

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CAPOTEN*

(captopril)

Comprimés, USP, 25 et 50 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Bristol-Myers Squibb Canada.
Montréal, Canada

Date de préparation:
28 août 1981

* MC de Bristol-Myers Squibb Canada

Date de révision
le 8 novembre 2006

N°. de contrôle: 107808

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

CAPOTEN*

(captopril)

Comprimés, USP, 25 et 50 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CAPOTEN (captopril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, utilisé pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque.

Le mécanisme d'action de CAPOTEN n'a pas encore été complètement élucidé. Il semble diminuer la tension artérielle et il semble utile comme adjuvant du traitement de l'insuffisance cardiaque, principalement parce qu'il supprime le système rénine-angiotensine-aldostérone. Toutefois, la corrélation entre les taux de rénine et la réponse au médicament n'est pas constante. La rénine, enzyme synthétisée par les reins, est libérée dans la circulation où elle agit sur un substrat de globuline plasmatique, pour produire l'angiotensine I, décapeptide relativement inerte. L'angiotensine I est ensuite convertie par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en angiotensine II, vasoconstricteur endogène puissant. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone du cortex surrénalien, contribuant ainsi à la rétention hydrosodée.

CAPOTEN empêche la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un peptidyl dipeptide de carboxyhydrolase.

L'ECA est identique à la «bradykininase» et CAPOTEN peut également intervenir dans la dégradation de la bradykinine, un peptide vasodépresseur. Toutefois, l'efficacité du captopril aux doses thérapeutiques semble sans rapport avec la potentialisation des effets de la bradykinine. Des concentrations accrues de bradykinine ou de prostaglandine E₂ peuvent également influencer les effets thérapeutiques du captopril, particulièrement dans le cas de l'hypertension artérielle à faible taux de rénine.

L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de la concentration plasmatique d'angiotensine II et une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (APR), cette dernière résultant d'une perte de rétroaction négative sur la libération de rénine, due à une réduction de la concentration d'angiotensine II. La réduction de la concentration d'angiotensine II entraîne une diminution de la sécrétion d'aldostérone et, par conséquent, de légères augmentations des taux sériques de potassium peuvent se produire en même temps que les pertes hydrosodées.

Les effets antihypertensifs persistent plus longtemps que l'inhibition démontrable de l'ECA en circulation. On ignore si l'ECA présente dans l'endothélium vasculaire est inhibée plus longtemps que l'ECA du sang circulant.

L'administration de CAPOTEN entraîne une réduction de la résistance artérielle périphérique chez les hypertendus, sans aucune modification ou avec une augmentation du débit cardiaque. On note une augmentation du flot sanguin rénal à la suite de l'administration de CAPOTEN et le taux de filtration

glomérulaire est habituellement inchangé. Dans le cas de la baisse rapide d'une tension artérielle de longue date ou considérablement élevée, le taux de filtration glomérulaire peut diminuer passagèrement.

La réduction maximale de la tension artérielle se produit habituellement dans les 60 à 90 minutes qui suivent l'administration par voie orale d'une seule dose de CAPOTEN. La durée de l'effet semble reliée à la dose. La baisse de la tension artérielle peut être graduelle. Ainsi, pour obtenir le maximum d'effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant plusieurs semaines. Les effets du captopril et des diurétiques du type thiazidique sur la baisse de la tension artérielle semblent additifs. Par contre, les effets du captopril et des bêta-bloquants, administrés simultanément, sont moindres que leurs effets additifs.

La tension artérielle est abaissée de façon presque identique en position debout et couchée. Les effets orthostatiques et la tachycardie sont rares, mais peuvent se produire chez les patients dont le volume sanguin est diminué. L'arrêt brusque de l'administration de CAPOTEN ne s'est pas accompagnée d'élévation rapide de la tension artérielle.

L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est en général moindre chez les patients de race noire que chez ceux des autres races.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, CAPOTEN a diminué de façon marquée la résistance vasculaire générale (post-charge), la pression pulmonaire capillaire (précharge) et la résistance vasculaire pulmonaire et a augmenté le débit cardiaque (indice des battements) et la durée de la tolérance à l'effort. On a observé une amélioration clinique dans le cas de certains patients chez lesquels les effets hémodynamiques immédiats étaient minimaux.

Lors d'une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, on a administré CAPOTEN à des patients souffrant de néphropathie diabétique qui, dans la plupart des cas, étaient aussi atteints d'hypertension, de diabète sucré insulino-dépendant de type 1, de rénopathie et de protéinurie ≥ 500 mg/jour. Au cours de cette étude, CAPOTEN a ralenti l'évolution de l'insuffisance rénale et a diminué les séquelles cliniques associées pour les points d'aboutissement combinés de stade d'insuffisance rénale terminale (dialyse ou greffe) ou de mort (toutes causes confondues). L'effet sur la réduction de la mortalité (toutes causes confondues) seulement n'a pas été significatif sur le plan statistique. On n'a effectué aucune adaptation de la dose en fonction de la clearance de la créatinine. Les patients dont l'état avait déjà évolué vers l'insuffisance rénale grave n'ont pas été admis à l'étude.

Les études menées sur des rats et des chats indiquent que CAPOTEN ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon notable.

Pharmacocinétique

Après l'administration par voie orale de doses thérapeutiques de CAPOTEN, il se produit une absorption rapide, les pics sanguins étant atteints après environ une heure. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit l'absorption d'environ 30 à 40 p. cent. Après avoir marqué le produit au carbone-14, on a noté que l'absorption minimale moyenne était d'environ 70 à 75 p. cent. Au cours d'une période de 24 heures, plus de 95 p. cent de la dose absorbée est éliminée dans l'urine dont 40 à 50 p. cent sous forme inchangée. Il semblerait toutefois que ce pourcentage peut être inférieur chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. La majeure partie de ce qui reste est un dimère disulfide de captopril et de disulfide de captopril-cystéine.

Environ 25 à 30 p. cent du médicament en circulation est lié aux protéines plasmatiques. La demi-vie

apparente d'élimination de la radioactivité totale dans le sang est d'environ 4 heures. La demi-vie du captopril sous forme inchangée est d'environ 2 heures.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, l'absorption et la répartition d'une dose marquée ne sont pas modifiées après sept jours d'administration du captopril. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, toutefois, il se produit une rétention du captopril (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

HYPERTENSION

CAPOTEN (captopril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle ou rénovasculaire. On l'administre habituellement en association avec d'autres médicaments et particulièrement avec des diurétiques thiazidiques. Les effets de réduction de la tension artérielle du captopril et des dérivés thiazidiques sont à peu près additifs.

Lors de l'usage de CAPOTEN, il faut prendre en considération les risques de neutropénie et d'agranulocytose (voir les MISES EN GARDE).

a) Chez les patients ayant une fonction rénale normale

L'administration de CAPOTEN est normalement indiquée lorsque les diurétiques ou les bêta-bloquants se sont avérés inefficaces ou ont entraîné des effets nocifs inacceptables.

On peut essayer d'administrer CAPOTEN en traitement initial aux patients atteints d'hypertension grave, à ceux chez lesquels l'administration des diurétiques et/ou des bêta-bloquants est contre-indiquée ou, encore, à ceux qui souffrent d'un trouble clinique où de tels médicaments provoquent fréquemment des effets indésirables graves.

b) Chez les patients ayant une fonction rénale altérée

Chez ces patients, et particulièrement chez ceux souffrant d'une maladie vasculaire du collagène, le captopril doit être réservé aux hypertendus ayant manifesté des réactions secondaires inacceptables lors de l'administration d'autres médicaments ou n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à des associations médicamenteuses (voir les PRÉCAUTIONS).

INSUFFISANCE CARDIAQUE

CAPOTEN est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, en traitement d'association avec un diurétique, chez les patients qui n'ont pas répondu de manière appropriée à la digitale et aux diurétiques ou chez lesquels l'administration de digitale est contre-indiquée ou entraîne des effets secondaires inacceptables. Le traitement par CAPOTEN doit être amorcé sous étroite surveillance médicale.

INFARCTUS DU MYOCARDE

CAPOTEN est indiqué pour prolonger la survie, retarder l'apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque et diminuer le nombre d'hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde, mais dont l'état clinique est stable et qui souffrent d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche se manifestant par une fraction d'éjection $\leq 40\%$.

NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

CAPOTEN est indiqué dans le traitement de la néphropathie diabétique (protéinurie \geq 500 mg/jour) chez les patients atteints souffrant de diabète sucré insulino-dépendant de type 1 s'accompagnant de rétinopathie.

CONTRE-INDICATIONS

CAPOTEN (captopril) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament ou des antécédents d'angio-œdème relié à un traitement antérieur avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

MISES EN GARDE

Mise en garde importante

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut entraîner des morbidités du fœtus et même sa mort. Une fois la grossesse décelée, le traitement avec CAPOTEN doit être abandonné dans les plus brefs délais.

Angio-œdème

On a signalé des cas d'angio-œdème chez les patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA, y compris avec CAPOTEN (captopril). L'angio-œdème peut être d'issue fatale s'il atteint le larynx. En cas de stridor laryngé ou d'angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte, on doit interrompre immédiatement l'administration de CAPOTEN, traiter le patient selon les normes établies et le placer sous étroite surveillance jusqu'à ce que l'œdème se soit résorbé. Lorsque l'œdème se limite au visage et aux lèvres, il disparaît généralement sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent soulager les symptômes. Lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, risquant de provoquer une obstruction des voies respiratoires, on doit administrer immédiatement le traitement approprié (comprenant, mais ne se limitant pas à l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline de 1:1000) (voir les EFFETS INDÉSIRABLES).

Au cours du traitement par les inhibiteurs de l'ECA, on a signalé une incidence plus élevée d'angio-œdème chez les patients de race noire que chez ceux des autres races.

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème sans lien avec le traitement par un inhibiteur de l'ECA peuvent être davantage prédisposés à l'angio-œdème pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir les CONTRE-INDICATIONS).

Protéinurie

Une protéinurie totale supérieure à 1 g par jour a été signalée chez moins de 1 p. cent des patients recevant CAPOTEN (captopril). Ce phénomène a été prédominant chez ceux ayant déjà souffert de néphropathie tout comme chez ceux recevant des doses relativement élevées (plus de 150 mg par jour). Chez les patients sans antécédents de néphropathie, l'incidence de la protéinurie était de 0,5 p. cent. Chez les patients sans antécédents de néphropathie qui recevaient 150 mg de CAPOTEN ou moins par jour, l'incidence était de 0,2 p. cent. Les paramètres de la fonction rénale, tels que les taux d'azote uréique et

de créatinine sérique, étaient rarement modifiés chez les patients souffrant de protéinurie. Dans la plupart des cas, la protéinurie a diminué ou a disparu dans les 6 mois avec ou sans interruption du traitement au captopril, mais chez certains patients elle a persisté. Un syndrome néphrotique a été observé chez environ 1/5 des patients souffrant de protéinurie.

La glomérulopathie membraneuse a été décelée par biopsie chez des patients souffrant de protéinurie. Une relation de cause à effet avec CAPOTEN n'a pas pu être établie, étant donné qu'aucune biopsie n'avait été effectuée avant le traitement et que la glomérulopathie membraneuse a également été signalée chez des hypertendus qui ne prenaient pas CAPOTEN.

Comme la plupart des cas de protéinurie sont survenus au huitième mois de traitement avec le captopril, les patients ayant déjà souffert de néphropathie ou ceux qui recevaient le captopril à des doses supérieures à 150 mg par jour, devraient faire l'objet de dosages des protéines urinaires (évaluation par bandelette réactive de l'urine du matin ou dosage quantitatif dans les urines de 24 heures) avant le traitement, environ tous les mois pendant les neuf premiers mois de traitement et à intervalles réguliers par la suite. Lorsque la protéinurie persiste, les dosages quantitatifs sur 24 heures, permettent d'obtenir des renseignements plus précis. Chez les patients dont la protéinurie dépasse 1 g par jour ou s'accroît, il faut évaluer les avantages du traitement au captopril par rapport aux risques.

Neutropénie/agranulocytose

L'usage de captopril a entraîné une neutropénie ($<1\ 000/\text{mm}^3$) accompagnée d'hypoplasie myéloïde. Environ la moitié des patients souffrant de neutropénie ont signalé des infections de la cavité buccale ou des infections généralisées, ou encore d'autres symptômes du syndrome d'agranulocytose.

Les risques de neutropénie dépendent de l'état clinique du patient:

Dans des études cliniques chez des patients hypertendus ayant une fonction rénale normale (créatinine sérique inférieure à 1,6 mg/dL et sans maladie du collagène), la neutropénie a été signalée chez 1 patient sur 8 600 traités.

Chez les patients ayant un certain degré d'insuffisance rénale (taux de créatinine sérique d'au moins 1,6 mg/dL) mais aucune maladie vasculaire du collagène, les risques de neutropénie lors des études cliniques ont été de 1 sur 500, fréquence 15 fois plus grande que dans le cas de l'hypertension non compliquée. Les doses quotidiennes de captopril étaient relativement élevées chez ces patients, particulièrement par rapport à leur fonction rénale diminuée. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'administration de l'allopurinol et du captopril simultanément a été associée à la neutropénie.

Chez les patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène (à savoir, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie) et ayant une fonction rénale altérée, la neutropénie s'est produite chez 3,7 p. cent des sujets participant aux études cliniques.

Bien qu'aucun des plus de 750 patients observés lors des études cliniques précédentes sur l'insuffisance cardiaque n'ait présenté une neutropénie, elle a été signalée lors des expériences cliniques subséquentes. Environ la moitié des cas signalés présentait des taux de créatinine sérique supérieurs à 1,6 mg/dL et plus de 75 p. cent de ces cas ont été observés parmi les patients qui recevaient également du procainamide. En cas d'insuffisance cardiaque, les mêmes facteurs de risque de neutropénie semblent être présents.

La neutropénie a été diagnostiquée dans les trois mois qui ont suivi le début d'un traitement au captopril. Les examens de la moelle osseuse chez les patients souffrant de neutropénie ont montré de façon consistante une hypoplasie myéloïde fréquemment accompagnée d'une hypoplasie érythroïde et d'une diminution du nombre de mégakaryocytes (à savoir, moelle osseuse hypoplastique et pancytopenie); l'anémie et la thrombocytopenie étaient également parfois signalées.

En général, les neutrophiles sont revenus à la normale dans les deux semaines environ qui ont suivi l'interruption du traitement au captopril et les infections graves n'étaient présentes que chez les patients dont l'état clinique était complexe. Environ 13 p. cent des cas de neutropénie ont mené à une issue fatale, mais presque dans tous les cas il s'agissait de sujets souffrant de maladies graves ou de maladie vasculaire du collagène, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque ou de sujets ayant subi un traitement à l'aide d'immunosuppresseurs ou qui présentaient une combinaison de ces facteurs qui compliquaient leur état.

L'évaluation des patients souffrant d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque doit toujours inclure l'évaluation de leur fonction rénale.

Si le captopril est utilisé chez les patients ayant une fonction rénale altérée, il faut effectuer une numération des leucocytes et une numération différentielle avant de commencer le traitement, toutes les deux semaines environ, pendant trois mois approximativement et, par la suite, à intervalles réguliers.

Chez les patients souffrant de maladie vasculaire du collagène ou chez ceux qui doivent prendre d'autres médicaments dont on sait qu'ils affectent le nombre de leucocytes ou la réponse immunitaire, et particulièrement chez ceux ayant une fonction rénale altérée, le captopril doit être utilisé seulement après avoir évalué les risques par rapport aux avantages. Par la suite, ce traitement doit être administré avec prudence.

Il faut conseiller à tous les patients traités avec le captopril de signaler tout signe d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre). Si on soupçonne la présence d'une infection, il faut immédiatement procéder à une numération leucocytaire.

Comme l'interruption du traitement au captopril et aux autres médicaments provoque généralement un retour rapide à la normale du nombre de leucocytes, si la neutropénie est confirmée (nombre de neutrophiles inférieur à $1\ 000/\text{mm}^3$), le médecin devrait interrompre l'administration du captopril et surveiller étroitement l'état du patient.

Puisque le captopril diminue la production d'aldostérone, une élévation du taux sérique de potassium peut se produire rarement, particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir les PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]).

Hypotension

On a signalé une hypotension excessive chez certains patients hypertendus. Cet état est la conséquence possible de l'utilisation du captopril chez les patients présentant une forte déplétion de volume ou de sodium, comme ceux traités avec des diurétiques d'une façon intensive, tels que les patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave (voir les PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]).

