

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{PR}APO-CAPTO

Comprimés de captopril, USP,

à 6,25, à 12,5, à 25, à 50 et à 100 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston, Ontario
M9L 1T9
Numéro de contrôle : 167102**

**DATE DE PRÉPARATION :
5 juillet 1990
DATE DE RÉVISION :
18 juillet 2013**

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-CAPTO
Comprimés de captopril, USP,
à 6,25, à 12,5, à 25, à 50 et à 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Le captopril empêche la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un peptidyl-dipeptide carboxyhydrolase.

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

L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de la concentration plasmatique de l'angiotensine II et une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (ARP), cette dernière résultant d'une perte de rétroaction négative sur la libération de la rénine, attribuable à une baisse de la concentration d'angiotensine II. Cette baisse de la concentration d'angiotensine II entraîne une diminution de la sécrétion d'aldostérone, pouvant provoquer à son tour une légère augmentation du taux sérique de potassium de même qu'une déperdition hydrosodée.

Les effets antihypertenseurs persistent plus longtemps que l'inhibition démontrable de l'ECA circulante. On ignore si l'inhibition de l'ECA présente dans l'endothélium vasculaire est de plus longue durée que celle de l'ECA du sang circulant.

Chez les patients hypertendus, l'administration du captopril entraîne une réduction de la résistance artérielle périphérique associée à l'absence de changement ou à une augmentation du débit cardiaque. À la suite de l'administration du captopril, on note une augmentation du débit sanguin rénal et, habituellement, le maintien du taux de filtration glomérulaire. En cas de baisse rapide d'une tension artérielle de longue date ou très élevée, on peut observer une baisse transitoire du taux de filtration glomérulaire.

La baisse maximale de la tension artérielle survient habituellement dans les 60 à 90 minutes suivant l'administration par voie orale d'une seule dose de captopril. La durée de l'effet semble liée à la dose. Puisque la baisse de la tension artérielle peut être graduelle, il est possible que l'on doive administrer le traitement pendant plusieurs semaines pour obtenir l'effet thérapeutique maximal. Les effets antihypertenseurs du captopril et des diurétiques thiazidiques semblent additifs. Par contre, les effets du captopril et des bêta-bloquants, administrés en concomitance, sont loin d'exercer un effet additif.

La baisse de la tension artérielle est similaire en position debout et couchée. Les effets orthostatiques et la tachycardie sont rares, mais peuvent se produire en cas d'hypovolémie. L'arrêt brusque du traitement par le captopril n'est pas associé à une 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, le captopril a diminué de façon marquée la résistance vasculaire générale (post-charge), la pression pulmonaire capillaire bloquée (précharge) et la résistance vasculaire pulmonaire et a augmenté le débit cardiaque (index systolique) et la durée de la tolérance à l'effort. On a observé une amélioration clinique chez certains patients lorsque les effets hémodynamiques immédiats étaient minimaux.

Lors d'une étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo, on a administré le captopril à des patients souffrant de néphropathie diabétique (la plupart hypertendus), de diabète insulino-dépendant de type 1, de rétinopathie et de protéinurie ≥ 500 mg/jour. Au cours de cette étude, le captopril a ralenti l'évolution de l'insuffisance rénale et a diminué les séquelles cliniques associées au point d'aboutissement composé de l'insuffisance rénale au stade ultime (dialyse ou greffe) ou du décès (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 posologique en fonction de la clairance 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 chez des rats et des chats indiquent que le captopril ne traverse pas de façon notable la barrière hémato-encéphalique.

Pharmacocinétique

Après l'administration par voie orale de doses thérapeutiques de captopril, l'absorption est rapide, les pics sanguins étant atteints après une heure environ. La présence d'aliments dans le tractus

gastro-intestinal réduit l'absorption d'environ 30 à 40 %. Après avoir marqué le produit au ^{14}C , on a noté que l'absorption minimale moyenne était de 70 à 75 % environ. Au cours d'une période de 24 heures, plus de 95 % de la dose absorbée est éliminée dans l'urine, dont 40 à 50 % sous forme inchangée. Il semble toutefois que ce pourcentage peut être inférieur chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. La plupart de la fraction restante est un dimère de disulfure de captopril et de disulfure de captopril-cystéine.

Environ 25 à 30 % 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.

Après sept jours de traitement par le captopril, chez les patients dont la fonction rénale est normale, on ne note aucun changement en ce qui a trait à l'absorption et au sort d'une dose radiomarquée. Toutefois, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, on observe une rétention du captopril (voir POSOLOGIE).

