet. L'altération du goût ou dysgeusie est réversible et habituellement autolimité (2 à 3 mois) même en poursuivant l'administration du médicament. La perte de poids peut être associée avec la perte du goût.

Les réactions suivantes ont été signalées chez environ 0,5 à 2 pourcent des patients:

Gastro-intestinales : irritation gastrique, douleur abdominale, nausée, vomissements, diarrhée, anorexie, constipation, ulcères aphteuses et ulcère gastroduodéal.

Système nerveux central : étourdissements, maux de tête, malaise, fatigue, insomnie et paresthésie.

Autres : sécheresse de la bouche, dyspnée, toux, alopecie, impuissance, perte de libido, troubles de la vision, et démangeaisons et/ou sécheresse oculaire.

D'autres effets cliniques indésirables signalés depuis que le médicament a été commercialisé sont énumérés ci-après par système/appareil de l'organisme. Dans plusieurs cas, une incidence ou un lien causal ne peuvent être déterminés avec précision.

<u>Généralités</u> :	asthénie, gynécomastie
<u>Cardiovasculaire</u> :	arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral, syncope
<u>Dermatologique</u> :	pemphigus bulleux, syndrome de Stevens-Johnson
<u>Gastro-intestinal</u> :	pancréatite, glossite
<u>Hématologique</u> :	anémie, y compris aplasique et hémolytique
<u>Hépatobiliaire</u> :	hépatite, y compris de rare cas de nécrose, cholestase (voir PRÉCAUTIONS)
<u>Métabolique</u> :	hyponatrémie symptomatique
<u>Locomoteur</u> :	myalgie, myasthénie
<u>Nerveux/Psychiatrique</u> :	ataxie, confusion, dépression, nervosité, somnolence
<u>Respiratoire</u> :	bronchospasmes, pneumonite éosinophilique, rhinite
<u>Sensoriel</u> :	vision brouillée

À l'instar des autres inhibiteurs de l'ECA, un syndrome a été rapporté, incluant : fièvre, myalgie, arthralgie, éruption cutanée ou autres manifestations dermatologiques, éosinophilie et une élévation de la vitesse de sédimentation. Ces effets se résorbent généralement lors de l'arrêt du traitement.

Altérations des résultats d'analyses en laboratoire

Des élévations des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique sont survenues (voir PRÉCAUTIONS). On a signalé de rares cas de jaunisse cholestatique et de blessure

hépatocellulaire avec ou sans cholestase secondaire en association avec l'administration de captopril.

L'élévation des taux d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine sérique peut survenir, surtout chez les patients qui présentent une déplétion plasmatique ou qui sont atteints d'hypertension rénovasculaire. Dans les cas de la réduction rapide d'une tension artérielle élevée depuis longtemps ou sévèrement élevée, le taux de filtration glomérulaire peut être réduit de façon passagère, ce qui donne également lieu à des hausses passagères du taux de créatinine sérique et d'azote uréique sanguin (BUN).

De légères augmentations des concentrations de potassium sérique surviennent fréquemment, surtout chez les insuffisants rénaux (voir **PRÉCAUTIONS**).

Néphropathie diabétique

Chez les 400 patients traités par le captopril, le profil d'ensemble des réactions indésirables semblait semblable à ce qui précède. Cependant, les réactions indésirables suivantes sont survenues plus souvent chez les femmes que chez les hommes : étourdissements (31 % vs 20 %), toux (23 % vs 17 %) et pharyngite (20 % vs 14 %). Chez les 395 patients traités par placebo, les incidences étaient : étourdissements (22 %), toux (15 %) et pharyngite (11 %) chez les femmes et les hommes combinés.

L'incidence de l'hypotension ou d'hypotension orthostatique était de 5,3 % et constituait la raison de l'abandon du médicament chez 1,8 % des patients.

L'incidence d'hyperkaliémie reliée ou possiblement reliée au traitement chez les patients diabétiques étudiés atteints de néphropathie et de protéinurie était de 3,6 % et constituait la raison pour l'abandon du médicament chez 1 % des patients. L'hyperkaliémie était définie en tant qu'élévation persistante du potassium sérique à 6,0 mg/dL ou plus, en l'absence d'une cause à laquelle on peut remédier, comme d'autres médicaments, la déplétion du volume des liquides, les suppléments de potassium exogène, etc.