Dans le cas de l'insuffisance cardiaque, lorsque la tension artérielle était normale ou faible, on a noté, chez la moitié des patients environ, une diminution de la tension artérielle moyenne supérieure à 20 p. cent. Cette hypotension passagère peut se manifester après n'importe laquelle des doses initiales. Elle ne

produit aucun symptôme ou un léger étourdissement de courte durée, même si, dans de rares cas, elle a été associée à de l'arythmie ou à des troubles de conduction.

L'hypotension a nécessité l'interruption du traitement avec le médicament chez 3,6 p. cent des patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

À CAUSE DE LA CHUTE POSSIBLE DE LA TENSION ARTÉRIELLE CHEZ CES PATIENTS, IL FAUT AMORCER LE TRAITEMENT SOUS UNE ÉTROITE SURVEILLANCE MÉDICALE. Une dose initiale faible peut minimiser l'effet hypotensif (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut suivre les patients de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois qu'on augmente la dose de CAPOTEN ou de diurétique. Les mêmes considérations s'appliquent chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale chez lesquels une chute excessive de pression artérielle pourrait mener à un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. L'hypotension comme telle ne constitue pas une raison pour interrompre le traitement par CAPOTEN. Si les symptômes associés sont gênants ou persistants, on peut habituellement les soulager en réduisant ou bien la dose de CAPOTEN ou bien celle du diurétique.

Femmes enceintes

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer la morbidité et la mortalité foetale et néonatale s'ils sont administrés aux femmes enceintes. Une fois la grossesse décelée, il faudrait arrêter le traitement avec CAPOTEN dans les plus brefs délais.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse a été associée à des atteintes foetales et néonatales, à savoir l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé l'oligohydramnios, traduisant vraisemblablement une fonction rénale déficiente chez le fœtus. Dans ces circonstances, l'oligohydramnios a été associé à des contractures des membres, une difformité craniofaciale et un développement pulmonaire hypoplasique.

On a également signalé des cas de prématurité, de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurelles et neurologiques suivant l'exposition au médicament pendant le premier trimestre de la grossesse.

Il faudrait observer de près les nourrissons ayant des antécédents d'exposition aux inhibiteurs de l'ECA *in utero*, pour déceler l'hypotension, l'oligurie ou l'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faudrait diriger les efforts vers la stabilisation de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Il peut être nécessaire d'effectuer une exsanguinotransfusion ou une dialyse pour renverser l'hypotension ou compenser la fonction rénale déficiente. Cependant, le peu d'expérience qu'on possède dans ce domaine n'a pas été associé à des avantages cliniques importants.

Le captopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse.

Données chez les animaux: Le captopril s'est révélé embryocide chez les lapines lorsqu'il a été administré à des doses de 2 à 70 fois (en mg/kg) la dose maximale recommandée chez l'humain. On a également rapporté une faible fréquence de malformations craniofaciales. Ces effets chez les lapines étaient probablement dus à une diminution particulièrement marquée de la tension artérielle entraînée par le médicament chez cette espèce. Le captopril s'est également avéré embryocide chez la brebis, à des doses similaires à celles administrées chez l'humain. Des doses de captopril équivalant à 400 fois la dose recommandée chez l'humain, administrées à des rates gravides au cours de la gestation et de la lactation,

ont entraîné une réduction du taux de survie des nouveau-nés.

Aucun effet tératogène n'a été observé après l'administration de fortes doses de captopril chez les hamsters et les rates.

Femmes qui allaitent :

On a signalé la présence d'inhibiteur de l'ECA dans le lait maternel. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

Chez les personnes prédisposées, on a observé une altération de la fonction rénale attribuable à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels les sujets présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale (lorsque le patient n'a qu'un rein) ou une insuffisance cardiaque grave, on a noté que le traitement par des agents qui inhibent ce système peut entraîner l'oligurie, l'urémie évolutive et, rarement, l'insuffisance rénale aiguë ou la mort. Chez les patients prédisposés, l'administration simultanée d'un diurétique peut accroître le risque.

On devrait évaluer la fonction rénale des patients, avant d'amorcer le traitement par CAPOTEN (captopril).

Hyperkaliémie

On a signalé des élévations des concentrations sériques de potassium chez certains patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, dont le captopril. Les patients qui risquent de manifester une hyperkaliémie lorsqu'ils sont traités par un inhibiteur de l'ECA incluent les insuffisants rénaux, ceux atteints de diabète sucré, ceux prenant en même temps des diurétiques d'épargne potassique, un supplément de potassium, un succédané de sel renfermant du potassium, ou d'autres médicaments associés à une élévation des concentrations sériques de potassium (par ex., l'héparine). L'incidence d'hyperkaliémie liée ou possiblement liée au traitement, chez des patients diabétiques atteints de néphropathie et de protéinurie, a été de 3,6 % et a dicté l'abandon du traitement chez 1 % d'entre eux. L'hyperkaliémie a été caractérisée par une élévation persistante des concentrations sériques de potassium jusqu'à 6,0 mg/dL ou plus, en l'absence d'un facteur déclenchant pouvant être rectifié, par exemple, autres médicaments, déplétion volumique, suppléments exogènes de potassium, etc.

Dysfonctionnement hépatique

Au cours du traitement au captopril, on a noté chez les patients qui ne présentaient pas d'anomalies hépatiques préexistantes, des élévations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique, des cas d'ictère cholestatique et de lésions hépatocellulaires avec ou sans cholestase secondaire. Dans la plupart des cas, les modifications ont été réversibles lorsque le traitement a été interrompu. Si le patient qui reçoit CAPOTEN présente des symptômes inexplicables (voir les Renseignements destinés aux patients), particulièrement au cours des premières semaines ou mois de traitement, on recommande de lui faire passer une batterie de tests d'exploration des enzymes hépatiques et les autres investigations qui s'imposent. Le cas échéant, on devrait envisager l'interruption du traitement par CAPOTEN.

Il n'existe pas d'études adéquates sur les patients souffrant de cirrhose et/ou d'insuffisance hépatique. Il faut administrer CAPOTEN avec une attention toute particulière aux patients qui présentent des anomalies hépatiques préexistantes. Ces patients devraient se soumettre à un test d'exploration de la fonction hépatique initiale avant l'administration du produit. Chez ces patients, on conseille fortement la surveillance étroite de la réponse au médicament et de ses effets métaboliques.

Toux

On a signalé des cas de toux lors de l'utilisation de CAPOTEN. De façon caractéristique, la toux induite par les inhibiteurs de l'ECA est improductive et persistante et elle disparaît après l'arrêt du traitement ou la diminution de la dose. La toux induite par CAPOTEN devrait être prise en considération lors du diagnostic différentiel de la toux.

Sténose valvulaire

D'après certaines données théoriques, on se préoccupe du fait que les patients souffrant de sténose aortique peuvent être exposés à un risque particulier d'irrigation coronarienne diminuée lors du traitement avec des vasodilatateurs, étant donné que la diminution de la post-charge est moins prononcée chez eux.

Chirurgie/anesthésie

En cas d'intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie à l'aide d'agents qui entraînent de l'hypotension, le captopril bloquera la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Ce phénomène peut entraîner l'hypotension qui peut être corrigée par une expansion de volume.

Réactions anaphylactoïdes lors de contacts avec certains types de membranes dialysantes

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés par un appareil muni d'une membrane à débit élevé (par exemple: membrane en polyacrylonitrile) et traités en même temps par un inhibiteur de l'ECA. On doit arrêter immédiatement la dialyse si des symptômes tels que nausées, crampes abdominales, brûlures, angio-œdème, essoufflements et hypotension grave se manifestent. Ces symptômes ne sont pas jugulés par les antihistaminiques. On devrait chez ces patients utiliser un autre type de membrane dialysante ou administrer un agent antihypertenseur d'une autre classe.

Réactions anaphylactoïdes pendant une désensibilisation

On a parfois signalé des réactions anaphylactoïdes qui ont mis en danger la vie de patients recevant un inhibiteur de l'ECA durant un traitement de désensibilisation par du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, on a pu éviter ces réactions lorsqu'on a interrompu passagèrement l'administration des inhibiteurs de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles se sont manifestées de nouveau lors d'une nouvelle provocation allergénique effectuée par inadvertance.