Chez les patients avec créatinine sérique de $\geq 1,5$ mg/dL, l'incidence d'anomalies marquées en hémoglobine (une chute > 3 gram/dL) était de 6 % chez les patients traités par le captopril versus 0 % chez ceux recevant le placebo.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE

Dans le cas d'un surdosage, la correction de l'hypotension serait le principal enjeu. L'expansion du volume circulatoire sanguin par perfusion intraveineuse d'un soluté normal est le traitement de choix pour la restauration de la tension artérielle.

Le captopril peut être soustrait de la circulation par l'hémodialyse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les comprimés MYLAN-CAPTOPRIL (captopril) devraient être pris une heure avant les repas.

LA POSOLOGIE DOIT ÊTRE INDIVIDUALISÉE.

Adultes : Hypertension :

Avant d'initier le traitement, on doit considérer tout traitement récent par des antihypertenseurs, l'importance de l'élévation de la tension artérielle, les restrictions de sel et toute autre circonstance clinique. Si possible, interrompre le régime thérapeutique d'antihypertenseurs antérieurs du patient pendant une semaine avant d'amorcer le traitement par MYLAN-CAPTOPRIL. Si ceci s'avère impossible, surtout en cas d'hypertension grave, on devrait poursuivre le traitement par diurétique.

La dose initiale de MYLAN-CAPTOPRIL est de 25 mg b.i.d. ou t.i.d. Si une diminution satisfaisante de la tension artérielle n'est pas atteinte après une ou deux semaines, la dose peut

être augmentée à 50 mg b.i.d. ou t.i.d. La dose de captopril pour l'hypertension ne dépasse généralement pas 150 mg par jour. Donc, si la tension artérielle n'a pas été contrôlée de façon satisfaisante après une ou deux semaines à cette dose (et que le patient ne reçoit pas déjà un diurétique), une dose modeste d'un diurétique de type thiazidique (p.ex. hydrochlorothiazide 25 mg par jour) devrait être ajoutée. La dose du diurétique peut être augmentée à intervalles de une à deux semaines jusqu'à ce que la dose antihypertensive habituelle la plus élevée soit atteinte.

Si un traitement par MYLAN-CAPTOPRIL est amorcé chez un patient recevant déjà un diurétique, celui-ci doit être initié sous étroite supervision médicale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses] concernant l'hypotension), selon la posologie et l'ajustement de la dose de captopril décrites ci-dessus.

En hypertension grave, si la tension artérielle doit être davantage réduite, la dose de MYLAN-CAPTOPRIL peut être augmentée à 100 mg b.i.d. ou t.i.d. et ensuite, si nécessaire, à 150 mg b.i.d. ou t.i.d., tout en poursuivant la prise du diurétique. La marge posologique habituelle est de 25 à 150 mg b.i.d. ou t.i.d. On ne doit pas dépasser une dose quotidienne maximale de 450 mg, prise en trois doses fractionnées égales.

Pour les patients atteints d'hypertension accélérée ou d'hypertension artérielle maligne, lorsque l'interruption temporaire du traitement antihypertenseur actuel n'est pas pratique ou désirable, ou lorsqu'un ajustement posologique rapide est indiqué pour atteindre un niveau de tension

artérielle normal, on doit continuer l'administration du diurétique, mais les autres antihypertenseurs concomitants doivent être interrompus et MYLAN-CAPTOPRIL doit être initié à raison de 25 mg, 3 fois par jour, sous étroite surveillance médicale. Lorsqu'exigé par l'état clinique du patient, la dose quotidienne de MYLAN-CAPTOPRIL peut être augmentée à toutes les 24 heures, sous supervision médicale continue, jusqu'à ce qu'une réponse satisfaisante de la tension artérielle ait été obtenue ou que la dose maximale de MYLAN-CAPTOPRIL soit atteinte. Dans ce schéma thérapeutique, l'ajout d'un diurétique plus puissant, p.ex., le furosémide, peut également être indiqué.

Les bêtabloquants peuvent également être utilisés en association avec le traitement par le captopril (voir **PRÉCAUTIONS** – Interactions médicamenteuses), mais les effets des deux médicaments sont moins qu'additifs.

Insuffisance cardiaque :

Avant d'initier le traitement, on doit considérer tout traitement de diurétique récent et la possibilité de grave déplétion de volume/sel. Chez les patients dont la tension artérielle est soit normale ou basse, qui ont subi des traitements diurétiques vigoureux et qui peuvent être hyponatrémiques et/ou hypovolémiques, une dose d'attaque de 6,25 ou 12,5 mg t.i.d. peut minimiser l'ampleur ou la durée de l'effet hypotenseur (voir MISES EN GARDE, [Hypotension]). Pour ces patients, l'ajustement posologique jusqu'à la posologie quotidienne habituelle peut donc survenir au cours des quelques prochains jours.

Pour la plupart des patients, la posologie quotidienne initiale est généralement de 25 mg t.i.d. Une fois la dose de 50 mg t.i.d. atteinte, les augmentations posologiques subséquentes devraient être retardées, lorsque possible, pendant au moins 2 semaines afin de déterminer si une réponse satisfaisante survient. La plupart des patients étudiés ont présenté une amélioration clinique satisfaisante à la dose de 50 ou de 100 mg t.i.d. Une posologie quotidienne maximale de 450 mg de MYLAN-CAPTOPRIL ne devrait pas être dépassée.

MYLAN-CAPTOPRIL est à utiliser en association avec un diurétique et la digitale. Le traitement par MYLAN-CAPTOPRIL doit être initié sous très étroite supervision médicale.

Dysfonction du ventricule gauche après un infarctus du myocarde

La dose recommandée pour l'utilisation à long terme chez les patients à la suite d'un infarctus du myocarde est une dose d'entretien cible de 50 mg t.i.d.

Le traitement peut être initié aussi tôt que trois jours après un infarctus du myocarde. Après une dose unique de 6,25 mg, le traitement par MYLAN-CAPTOPRIL devrait être initié à 12,5 mg t.i.d. La dose de MYLAN-CAPTOPRIL devrait ensuite être augmentée à 25 mg t.i.d. pendant les quelques prochains jours et jusqu'à une dose cible de 50 mg t.i.d. au cours des quelques semaines qui suivent, selon la tolérance (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

MYLAN-CAPTOPRIL peut être utilisé chez les patients traités par d'autres thérapies après l'infarctus du myocarde, p. ex. thrombolytiques, aspirine, bêtabloquants.

Néphropathie diabétique

La dose quotidienne recommandée de captopril pour l'utilisation à long terme pour traiter la néphropathie diabétique est de 25 mg t.i.d.

Si la tension artérielle doit être réduite davantage, d'autres antihypertenseurs tels que les diurétiques, les bêtabloquants, les agents qui agissent sur le système central ou les vasodilatateurs peuvent être utilisés en association avec MYLAN-CAPTOPRIL.

Ajustement posologique chez les insuffisants rénaux

Parce que le captopril est excrété principalement par les reins, les taux d'excrétion sont réduits chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez ces patients, la période nécessaire pour atteindre des niveaux d'état d'équilibre du captopril sera plus longue et les niveaux d'état d'équilibre pour une dose quotidienne donnée seront plus élevés que chez les patients dont la fonction rénale est normale. Par conséquent, ces patients peuvent répondre à des doses plus petites et moins fréquentes.

Le captopril est éliminé par l'hémodialyse.

Insuffisance rénale due à la néphropathie diabétique (avec ou sans hypertension)

Le captopril aux doses de 25 mg t.i.d. était bien toléré chez les patients atteints de néphropathie diabétique et d'insuffisance rénale légère à modérée (voir PRÉCAUTIONS - Hyperkaliémie). Conséquemment, aucun ajustement de la dose basée sur la clairance de la créatinine n'est recommandé pour ces patients.

Le captopril n'a pas été étudié chez les patients souffrant de néphropathie diabétique et d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min/1,73m²). On peut s'attendre à ce que ces patients présentent des concentrations plus élevées à l'état d'équilibre pour une dose quotidienne donnée que les patients dont la fonction rénale est normale ou les insuffisants légers à modérés, et par conséquent, ils peuvent répondre à une posologie plus faible ou moins fréquente. Les doses peuvent être ajustées basées sur les observations cliniques.