Usage chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants n'ont pas été établies. Toutefois, on possède un nombre limité de données sur l'utilisation du captopril chez des enfants de 2 mois à 15 ans atteints d'hypertension secondaire et d'insuffisance rénale de divers degrés. La posologie, basée sur le poids, était comparable à celle qui était administrée aux adultes. CAPOTEN ne devrait être utilisé chez les enfants que si d'autres mesures antihypertensives se sont révélées inefficaces.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Grossesse : Il faut prévenir les patientes que l'utilisation de MONOPRIL pendant la grossesse peut entraîner des morbidités du fœtus et même sa mort. Les patientes qui deviennent enceintes pendant qu'elles prennent MONOPRIL doivent arrêter de le prendre et contacter leur médecin dès que possible.

Allaitement : Il faut prévenir les patientes que MONOPRIL peut passer dans le lait maternel et qu'elles ne doivent pas allaiter pendant qu'elles prennent cet agent.

Il faut conseiller aux patients de signaler rapidement tout indice d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre) qui pourrait être signe de neutropénie ou d'œdème évolutif qui pourrait être relié à son tour à la protéinurie et au syndrome néphrotique.

On doit prévenir tous les patients que la transpiration et la déshydratation excessives peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle à cause de la réduction du volume de liquide. Les autres causes de diminution de volume, telles que les vomissements et la diarrhée, peuvent aussi entraîner une chute de tension. Dans ces cas, il faudrait inciter les patients à consulter leur médecin.

Il faut conseiller aux patients de consulter un médecin en cas de symptômes qui pourraient être reliés à un dysfonctionnement hépatique. Il s'agit, entre autres, de symptômes d'aspect viral qui apparaissent au cours des premières semaines ou mois de traitement (comme la fièvre, les malaises, les douleurs musculaires, le rash ou l'adénopathie qui pourraient indiquer des réactions d'hypersensibilité). La même recommandation s'applique si des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements, une perte d'appétit, l'ictère, des démangeaisons ou tout autre symptôme inexplicable apparaissent pendant le traitement.

Il faut prévenir les patients qu'il ne faut interrompre passagèrement ou définitivement la médication antihypertensive que sur recommandation du médecin.

Il faut prévenir les patients traités pour l'insuffisance cardiaque grave qu'ils doivent augmenter les activités physiques lentement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Patients qui prennent des diurétiques

Les patients qui prennent des diurétiques, et particulièrement ceux qui en prennent depuis peu, de même que les sujets soumis à un régime alimentaire hyposodé ou à une dialyse, pourront connaître à l'occasion une chute soudaine de la tension artérielle, au cours de la première heure qui suit l'administration de la dose initiale de captopril (voir les MISES EN GARDE).

Lorsque cela est possible, on peut réduire ce risque d'effets hypotensifs, soit par l'interruption de l'administration de diurétiques, soit par l'augmentation de l'apport sodique, environ une semaine avant le début du traitement par CAPOTEN. Sinon, il faut assurer une surveillance médicale pendant au moins une heure après l'administration de la dose initiale. Si l'hypotension se manifeste, le patient doit être placé en position couchée et recevoir, au besoin, une perfusion intraveineuse de soluté physiologique. Cette hypotension passagère n'est pas une contre-indication à l'administration des doses suivantes, qui n'entraînent plus le même effet une fois que la tension artérielle se sera élevée après l'expansion du volume.

Agents ayant un effet vasodilatateur

On ne dispose pas de données sur les effets d'une utilisation concomitante d'autres vasodilatateurs chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui prennent CAPOTEN. C'est pourquoi, il faudrait, dans la mesure du possible, interrompre avant le traitement par CAPOTEN, l'administration de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés (comme ceux utilisés pour le traitement de l'angine) ou d'autres médicaments ayant un effet vasodilatateur. Si on reprend le traitement avec ces médicaments pendant le traitement par CAPOTEN, il faut l'administrer avec prudence et, peut-être, à des doses moins élevées.

Agents qui causent la libération de rénine

Les effets du captopril seront augmentés par les agents antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine. Par exemple, les diurétiques (comme les dérivés thiazidiques) peuvent activer le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Agents qui agissent sur l'activité sympathique

Le rôle du système nerveux sympathique peut être particulièrement important pour maintenir la tension artérielle chez les patients recevant du captopril seul ou accompagné de diurétiques. Par conséquent, les substances qui agissent sur l'activité sympathique (c'est-à-dire les ganglioplégiques ou les adrénolytiques) doivent être utilisées avec prudence. Les bêta-bloquants renforcent l'effet antihypertensif du captopril, mais l'effet global est moindre que l'effet additif des deux agents.

Dans l'insuffisance cardiaque, il faut exercer une extrême prudence étant donné que la stimulation du sympathique est une action vitale qui maintient la fonction circulatoire et l'inhibition par un bêta-bloquant comporte toujours le danger potentiel de diminuer davantage la contractilité du myocarde.

Agents qui augmentent les concentrations sériques de potassium

Comme le captopril diminue la production d'aldostérone, une élévation des concentrations sériques de potassium peut se produire. On ne doit administrer des diurétiques d'épargne potassique, comme la spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride, ou des suppléments de potassium, qu'en cas d'hypokaliémie certaine, et alors aussi avec prudence, car ils peuvent engendrer une augmentation marquée des concentrations sériques de potassium. Les substituts de sel qui contiennent du potassium doivent également être utilisés avec prudence.

Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines endogènes

Il a été signalé que l'indométhacine peut réduire les effets antihypertensifs du captopril, particulièrement dans les cas d'hypertension à faible rénine. D'autres agents anti-inflammatoires non corticoïdes (comme par exemple, l'aspirine) peuvent avoir ce même effet.

Les effets de diminution de la tension artérielle du captopril et des bêta-bloquants sont moindres que les effets cumulatifs.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'utilisation de l'allopurinol en même temps que le captopril a été associée avec la neutropénie.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'utilisation de la procainamide en même temps que du captopril a été également associée avec la neutropénie.

RÉSULTATS ANORMAUX DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Le captopril peut entraîner des résultats faussement positifs au dosage des acétones urinaires et des tests à la bandelette réactive pour déterminer les cétones urinaires.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage, la correction de l'hypotension doit être le premier souci. L'expansion du volume à l'aide d'une perfusion intraveineuse de soluté physiologique est le traitement de choix pour rétablir la tension artérielle.

Le captopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse.

EFFETS INDÉSIRABLES

HYPERTENSION ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

Les fréquences signalées se basent sur des études cliniques portant sur environ 7 000 patients traités avec CAPOTEN (captopril).

Effets rénaux

Environ 1 patient sur 100 a manifesté une protéinurie (voir les MISES EN GARDE).

Chacun des symptômes suivants a été signalé chez environ 1 ou 2 patients sur 1 000; sans que son lien avec l'administration du médicament soit certain: insuffisance rénale, polyurie, oligurie et miction fréquente.

Effets hématologiques

On a signalé la neutropénie et l'agranulocytose (voir les MISES EN GARDE). On a également signalé des cas d'anémie, de thrombocytopénie et de pancytopénie.

Effets dermatologiques

Une éruption s'est produite chez 8,5 p. cent des patients ayant une fonction rénale normale et chez 13 p. cent ayant des antécédents d'altération de la fonction rénale. Elle était reliée à la dose et elle a été présente chez 7 p. cent des patients qui prenaient des doses de 150 mg ou moins par jour. Cette éruption est habituellement de type maculopapulaire, et rarement du type urticaire. Elle se produit habituellement au cours des 4 premières semaines de traitement. L'éruption est généralement légère et disparaît en quelques jours après la réduction de la dose, l'administration à court terme d'un antihistaminique et/ou l'arrêt du traitement par le captopril. Une rémission peut survenir, même si le traitement au captopril est poursuivi. Le prurit, sans éruption, s'est produit chez environ 2 patients sur 100. Entre 7 et 10 p. cent des patients souffrant d'éruptions cutanées présentaient également une éosinophilie et/ou des titres positifs d'anticorps antinucléaires. On a aussi noté la présence d'une lésion de type pemphigoïde réversible et la photosensibilité.

Allergies

L'œdème angioneurotique du visage, des muqueuses de la bouche ou des membres a été observé chez environ 1 patient sur 1 000. Il est réversible lors de l'arrêt du traitement au captopril. On a signalé la maladie du sérum et le bronchospasme. On a également signalé un cas d'œdème laryngien.