Insuffisance rénale qui n'est pas causée par une néphropathie diabétique

Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale significative qui n'est pas causée par une néphropathie diabétique, la posologie quotidienne initiale de MYLAN-CAPTOPRIL devrait être réduite, et de plus petits incréments utilisés pour l'ajustement posologique, qui devrait être assez lente (à intervalle d'une à deux semaines). Une fois que l'effet thérapeutique désiré a été atteint, la dose devrait tranquillement être rajustée à la baisse pour déterminer la plus petite dose efficace. Lorsque la thérapie diurétique concomitante est nécessaire chez ces insuffisants rénaux, il est préférable d'utiliser un diurétique de l'anse (p.ex., furosémide), plutôt qu'un diurétique thiazidique. (Voir **PRÉCAUTIONS**, Réactions anaphylactoïdes pendant l'exposition aux membranes).

Le tableau suivant est basé sur des considérations théoriques et peut être utile en tant que guide pour minimiser l'accumulation du médicament.

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73m ²)	Intervalle posologique (Heures)
> 75	8
75-35	12-24
34-20	24-48
19-8	48-72
7-5	72-108 (3 à 4,5 jours)

Le captopril est soustrait de la circulation par l'hémodialyse.

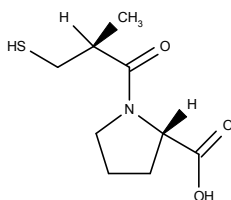
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Captopril, USP

Nom chimique : 1-[(2S)-3-mercapto-2-méthylpropionyl]-L-proline

Formule développée :



Formule moléculaire : C₉H₁₅NO₃S

Masse moléculaire : 217,2

Description : Poudre cristalline blanche à blanchâtre avec légère odeur d'acide sulfhydryle; soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol, et très légèrement soluble dans le chloroforme et l'acétate d'éthyle.

Composition

Les comprimés MYLAN-CAPTOPRIL renferment 12,5, 25, 50 ou 100 mg de captopril, USP.

Recommandations de stabilité et de conservation

Conserver à température ambiante (15 à 30°C). Protéger contre l'humidité. Garder les flacons hermétiquement fermés.

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

MYLAN-CAPTOPRIL (captopril) est disponible sous forme de comprimés contenant :

12,5 mg de captopril : Chaque comprimé blanc, en forme de capsule avec ligne de sécabilité partielle et « G » sur une face, et une ligne de sécabilité partielle et « C 12,5 » sur l'autre face, renferme : 12,5 mg de captopril. Flacons de 100.

25 mg de captopril : Chaque comprimé blanc, carré, biconvexe, avec « C 25 » sur une face et une ligne de sécabilité en quatre sur l'autre, renferme : 25 mg de captopril. Flacons de 100.

50 mg de captopril : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, avec « C 50 » sur une face et une ligne de sécabilité partielle et « G » sur l'autre face, renferme : 50 mg de captopril. Flacons de 100.

100 mg de captopril : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, avec « C 100 » sur une face et une ligne de sécabilité partielle et « G » sur l'autre face, renferme : 100 mg de captopril. Flacons de 100.

PHARMACOLOGIE

Le captopril, administré par voie orale, a réduit la tension artérielle moyenne chez les rats intacts spontanément hypertendus, les rats atteints d'insuffisance rénale et les chiens atteints

d'insuffisance rénale. Le captopril n'a pas réduit la tension artérielle chez les rats spontanément hypertendus et les rats atteints d'hypertension rénale qui étaient bilatéralement néphrectomisés.

Chez les chiens intacts anesthésiés, le captopril administré par voie intraveineuse a réduit la tension artérielle, la résistance coronarienne et vasculaire périphérique, et la résistance vasculaire rénale ainsi qu'augmenté le débit sanguin au niveau du rein.

On a observé une augmentation du débit sanguin au niveau du rein à la suite de l'administration de doses uniques de 5 à 25 mg de captopril à des sujets normotensifs souffrant de déplétion sodique ou surcharge sodique et à des hypertendus souffrant de déplétion de sodium. La plus grande augmentation est survenue chez les patients hypertendus (moyenne de 45 %, fourchette de 0-73 %) tandis que l'augmentation la moins importante est survenue chez les patients normotensifs avec surcharge de sodium (moyenne 9 %, fourchette de 8-54 %).

Dans une étude portant sur la fonction rénale chez les singes atteints d'hyperplasie de l'appareil rénal juxtaglomérulaire induite par un traitement chronique de captopril, les divers indices de la fonction rénale n'ont pas été compromis en comparaison avec les animaux témoins, malgré la tension artérielle systémique réduite et la présence de l'hyperplasie.

Des doses uniques de 100 mg de captopril-¹⁴C ont été administrées à 15 patients souffrant d'insuffisance rénale à divers degrés (clairances de la créatinine variant de 0 à 56 mL/minute). La demi-vie sanguine de la radioactivité s'est révélée être inversement proportionnelle à la

clairance de la créatinine endogène avec une relation linéaire entre la clairance de la créatinine et la constante du taux d'élimination dans son ensemble pour la radioactivité totale.

Dans des études évaluant la distribution tissulaire chez les rats, les concentrations les plus élevées de captopril administré par voie orale se retrouvaient dans les reins, le foie, le sang et les poumons.

Une augmentation du débit sanguin cérébral après l'administration de captopril a été observée chez les rats spontanément hypertendus.

Dans les études auprès des êtres humains, des doses uniques de 2,5 à 20 mg de captopril, administrées par voie orale, ont produit une inhibition de 90 à 100 % des réponses vasopressives induites par l'administration intraveineuse d'angiotensine I. Le blocage s'est manifesté dans les 15 minutes suivant l'administration. Le captopril n'a eu aucun effet significatif sur la réponse vasopressive à l'angiotensine II.

Dans les études cliniques portant sur la thérapie à long terme, approximativement 80 à 85 % des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive chronique ont noté une amélioration soutenue de leur état fonctionnel et une amélioration progressive dans leur capacité à effectuer l'exercice sur tapis roulant.

TOXICOLOGY

Toxicité aiguë :

<u>Espèces</u>	<u>Sexe</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL₅₀(mg/kg)</u>
Souris	M	orale	5650-7900
	F	orale	6000-7300
Souris	M	i.v.	970-1130
	F	i.v.	810-1290
Souris	M	i.p.	270-415
	F	i.p.	340-490
Rat	M	orale	6000
	F	orale	5500
Rat	M	i.p.	410
	F	i.p.	380

Les signes de toxicité chez les souris étaient : dépression respiratoire, ataxie, convulsions, perte de force de préhension, perte de poids passagère, œdème de la queue, collapse, et irritation au site d'injection intraveineuse. Les signes de toxicité chez les rats étaient : diarrhée, perte de poids passagère, cyanose, ataxie et convulsions. La plupart des décès sont survenus en dedans d'une journée.

Résumé : Observations pertinentes chez les animaux

Les études de toxicité chronique par voie orale ont été menées chez les rats (2 ans), les chiens (47 semaines; 1 an), les souris (2 ans), et les singes (1 an). Une toxicité significative reliée au médicament comprenait des effets sur l'hématopoïèse, la toxicité rénale, l'érosion/ulcération de l'estomac et des variations au niveau des vaisseaux sanguins rétinaux.

Des réductions des valeurs des hémoglobines et/ou des hématocrites ont été observées chez les souris, les rats, et les singes à des doses de 500 à 1 500 mg/kg/jour. Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, et dépression de la moelle osseuse sont survenues chez les chiens aux doses de 80 à 300 mg/kg/jour. Les réductions des valeurs des hémoglobines et/ou des hématocrites chez les rats et les souris n'étaient significatives qu'à 1 an et sont revenues à la normale avant la fin de l'étude, malgré l'administration continue. Une anémie marquée a été notée à toutes les posologies (80 à 300 mg/kg/jour) chez les chiens, tandis qu'une leucopénie de modérée à marquée a été observée uniquement aux doses de 150 à 300 mg/kg ainsi qu'une thrombocytopénie à 300 mg/kg. L'anémie pouvait être réversible si le traitement était interrompu. La suppression de la moelle épinière est survenue, à divers degrés, seulement chez les chiens qui sont morts ou ont été sacrifiés dans un état moribond dans l'étude sur 1 an. Cependant, dans l'étude sur 47 semaines, à la dose de 300 mg/kg/jour, la suppression de la moelle osseuse s'est révélée réversible lors de l'administration continue du médicament.

Le captopril causait de l'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire des reins à des doses de 70 à 2 000 mg/kg chez les rats et les souris, de 200 à 600 mg/kg chez les singes et de 200 mg/kg/jour chez les chiens.