Effets cardiovasculaires

L'hypotension peut se produire. On trouve à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (Interactions médicamenteuses) des données sur l'hypotension qui se manifeste au début du traitement au captopril.

La tachycardie, les douleurs sternales et les palpitations ont été observées chez environ 1 patient sur 100.

L'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, le syndrome de Raynaud et l'insuffisance cardiaque se sont produits chez 2 ou 3 patients sur 1 000.

Les bouffées vasomotrices ou la pâleur ont été signalées chez 2 à 5 patients sur 1 000.

Altération du goût

On a noté chez 2 p. cent des patients recevant 150 mg de CAPOTEN ou moins par jour une diminution ou une perte de la perception du goût. À des doses supérieures à 150 mg par jour, 7 p. cent des patients ont connu cet effet. L'altération du goût est réversible et disparaît généralement en 2 à 3 mois même si l'on poursuit l'administration du médicament. La perte du goût peut entraîner une perte de poids.

Les effets suivants ont été signalés chez environ 0,5 à 2 p. cent des patients.

Effets gastro-intestinaux

Irritation gastrique, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, constipation, aphtes et ulcère gastroduodéal.

Système nerveux central

Étourdissements, céphalées, malaise, fatigue, insomnie et paresthésie.

Autres

Sécheresse de la bouche, dyspnée, toux, alopecie, impuissance, perte de la libido, troubles de la vue, démangeaison et/ou sécheresse des yeux.

Les autres effets secondaires signalés depuis le lancement du médicament sont énumérés ci-dessous, d'après l'appareil ou le système touché. Dans de nombreux cas, on n'a pu déterminer correctement ni l'incidence ni le rapport de cause à effet.

<u>Généraux:</u>	asthénie, gynécomastie
<u>Cardiovasculaires:</u>	arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral, syncope
<u>Dermatologiques:</u>	pemphigus bulloïde, syndrome de Stevens-Johnson
<u>Gastro-intestinaux:</u>	pancréatite, glossite
<u>Hématologiques:</u>	anémie, comprenant l'anémie aplasique et hémolytique

<u>Hépatobiliaires:</u>	hépatite, comprenant de rares cas de nécrose, cholestase (voir les PRÉCAUTIONS)
<u>Métaboliques:</u>	hyponatrémie symptomatique
<u>Musculo-squelettiques:</u>	myalgie, myasthénie
<u>Nerveux/psychiatriques:</u>	ataxie, confusion, dépression, nervosité, somnolence
<u>Respiratoires:</u>	bronchospasme, éosinophilie pulmonaire, rhinite
<u>Effets touchant l'un des cinq sens:</u>	vision trouble

Comme dans le cas des autres inhibiteurs de l'ECA, on a signalé l'apparition d'un syndrome qui s'est manifesté sous forme de fièvre, myalgie, arthralgie, rash ou autres manifestations dermatologiques, éosinophilie et une vitesse élevée de la sédimentation globulaire. Ces symptômes ont habituellement disparu après l'arrêt du traitement.

Résultats anormaux des épreuves de laboratoire

Des élévations du taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique ont été notées (voir les PRÉCAUTIONS). De rares cas d'ictère cholestatique et de lésion hépatocellulaire, accompagnée de cholestase secondaire, ont été signalés lors de l'administration de captopril.

Une élévation du taux d'azote uréique et de créatinine sérique peut se produire, surtout chez les patients dont le volume de liquide est diminué ou qui souffrent d'hypertension rénovasculaire. En cas de baisse rapide d'une tension artérielle très élevée ou de longue date, le taux de filtration glomérulaire peut diminuer passagèrement en entraînant aussi des élévations passagères des taux de créatinine sérique et d'azote uréique.

De légères élévations des concentrations de potassium sérique se produisent souvent, particulièrement en cas d'insuffisance rénale (voir les PRÉCAUTIONS).

NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Chez 400 patients traités avec CAPOTEN, l'ensemble des réactions indésirables a semblé, en général, similaire à celui indiqué ci-dessus. Toutefois, les réactions indésirables suivantes se sont manifestées plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes: étourdissements (31 % c. 20 %), toux (23 % c. 17 %) et pharyngite (20 % c. 14 %). Chez 395 patients recevant le placebo, on a noté les incidences suivantes: étourdissements (22 %); toux (15 %); et pharyngite (11 %), les deux sexes confondus.

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

L'incidence d'hyperkaliémie reliée ou possiblement reliée au traitement, chez des patients diabétiques atteints de néphropathie et de protéinurie, a été de 3,6 % et a dicté l'abandon du traitement chez 1 % d'entre eux.

L'hyperkaliémie a été caractérisée par une élévation persistante des concentrations sériques de potassium jusqu'à 6,0 mg/dL ou plus, en l'absence d'un facteur déclenchant pouvant être rectifié, par exemple, autres médicaments, déplétion volumique, suppléments exogènes de potassium, etc.

Chez les patients présentant des taux de créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL, l'incidence d'une anomalie marquée des concentrations d'hémoglobine (baisse > 3 g/dL) a été de 6 % chez les patients traités avec CAPOTEN par rapport à 0 % chez ceux recevant le placebo.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CAPOTEN (captopril) doit être administré une heure avant les repas. LES DOSES DOIVENT ETRE ADAPTÉES INDIVIDUELLEMENT.

ADULTES

Hypertension

Avant de commencer le traitement, il faut évaluer tout traitement récent à l'aide d'antihypertenseurs, le degré d'élévation de la tension artérielle, la restriction de sel et les autres circonstances cliniques. Si c'est possible, il faut interrompre le traitement antihypertenseur précédent une semaine avant de commencer l'administration de CAPOTEN. Sinon, et surtout dans le cas d'une hypertension grave, on doit continuer l'administration de diurétique.

La dose initiale de CAPOTEN est de 25 mg, deux ou trois fois par jour. Si on n'a pas obtenu une réduction satisfaisante de la tension artérielle après une ou deux semaines, on peut augmenter la dose à 50 mg, deux ou trois fois par jour. Habituellement, dans le traitement de l'hypertension, la dose de CAPOTEN ne dépasse pas 150 mg par jour. C'est pourquoi, si la tension artérielle n'a pas été maîtrisée de façon satisfaisante après une ou deux semaines à cette dose (et si le patient ne reçoit pas déjà de diurétique), on doit ajouter à la pharmacothérapie une faible dose de diurétique de type thiazidique (par exemple, l'hydrochlorothiazide, à 25 mg par jour). La dose du diurétique peut être augmentée à des intervalles de 1 à 2 semaines, jusqu'au moment où on atteint la dose antihypertensive habituelle la plus élevée.

Chez les patients qui reçoivent déjà un diurétique, le traitement par CAPOTEN doit être commencé sous surveillance médicale étroite (voir les données concernant l'hypotension à la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]), avec une posologie et des adaptations des doses de CAPOTEN comme il a été expliqué ci-dessus.

En cas d'hypertension grave, si on doit obtenir une baisse plus forte de la tension artérielle, la dose pourrait être augmentée à 100 mg, deux ou trois fois par jour et, ensuite, au besoin, à 150 mg, deux ou trois fois par jour en continuant l'administration du diurétique. La dose habituelle est de 25 à 150 mg, deux ou trois fois par jour. Ne pas administrer plus de 450 mg par jour, en trois doses fractionnées égales.

Chez les patients souffrant d'hypertension accélérée ou maligne, lorsque l'interruption passagère du traitement antihypertenseur courant n'est ni pratique ni désirable, ou lorsqu'une adaptation rapide pour atteindre des niveaux plus normaux de tension artérielle est indiquée, l'administration du diurétique devrait être continuée mais il faut interrompre l'administration concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs et commencer rapidement le traitement avec CAPOTEN, sous surveillance médicale étroite, à raison de 25 mg, trois fois par jour. Lorsque l'état clinique du patient l'exige, la dose quotidienne de CAPOTEN doit être augmentée toutes les 24 heures, sous surveillance médicale continue, jusqu'au moment où l'on obtient une baisse satisfaisante de la tension artérielle ou jusqu'à ce qu'on atteigne la dose maximale. Dans le cadre d'un tel régime, l'ajout d'un diurétique plus puissant, par exemple le furosémide, peut également être indiqué.

On peut également administrer des bêta-bloquants en même temps que CAPOTEN (voir les PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]), mais les effets des deux médicaments sont moindres que leurs effets additifs.

Insuffisance cardiaque

Avant de commencer le traitement, il faut prendre en considération tout traitement récent à l'aide de diurétiques et la possibilité d'une forte déplétion sel/volume. Chez les patients ayant une tension artérielle normale ou faible, qui ont subi un traitement énergique avec des diurétiques et qui peuvent présenter une hyponatrémie et/ou une hypovolémie, l'administration d'une dose minimale de 6,25 ou de 12,5 mg, trois fois par jour, peut réduire l'ampleur ou la durée de l'effet hypotensif (voir les MISES EN GARDE [Hypotension]). Chez ces patients, on peut augmenter la dose pour atteindre la posologie quotidienne habituelle dans les quelques jours qui suivent.

Chez la plupart des patients, la dose quotidienne initiale est habituellement de 25 mg, trois fois par jour. Après avoir atteint une dose de 50 mg, trois fois par jour, il faudrait retarder, si possible, de nouvelles majorations pendant au moins deux semaines, afin de pouvoir déterminer si une réponse satisfaisante se produit. La plupart des patients à l'étude ont présenté une amélioration clinique satisfaisante à des doses de 50 ou de 100 mg, trois fois par jour. Il ne faut pas dépasser la dose maximale quotidienne de CAPOTEN de 450 mg.

CAPOTEN doit être utilisé en association avec un diurétique. Il faut amorcer le traitement par CAPOTEN sous une étroite surveillance médicale.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche après infarctus du myocarde

La dose recommandée pour un traitement de longue durée chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde est la dose d'entretien cible de 50 mg, trois fois par jour.

On peut amorcer le traitement trois jours seulement après l'infarctus du myocarde. Après avoir administré une seule dose de 6,25 mg, on devrait amorcer le traitement par CAPOTEN à une dose de 12,5 mg, trois fois par jour. Ensuite, au cours des jours qui suivent, on devrait augmenter la dose jusqu'à 25 mg, trois fois par jour, puis, jusqu'à une dose cible de 50 mg, trois fois par jour, pendant les semaines suivantes, selon la tolérance du patient (voir la PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

On peut administrer CAPOTEN aux patients qui reçoivent d'autres médicaments comme traitement après infarctus du myocarde, tels que les thrombolytiques, l'aspirine et les bêta-bloquants.

Néphropathie diabétique

La dose quotidienne recommandée de CAPOTEN pour un traitement de longue durée de la néphropathie diabétique est de 25 mg, trois fois par jour.

S'il est nécessaire d'abaisser davantage la tension artérielle, on peut administrer avec CAPOTEN des d'autres antihypertenseurs tels que des diurétiques, des bêta-bloquants, des agents à action centrale ou des vasodilatateurs.

ADAPTATION POSOLOGIQUE EN PRÉSENCE D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE

Comme CAPOTEN est excrété principalement par les reins, les taux d'excrétion sont réduits chez les insuffisants rénaux. Chez ces patients, pour une dose quotidienne donnée, les concentrations de captopril atteindront plus tardivement un état d'équilibre et s'élèveront davantage, que chez les patients dont la fonction rénale est normale. Par conséquent, ces patients peuvent répondre à des doses plus faibles ou moins fréquentes.

Le captotril est éliminé par hémodialyse.

Insuffisance rénale associée à la néphropathie diabétique (hypertension concomitante ou non)

CAPOTEN, administré à des doses de 25 mg, trois fois par jour, a été bien toléré chez les patients souffrant de néphropathie diabétique et d'une insuffisance rénale légère à modérée (voir les PRÉCAUTIONS- Hyperkaliémie). Par conséquent, il est inutile d'adapter la dose en fonction de la clearance de la créatinine.

On n'a pas étudié CAPOTEN chez les patients atteints de néphropathie diabétique et d'insuffisance rénale grave (clearance de la créatinine ≤ 30 mL/min/1,73 m²). On peut s'attendre à ce que, à une dose quotidienne donnée, les concentrations à l'état d'équilibre soient plus élevées chez ces patients que chez ceux présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Par conséquent, ces patients peuvent répondre à des doses plus faibles ou moins fréquentes. On peut adapter les doses selon les observations cliniques.

Insuffisance rénale non associée à la néphropathie diabétique

Chez les patients dont l'insuffisance rénale grave n'est pas associée à la néphropathie diabétique, la dose initiale quotidienne de CAPOTEN doit être réduite et, pour les adaptations, les majorations de doses doivent être moins importantes et effectuées lentement (à des intervalles de une à deux semaines). Après l'obtention de l'effet thérapeutique désiré, il faut diminuer lentement la dose pour déterminer la dose minimale efficace. Lorsque le traitement concomitant par un diurétique est nécessaire, il est préférable d'administrer un diurétique de l'anse (par exemple, le furosémide), plutôt qu'un diurétique de type thiazidique, chez ces patients souffrant d'insuffisance rénale grave (voir les PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoides lors de contacts avec certains types de membranes dialysantes).

Le tableau suivant, basé sur des considérations théoriques, peut être utile en tant que guide pour réduire l'accumulation de médicament.

Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m²)	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)

FORMES POSOLOGIQUES ET PRÉSENTATION

CAPOTEN (captopril) est présenté sous forme de comprimés aux teneurs suivantes:

25 mg de captopril - blanc, carré, d'un côté sécable en quatre, et de l'autre, portant l'inscription CAPOTEN 25.

50 mg de captopril - blanc, ovale, biconvexe, sécable avec une rainure d'un côté et l'inscription CAPOTEN 50 de l'autre.

Les comprimés de CAPOTEN sont présentés en flacons de 100.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**I. Ingrédient actif**

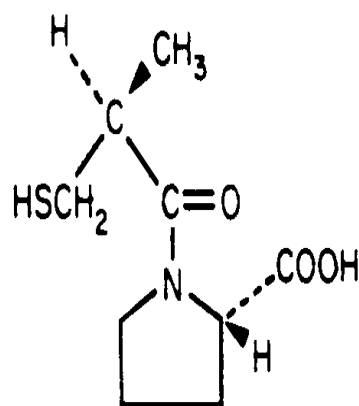
Nom propre: Captopril

Nom déposé: CAPOTEN

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

Formule empirique: $C_9H_{15}NO_3S$

Formule développée:



Poids moléculaire: 217,2

Description: Poudre cristalline de blanc à blanc cassé ayant une légère odeur d'acide sulfhydrile. Le captopril est soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol et peu soluble dans le chloroforme et l'acétate d'éthyle.

II. Composition Outre l'ingrédient actif, le captopril, le comprimé contient de la cellulose microcristalline, de l'amidon, de l'acide stéarique, du lactose.

III. Entreposage Conserver les comprimés de CAPOTEN à la température ambiante (15° - 30° C) et à l'abri de l'humidité. Garder les contenants hermétiquement fermés.

PHARMACOLOGIE

Le captopril, administré par voie orale, a diminué la tension artérielle moyenne chez des rats intacts, spontanément hypertendus, chez des rats hypertendus ayant des troubles rénaux, et chez des chiens hypertendus ayant des troubles rénaux. Le captopril n'a pas diminué la tension artérielle chez des rats hypertendus spontanément ou des rats hypertendus par suite de troubles rénaux, qui avaient subi une néphrectomie bilatérale.

Chez des chiens anesthésiés intacts, le captopril administré par voie intraveineuse, a provoqué une baisse de la tension artérielle, de la résistance vasculaire coronaire et périphérique et de la résistance vasculaire rénale, et une augmentation du débit sanguin rénal.

On a constaté que le débit sanguin rénal augmentait par suite de l'administration par voie orale d'une seule dose de 5 à 25 mg de captopril à des sujets normotendus chez lesquels on avait diminué ou augmenté les taux de sodium, ainsi que chez des patients hypertendus qui présentaient une déplétion sodique. L'augmentation la plus marquée s'est produite chez les hypertendus (moyenne de 45 p. cent; écart de 0 à 73 p. cent) alors que l'augmentation la plus faible s'est produite chez les sujets normotendus chez lesquels les taux de sodium avaient été augmentés (moyenne 9 p. cent; écart de 8 à 54 p. cent).

Lors d'une étude sur la fonction rénale de singes souffrant d'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire rénal, provoquée par un traitement prolongé au captopril, les divers indices de la fonction rénale n'ont pas été détériorés par rapport aux animaux témoins, malgré une tension artérielle générale plus basse et la présence de l'hyperplasie.