L'incidence des érosions/ulcérations gastriques a augmenté aux doses de 200 et 2000 mg/kg chez les rats mâles et aux doses de 300 and 650 mg/kg chez les chiens et les singes, respectivement. Les lapins on développé des ulcères gastriques et intestinaux lorsqu'on leur a administré des doses orales d'environ 300 mg/kg pendant seulement 5 à 7 jours.

Dans une étude de deux ans chez le rat, des variations irréversibles et progressives du calibre des vaisseaux rétinaux (sacculations et constrictions focales) sont survenues à toutes les posologies (70 à 2000 mg/kg/jour) de façon proportionnelle à la dose. L'effet a été observé en premier au cours de la 88^e semaine d'administration, avec une incidence progressivement accrue par la suite, même après l'arrêt du traitement.

Toxicité subaiguë

Espèces	Souche	Sexe	Nombre d'animaux par groupe	Nombre de groupes	Posologie (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
Rat	Charles-River	M F	6 6	5 5	0, 50, 150, 450, ou 30-3000 (doses augmentant progressivement)	Orale	1 mois	<u>Dose élevée</u> : léger retard de croissance (F seulement); légère réduction des paramètres érythrocytaires; légère leucocytose. <u>3 doses les plus élevées</u> : augmentation légère à modérée du taux d'azote uréique sanguin (BUN); retard de croissance de léger à modéré, relié à la dose (M seulement). <u>Toutes les doses</u> : consommation d'eau légèrement accrue.
Chien	Beagle	M F	2 2	4 4	0, 25, 75, 225	Orale	1 mois	<u>Doses élevées et moyennes</u> : réduction des paramètres érythrocytaires; augmentation du calcium dans l'urine. <u>Toutes doses</u> : augmentation du magnésium dans l'urine (significative seulement dans le groupe recevant la dose moyenne).
Chien	Beagle	M F	2,3 2,3	2 2	0, 200-600 (i.e. sem 1 = 200 sem 2-4 = 400 sem 5 = 600)	Orale	5 semaines	<u>200 mg/kg</u> : diminution de la consommation d'aliments et du poids corporel (F seulement); légère augmentation du taux d'azote uréique sanguin (BUN). <u>400 mg/kg</u> : 1 décès et 3 sacrifices en raison de détresse gastro-intestinale et dysfonction rénale. <u>600 mg/kg</u> : (2 chiens restants); vomissements et selles molles à l'occasion; augmentation légère à modérée des taux d'azote uréique sanguin (BUN), de créatinine, de protéine totale, de potassium, de calcium et de cholestérol.
Singe	Rhésus	M F	1 2	4 4	0, 25, 75, 225	Orale	1 mois	Aucun effet toxique.
Singe	Rhésus	M F	2 2	4 4	0, 50, 150, 450	Orale	3 mois	<u>Dose élevée</u> : selles molles, réduction du gain pondéral et des paramètres érythrocytaires; augmentation des taux d'azote uréique sanguin (BUN), de sodium, et rétention du BSP. <u>Doses élevées et moyennes</u> : hyperplasie légère à modérée de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose.

Toxicité chronique et cancérogénicité

Espèces	Souche	Sexe	Nombre d'animaux par groupe	Nombre de groupes	Posologie (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
Souris	Charles-River	M F	65 65	4 4	0, 50, 150, 450-1350	Orale	2 ans	<p><u>Dose élevée</u> : léger retard du gain de poids corporel (M seulement); légère augmentation de la phosphatase alcaline sérique (F seulement).</p> <p><u>Toutes les doses</u> : légère diminution des paramètres érythrocytaires et légère augmentation du taux d'azote uréique sanguin (BUN); légère diminution du poids du cœur et hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire rénal.</p> <p>On n'a observé aucun signe de cancérogénicité.</p>
Rat	Charles-River	M F	65 65	4 4	0, 50, 150, 450-1350	Orale	2 ans	<p><u>Dose élevée</u> : légère augmentation du SGPT; légère augmentation du taux d'azote uréique sanguin (BUN) (F seulement).</p> <p><u>Toutes les doses</u>: retard léger à modéré du gain de poids corporel; très légère diminution des paramètres érythrocytaires (reliée à la dose) et des protéines totales sériques; légère augmentation du taux d'azote uréique sanguin (BUN) reliée à la dose. (M seulement); moyenne des poids du cœur réduite; changements proportionnels à la dose des vaisseaux rétinaux, épaissement des parois des artérioles afférentes rénales en raison de l'hyperplasie des cellules des muscles lisses juxtaglomérulaires et artériels.</p> <p>On n'a observé aucun signe de cancérogénicité.</p>