Des doses uniques de 100 mg de captopril-¹⁴C ont été administrées à 15 patients souffrant de troubles rénaux de divers degrés (la clearance de la créatinine allait de 0 à 56 mL/minute). Les études de radioactivité ont révélé que la demi-vie dans le sang a été inversement proportionnelle à la clearance de la créatinine endogène avec une relation linéaire entre la clearance de la créatinine et la constante du taux d'élimination générale de la radioactivité totale.

Les études de distribution tissulaire chez les rats ont révélé que les concentrations de captopril, administré par voie orale, ont été les plus élevées dans les reins, le foie, le sang et les poumons.

On a constaté une augmentation du débit sanguin au cerveau après l'administration de captopril chez des rats spontanément hypertendus.

Lors des études effectuées chez les humains, des doses uniques administrées par voie orale de 2,5 à 20 mg de captopril ont produit une inhibition de 90 à 100 p. cent de la réaction vasomotrice provoquée par l'administration intraveineuse de l'angiotensine I. On a enregistré un blocage dans les 15 minutes qui ont suivi cette administration. Le captopril n'a pas d'effet important sur la réponse vasomotrice à l'angiotensine II.

Lors des études cliniques, au cours d'un traitement prolongé, environ 80 à 85 p. cent des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont présenté une amélioration fonctionnelle soutenue et une amélioration graduelle de la tolérance à l'effort sur tapis roulant.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	Voie d'administration	LD ₅₀ (mg/kg)
#Souris	M	orale	5 650-7 900
	F	orale	6 000-7 300
Souris	M	i.v.	970-1 130
	F	i.v.	810-1 290
Souris	M	i.p.	270-415
	F	i.p.	340-490
Rat	M	orale	6 000
	F	orale	5 500
Rat	M	i.p.	410380
	F	i.p.	

Chez les souris, on a noté les signes de toxicité suivants: détresse respiratoire, ataxie, convulsions, perte de la force de préhension, perte pondérale passagère, oedème de la queue, collapsus et irritation au point de l'injection intraveineuse. Les signes de toxicité chez les rats ont été les suivants: diarrhée, perte pondérale passagère, cyanose, ataxie et convulsions. La plupart des animaux sont morts dans la journée.

Résumé: Résultats obtenus chez les animaux

Des études portant sur la toxicité chronique par suite du traitement par voie orale ont été menées chez des rats (2 ans), des chiens (47 semaines; 1 an), des souris (2 ans) et des singes (1 an). La forte toxicité induite par le médicament comportait des effets hématopoïétiques, une toxicité rénale, l'érosion ou l'ulcération gastriques et des variations des vaisseaux rétiens.

Des diminutions des taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ont été notées chez les souris, les rats et les singes, à des doses de 500 à 1 500 mg/kg/jour. L'anémie, la leucopénie, la thrombocytopénie et la dépression de la moelle osseuse se sont produites chez les chiens à des doses de 80 à 300 mg/kg/jour. Les réductions des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez les rats et les souris n'ont été notable qu'après un an et les valeurs sont redevenues normales à la fin de l'étude, bien que ces animaux aient continué de recevoir les doses. Une anémie marquée a été notée à toutes les doses (de 80 à 300 mg/kg/jour) chez les chiens, tandis qu'une leucopénie modérée à marquée n'a été signalée qu'à des doses de 150 à 300 mg/kg et la thrombocytopénie à 300 mg/kg. L'anémie peut disparaître lorsqu'on cesse le traitement. Lors d'une étude d'un an, la dépression de la moelle osseuse s'est produite à divers degrés seulement chez les chiens qui sont morts ou qui ont été sacrifiés lorsqu'ils étaient moribonds. Toutefois, au cours de l'étude de 47 semaines à l'aide d'une dose de 300 g/kg/jour, la dépression de la moelle osseuse a été réversible, malgré la poursuite du traitement.

Le captopril a entraîné 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.

La fréquence des érosions et des ulcérations gastriques a augmenté à des doses de 200 et 2 000 mg/kg chez les rats mâles, et à des doses de 300 et 650 mg/kg chez les chiens et les singes, respectivement. Les

lapins ont présenté des ulcérations gastriques et intestinales lorsqu'on leur a administré par voie orale des doses d'environ 300 mg/kg pendant seulement 5 à 7 jours.

Lors d'une étude de deux ans portant sur le rat, des variations irréversibles et évolutives du calibre des vaisseaux rétiniens (formation de saccules et de constrictions focales) se sont produits à toutes les doses (de 70 à 2 000 mg/kg/ jour), selon la dose administrée. L'effet a d'abord été observé à la 88^e semaine d'administration et sa fréquence a augmenté graduellement par la suite, même après l'arrêt du traitement.

Toxicité subaiguë

Espèce	Souche	Sexe	Nbre/ groupe	Nbre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Effets
Rat	Charles-River	M F	6 6	5 5	0, 50, 150, 450, ou 50-3000 (doses augmentées graduellement)	orale	1 mois	Doses élevées: Léger retard de la croissance (femelles seulement); légère diminution des paramètres érythrocytaires; légère leucocytose. Les trois doses les plus élevées: Augmentation légère à modérée de l'azote uréique; retard léger à modéré de la croissance, relié à la dose (mâles seulement). Toutes les doses: Consommation d'eau légèrement augmentée.
Chien	Beagle	M F	2 2	4 4	0, 25, 75, 225	orale	1 mois	Doses élevées et moyennes: Diminution des paramètres érythrocytaires; augmentation des taux de calcium dans l'urine. Toutes les doses: Augmentation des taux de magnésium dans l'urine (significative seulement chez les groupes ayant reçu des doses moyennes).
Chien	Beagle	M F	2, 3 2, 3	2 2	0, 200-600 (à savoir semaine 1 = 200, semaines 2-4 = 400 semaine 5 = 600)	orale	5 semaines	200 mg/kg: Diminution de la consommation de nourriture et du poids corporel (femelles seulement); légère augmentation de l'azote uréique. 400 mg/kg: Un animal mort et 3 sacrifiés par suite de détresse gastro-intestinale et de troubles rénaux. 600 mg/kg: (Chez les 2 chiens qui restaient); vomissements occasionnels et selles molles; augmentation légère à modéré de l'azote uréique, de la créatinine, des protéines totales, du potassium, du calcium et du 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	Doses élevées: Selles molles, diminution du poids corporel et des paramètres érythrocytaires; augmentation de l'azote uréique, du sodium, et rétention de la B.S.P. Doses élevées et moyennes: Hyperplasie légère à modérée de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose.

Toxicité chronique et carcinogénèse

Espèce	Souche	Sexe	Nbre/ groupe	Nbre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Effets
Souris	Charles- River	M F	65 65	4 4	0, 50, 150, 450- 1350	orale	2 ans	<p>Doses élevées: Léger retard de l'augmentation du poids corporel (mâles seulement); légère augmentation des taux de phosphatase alcaline sérique (femelles seulement).</p> <p>Toutes les doses: Légère diminution des paramètres érythrocytaires et légère augmentation de l'azote uréique; légère diminution du poids du coeur et hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire rénal. Aucun signe de carcinogenèse.</p>
Rat	Charles- River	M F	65 65	4 4	0, 50, 150, 450-1350	orale	2 ans	<p>Doses élevées: Légère élévation de la TGPS; légère élévation de l'azote uréique (femelles seulement).</p> <p>Toutes les doses: Retard léger à modéré du gain de poids corporel; très légère diminution des paramètres érythrocytaires (reliée à la dose) et des protéines sériques totales; légère augmentation de l'azote uréique reliée à la dose, (mâles seulement); poids moyen du coeur diminué; modifications reliées à la dose des vaisseaux rétinéens, épaissement des parois artérielles rénales afférentes provoqué par l'hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires et des muscles artériels lisses. Aucun signe de carcinogenèse.</p>