Toxicité chronique

Espèces	Souche	Sexe	Nombre d'animaux par groupe	Nombre de groupes	Posologie (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
Chien	Beagle	M F	4 4	4 4	0, 50, 100, 200	Orale	1 an	<u>Dose élevée</u> : 1 sacrifié avec dysfonction rénale – dilatation tubulaire marquée et légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire; légère augmentation du taux d'azote uréique sanguin (BUN). <u>Doses élevées et moyennes</u> : vomissements. <u>Toutes les doses</u> : suppression de la moelle osseuse impliquant les séries myéloïdes et/ou érythroïdes - 5 chiens ont été sacrifiés ou sont morts; anémie.
Chien	Beagle	M F	4 4	1 1	200	Orale	47 semaines	Les effets corroborent ceux signalés dans l'étude antérieure.
Singe	Rhésus	M/F	13,7 7,9	4	0, 50, 150, 450	Orale	1 an	<u>Dose élevée</u> : selles molles, légères augmentations du potassium sérique. <u>Doses élevées et moyennes</u> : légère diminution des paramètres érythrocytaires et du sodium sérique; augmentation légère à modérée du taux d'azote uréique sanguin (BUN); hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire.

Reproduction et tératologie

Espèces et souches	Sexe	Nombre d'animaux par groupe	Nombre de groupes	Posologie (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
Rat (Charles-River)	M F	12 36	5 5	0, 50, 300, 1800, 1800	Orale	10 semaines avant l'accouplement. 2 semaines avant l'accouplement, l'administration se poursuit chez la moitié des femelles jusqu'au 13 ^e jour de la gestation. Les femelles restantes ont été dosées tout au long de la gestation et jusqu'au 21 ^e jour de la lactation.	Aucun effet sur la fertilité et la reproduction; aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène.
Rat (Charles-River)	F	19-22	4	0, 50, 450, 4000	Orale	Du 7 ^e au 16 ^e jour de la gestation.	La consommation d'aliments et le gain de poids moyens étaient significativement réduits dans le groupe recevant 4000 mg/kg/jour. 6 décès de mères en raison d'ulcération gastrique (5 provenant du groupe recevant la dose élevée). Aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène.
Hamster (Golden Syrian)	F	24, 24, 24, 26, 8, 6	6	0, 50, 450, 1000, 2000, 4000	Orale	Du 7 ^e au 13 ^e jour de la gestation.	Décès des suites d'ulcères gastriques chez 12 des 14 mères des groupes de 2000 et de 4000 mg/kg. Incidence de l'ordre de 88 % de mort embryonnaire chez 2 mères restantes à 2000 mg/kg. Aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène aux doses de 1000 mg/kg.
Lapin (Nouvelle Zélande)	F	15-20	6	0, 0, 15, 50, 150, 450	Orale	Du 7 ^e au 19 ^e jour de la gestation.	Ulcères gastriques (incidence de 6-19 %) chez toutes les mères dosées; incidence proportionnelle à la dose de mortalité fœtale dans tous les groupes traités – possiblement en raison de l'hypotension (proportionnelle à la dose) chez les mères plutôt qu'un effet foetotoxique comme tel; hydrocéphale (2 %) et microphthalmie (2,7 %) chez les fœtus des groupes recevant les 3 plus faibles doses.
Rat (Charles-River)	F	16-23	3	0, 50, 400, 3000	Orale	Du 15 ^e jour de la gestation jusqu'au 21 ^e jour de la lactation	Croissance postnatale et viabilité de la progéniture réduites dans un des groupes médicamentés.