Toxicité chronique

Espèce	Souche	Sexe	Nbre/ groupe	Nbre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Effets
Chien	Beagle	M F	4 4	4 4	0, 50, 100, 200	orale	1 an	<p>Doses élevées: Un animal sacrifié souffrant de troubles rénaux - dilatation marquée des tubules et légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire; légère augmentation de l'azote uréique.</p> <p>Doses moyennes et élevées: Vomissements.</p> <p>Toutes les doses: Dépression de la moelle osseuse touchant les séries myéloïdes et/ou érythrocytaires - 5 chiens sacrifiés ou morts; anémie.</p>
Chien	Beagle	M F	4 4	1 1	200	orale	47 semaines	Les effets signalés par l'étude préalable ont été confirmés.
Singe	Rhésus	M/F	13, 7 7, 9	4	0, 50, 150, 450	orale	1 an	<p>Doses élevées: Selles molles, légère élévation des taux de potassium sérique.</p> <p>Doses élevées et moyennes: Légère diminution des paramètres érythrocytaires et du sodium sérique; augmentation légère à modérée de l'azote uréique; hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire.</p>

Reproduction et tératologie

Espèce/ Souche	Sexe	Nbre/ groupe	Nbre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Période de traitement	Effets
Rat/ Charles- River	M F	1236	55	0, 50, 300, 1800, 1800 0, 50, 300, 1800, 1800	orale	10 semaines avant l'accouplement 2 semaines avant l'accouplement. L'administration s'est poursuivie chez la moitié des femelles jusqu'au jour 13 de la gestation. Les autres femelles ont reçu les doses tout au long de la gestation et jusqu'au jour 21 de la lactation.	Aucun effet sur la fertilité et la reproduction; aucun effet embryotoxique, foetotoxique ou tératogène.
Rat/ Charles- River	F	19-22	4	0, 50, 450, 4000	orale	Du jour 7 au jour 16 de la gestation	La consommation moyenne de nourriture et le gain de poids corporel ont été réduits de façon significative dans le groupe auquel on a administré 4 000 mg/kg. Six mères mortes par suite d'ulcérations gastriques (5 dans les groupes à dose élevée). Aucun effet embryotoxique, foetotoxique ou tératologique.
Hamster/ (Golden Syrian)	F	24, 24 24, 26, 8, 6	6	0, 50, 450, 1000, 2000, 4000	orale	Du jour 7 au jour 13 de la gestation	Mort par suite d'ulcérations gastriques, de 12 et 14 mères auxquelles on a administré de 2 000 à 4 000 mg/kg. Une fréquence de 88 p. cent des embryons morts, chez les 2 mères qui restaient, et auxquelles on a administré 2 000 mg/kg. Aucun effet embryotoxique, foetotoxique ou tératologique à des doses de 1 000 mg/kg.
Lapin/ (Nouvell e- Zélande)	F	15-20	6	0, 0, 15, 50, 150, 450	orale	Du jour 7 au jour 19 de la gestation	Ulcérations gastriques (fréquence de 6 à 19 p. cent) chez toutes les lapines qui ont reçu la dose; fréquence de la mort du fœtus reliée à la dose dans tous les groupes traités; on pense que ce phénomène est entraîné par l'hypotension (reliée à la dose) chez les femelles plutôt que par des effets foetotoxiques directs; hydrocéphalie (2 p. cent) et microphthalmie (2,7 p. cent) chez les fœtus des trois groupes recevant des doses plus faibles.

Espèce/ Souche	Sexe	Nbre/ groupe	Nbre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Période de traitement	Effets
Rat/ Charles- River	F	16-23	3	0, 50, 400, 3000	orale	Du jour 15 de la gestation jusqu'au jour 21 de la lactation	Croissance postnatale et viabilité des rejets réduites chez les groupes recevant des doses élevées.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIONNÉE

1. Aberg, H., Frithz, G., Morlin, C.,
Comparison of captopril (SQ 14,225) with hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 19:368-371, 1981.
2. Ader, R., Chatterjee, K., Ports, T., Brundage, B., Hiramatsu, B.,
Parmley B. Immediate and sustained hemodynamic and clinical improvement in chronic heart failure by an oral angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 61:931-937, 1980.
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* 2:105-108, 1980.
4. Atkinson, A.B., Robertson, J.I.S.,
Benefits versus risks of captopril therapy. In: Recent Advances in Hypertension Therapy: Captopril H.R. Brunner & F. Gross eds, Amsterdam: Excerpta Medica 1981: 50-69.
5. 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. *Amer. Heart J.* 103(4):474-479, 1982.
6. Bravo, E.L., Tarazi, R.C., Fouad, F.M.,
Hemodynamic effects of long-term captopril therapy in hypertensive man. In: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors - Mechanisms of Action and Clinical Implications. Z.P. Horowitz, ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1981, pp. 263-272.
7. Captopril Collaborative Study Group. Does captopril cause renal damage in hypertensive patients? *Lancet* 1:988-990, 1982.
8. 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.* 49:1440-1446, 1982.
9. Chatterjee, K., Rouleau, J.L.,
Hemodynamic and metabolic effects of vasodilators, nitrates, hydralazine, prazosin and captopril in chronic ischemic heart failure. *Acta. Med. Scand. (suppl.)* 651:295-303, 1981.
10. Chatterjee, K., Rouleau, J.L., Parmley, W.W.,
Hemodynamic and myocardial metabolic effects of captopril in chronic heart failure. *Br. Heart J.* 47:233-238, 1982.
11. Cowley, A.J., Stainer, K.L., Rowley, J.M., Hampton, J.R.,
Captopril therapy for heart failure. A placebo controlled study. *Lancet* 2: 730-732, 1982.
12. Drayer, J.I.M., Weber, M.A.,
Monotherapy of essential hypertension with a converting-enzyme inhibitor. *Supp III Hypertension* 5(5): III-108 - III-113, 1983.
13. Ferguson, R.K., Rotmensch, H.H., Vlasses, P.H.,

- Clinical use of captopril. *J.A.M.A.* 247(6):2117-2119, 1982.
14. Ferguson, R.K., Vlasses, P.H., Koplin, J.R., Shirinian, A., Burke, J.F. Jr., Alexander, J.C., Captopril in severe treatment-resistant hypertension. *Am. Heart J.* 99:579-585, 1980.
 15. Gronda, E., Brusoni, B., Mangiovacchi, M., Oppizzi, M., Inglese, E., Caroli, A., Rovelli, F., Haemodynamic, Radionuclide Ventriculography and Ergometric Evaluation of Captopril Treatment in Congestive Heart Failure. *Postgrad. Med. J.* 62(Suppl. 1): 167-169, 1986.
 16. Jenkins, A.C., Captopril in Hypertension: Seven Years Later. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7:S96-S101, 1985.
 17. MacGregor, G.A., Markandu, N.D., Banks, R.A., Bayliss, J., Roulston, J.E., Jones, J.C., Captopril in essential hypertension: contrasting effects of adding hydrochlorothiazide or propranolol. *Br. Med. J.* 284:693-696, 1982.
 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.* 62(Suppl. 1), 153-158, 1986.
 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.* 3:1287-1295, 1981.
 20. Mason, D.T., New strategies in the management of severe chronic heart failure: captopril. *American Heart Journal* 104(5) (Part 2):1125-1228, Nov. 1982.
 21. Massie, B.M., Conway, M., Survival of patients with Congestive Heart Failure: Past, Present and Future Prospects. *Circulation* 75(suppl. IV): IV II-IV19, 1987.
 22. Massie, B., Kramer, B.L., Topic, N., Henderson, S.G., Hemodynamic and radionuclide effects of acute captopril therapy for heart failure: changes in left and right ventricular volumes and function at rest and during exercise. *Circulation* 65:1374-1381, 1982.
 23. Millar, J.A., McGrath, B.P., Matthews, P.G., 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.* 61:75-83, 1981.
 24. Moyé, L.A. et al., Rationale, design and baseline characteristics of the survival and ventricular enlargement trial. *Am. J. Cardiol.* 68:70D-79D, 1991.
 25. Pfeffer, M.A. et al., Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior wall myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 319: 80-86, 1988.

26. Pfeffer, M.A. et al.,
Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N. Engl. J. Med.* 327: 669-677, 1992.
27. Rouleau, J.L., Chatterjee, K., Bengtsson, W., Parmley, W.W., Hirainatsu, B.,
Alterations in left ventricular function and coronary hemodynamics with captopril, hydralazine and prazosin in chronic ischemic heart failure: a comparative study. *Circulation* 65:671-680, 1982.
28. Sharpe, N. et al.,
Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet*: 255-259, February 6, 1988.
29. 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* 2:1154-1157, 1980.
30. Veterans Administration 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.* 63:443S-445S, 1982.