RÉFÉRENCES

1. Aberg H., Frithz G., Morlin C. Comparison of captopril (SQ 14225) with hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981; 19:368-371
2. Ader R., Chatterjee M., Ports T., Brundage B., Hiramatsu B., Parmley B. Immediate and sustained hemodynamic and clinical improvement in chronic heart failure by an oral inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. *Circulation* 1980; 61:931-937
3. Atkinson A.B., Brown J.J., Lever A.F., Robertson J.I.S. Combined treatment of severe intractable hypertension with captopril and diuretic. *Lancet* 1980; 2:105-108
4. Awan N.A., Amsterdam E.A., Hermanovich J., Bommer W.J., Needham K.E., Mason D.T. Long-term hemodynamic and clinical efficacy of captopril therapy in ambulatory management of severe chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1982; 103(4):474-47
5. Bravo E.L., Tarazi R.C., Fouad F.M. Hemodynamic effects of long-term captopril therapy in hypertensive man. In: *Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensines - mechanisms of action and clinical implications*. Z.P. Horovitz, ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1981, pp. 263-272
6. CAPOTEN^R Tablets. Product Monograph. Squibb Canada. Montreal, Quebec. September 2006
7. Captopril Collaborative Study Group. Does captopril cause renal damage in hypertensive patients? *Lancet* 1982; 1:988-990
8. Captopril. Martindale The Extra Pharmacopoeia. Thirtieth edition 1993
9. Case D.B., Atlas S.A., Marion R.M., Laragh J.H. Long-term efficacy of captopril in renovascular and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1982; 49:1440-1446
10. Chatterjee K., Rouleau J.L. Hemodynamic and metabolic effects of vasodilators, nitrates, hydralazine, prazosin and captopril in chronic ischemic heart failure. *Acta Med Scand* 1981; 651(Suppl):295-303
11. Chatterjee K., Rouleau J.L., Parmley W.W. Hemodynamic and myocardial metabolic effects of captopril in chronic heart failure. *Br Heart J* 1982; 47:233-238

12. Cowley A.J., Stainer K.I., Rowley J.M., Hampton J.R. Captopril therapy for heart failure. A placebo controlled study. *Lancet* 1982; 2:730-732
13. Drayer J.I.M., Weber M.A. Monotherapy of essential hypertension with a converting-enzyme inhibitor. *Hypertension (suppl. III)* 1983; 5:108-113
14. Ferguson R.K., Rotmensch H.H., Vlasses P.H. Clinical use of captopril. Illustrative cases. *JAMA* 1982; 247(15):2117-9
15. Ferguson R.K., Vlasses P.H., Koplín J.R., Shirinian A., Burke J.F. Jr., Alexander J.C. Captopril in severe treatment-resistant hypertension. *Am Heart J* 1980; 99:579-585
16. Jenkins A.C., Dreslinski G.R., Tadros S.S., Groel J.T., Fand R., Herczeg S.A. Captopril in hypertension: seven years later. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7:S96-S101
17. MacGregor G.A., Markandu N.D., Bank R.A., Bayliss J., Roulston J.E., Jones J.C. Captopril in essential hypertension: contrasting effects of adding hydrochlorothiazide or propranolol. *Br Med J* 1982; 284:693-696
18. Magnani B., Magelli C. Captopril in Mild Heart Failure: Preliminary Observations of a Long-Term, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicentre Trial. *Postgrad. Med. J.* 1986; 62(Suppl. 1):153-158
19. Maskill M.R., Orme M.L.E., MacIver M., Serlin M.J., Breckenridge A.M. Efficacy and adverse effects of captopril in severe refractory hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3:1287-1295
20. Massie B., Kramer B.L., Topic N., Henderson S.G. Hemodynamic and radionuclide effects of acute captopril therapy for heart failure: change in left and right ventricular volumes and function at rest and during exercise. *Circulation* 1982; 65:1374-1381
21. Millar J.A., McGrath B.P., Matthews P.G. and Johnston C.I. Acute effects of captopril on blood pressure and circulating hormone levels in salt-replete and depleted normal subjects and essential hypertensive patients. *Clin Sci* 1981; 61, 75-83
22. Physician's Desk Reference 1993

23. Rouleau J.L., Chatterjee K., Bengt W., Parmley W.W., Hiramatsu B. Alterations in left ventricular function and coronary hemodynamics with captopril, hydralazine and prazosin in chronic ischemic heart failure: a comparative study. *Circulation* 1982; 65:671-680
24. Sharpe D.N., Coxon R.J., Douglas J.E., Long B. Low dose captopril in chronic heart failure: acute haemodynamic effects and long-term treatment. *Lancet* 1980; 2:1154-1157
25. *The Pharmacologic Basis of Therapeutics* 1990
26. USP DI 1992 - Enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) Inhibitors
27. Veterans Administrative Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Captopril: evaluation of low doses, twice-daily doses and the addition of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. *Clin. Sci.* 1982; 63:443S-445S.