Biodisponibilité comparative

On a mené des études sur la biodisponibilité comparative chez des volontaires en bonne santé. On a mesuré et comparé la vitesse et le degré d'absorption du captopril après l'administration d'une dose unique de 100 mg (un comprimé de 100 mg) d'Apo-Capto ou de Capoten. On a analysé et enregistré la concentration plasmatique du captopril libre et la concentration sérique du captopril total. Voici un résumé des résultats :

Captopril libre

	<u>Apo-Capto</u>	<u>Capoten</u>	Pourcentage de <u>Capoten</u>
ASC_i^* (ng•h/mL)	1 539 (37)	1 438 (21)	+ 7
ASC_T^* (ng•h/mL)	1 282 (32)	1 292 (25)	- 1
C_{max}^* (ng/mL)	953 (35)	1 056 (31)	- 10
$\text{T}_{\text{max}}^{**}$ (h)	0,9 (0,33)	0,8 (0,29)	-
$t_{1/2}^{**}$ (h)	0,9 (0,59)	0,7 (0,30)	-

Captopril total

	<u>Apo-Capto</u>	<u>Capoten</u>	Pourcentage de <u>Capoten</u>
ASC_i^* (ng•h/mL)	11 148 (39)	10 754 (33)	+ 2
ASC_T^* (ng•h/mL)	8 791 (43)	8 557 (36)	+ 3
C_{max}^* (ng/mL)	2 898 (38)	2 799 (31)	+ 3
$\text{T}_{\text{max}}^{**}$ (h)	1,1 (0,43)	1,0 (0,32)	-
$t_{1/2}^{**}$ (h)	2,9 (1,5)	3,1 (2,0)	-

* Moyennes géométriques (coefficient de variation)

** Moyennes arithmétiques (écart type)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

APO-CAPTO (captopril) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle ou rénovasculaire. On l'administre habituellement en association avec d'autres médicaments, surtout des diurétiques thiazidiques. Les effets antihypertenseurs du captopril et des diurétiques thiazidiques sont à peu près additifs.

Lors de l'administration d'APO-CAPTO, il faut tenir compte des risques de neutropénie et d'agranulocytose (voir MISES EN GARDE).

- a) Chez les patients présentant une fonction rénale normale.

L'administration d'APO-CAPTO est normalement indiquée en cas d'inefficacité des diurétiques ou des bêta-bloquants ou d'effets indésirables inacceptables.

On peut administrer APO-CAPTO comme traitement initial en présence d'hypertension grave, de contre-indications aux diurétiques et/ou aux bêta-bloquants ou, encore, de troubles cliniques où l'administration de ces médicaments induit fréquemment des effets indésirables graves.

- b) Chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Chez ces patients, particulièrement chez ceux souffrant d'une maladie du collagène vasculaire, on doit réserver l'administration du captopril aux hypertendus ayant manifesté des effets indésirables inacceptables à d'autres médicaments ou n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à des associations médicamenteuses (voir PRÉCAUTIONS).

Insuffisance cardiaque

APO-CAPTO 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 APO-CAPTO doit être amorcé sous étroite surveillance médicale.

Infarctus du myocarde

APO-CAPTO est indiqué pour améliorer la survie, retarder l'apparition de l'insuffisance cardiaque symptomatique et diminuer le nombre d'hospitalisations dictées par l'insuffisance cardiaque après un infarctus chez les patients dont l'état est stable sur le plan clinique, qui présentent un dysfonctionnement ventriculaire gauche attesté par une fraction d'éjection ≤ 40 %.

Néphropathie diabétique

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

CONTRE-INDICATIONS

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

L'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), y compris APO-CAPTO, en concomitance avec des médicaments à base d'aliskirène chez les patients atteints de diabète de type 1 ou 2 ou d'insuffisance rénale modérée à grave (TFG $<$ 60 mL/min/1,73 m²), est contre-indiquée (*voir* MISES EN GARDE, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA), PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou des médicaments à base d'aliskirène).

MISES EN GARDE

Mise en garde importante

L'administration d'un inhibiteur de l'ECA pendant la grossesse peut entraîner, chez le fœtus, des lésions et même la mort. En cas de grossesse, on devrait interrompre le plus tôt possible l'administration d'APO-CAPTO.

Angio-œdème

On a signalé des cas d'angio-œdème chez les patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, y compris le 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 du captopril, traiter le patient selon les normes établies et le garder 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 l'administration d'antihistaminiques puisse 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 (incluant, entre autres, l'administration par voie sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine de 1:1 000) (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Au cours du traitement par des inhibiteurs de l'ECA, on a signalé une fréquence 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 les inhibiteurs de l'ECA peuvent être exposés à un risque accru d'angio-œdème s'ils sont traités par un inhibiteur de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

Réactions nitritoïdes – Or : Les réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent les rougeurs au visage, les nausées, les vomissements et l'hypotension symptomatique) ont rarement été signalées chez les patients traités par l'or injectable (aurothiomalate de sodium) en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA, y compris APO-CAPTO (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Protéinurie

On a observé, chez moins de 1 % des patients sous captopril, une protéinurie totale supérieure à 1 g par jour, surtout chez ceux ayant des antécédents de néphropathie et/ou chez ceux recevant des doses relativement élevées (plus de 150 mg par jour). Chez les patients sans antécédents attestés de néphropathie, la fréquence de la protéinurie a été de 0,5 %. Chez les patients sans antécédents attestés de néphropathie qui recevaient 150 mg ou moins de captopril par jour, la fréquence a été de 0,2 %. Les paramètres de la fonction rénale, tels que les taux d'azote uréique et de créatinine sérique, ont été rarement altérés chez les patients souffrant de protéinurie. Dans la plupart des cas, la protéinurie a diminué ou a disparu dans les 6 mois, que le traitement par le captopril ait été interrompu ou non, toutefois, elle s'est maintenue chez certains patients. On a noté un syndrome néphrotique 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 le captopril n'a pu être établie étant donné qu'on n'a effectué aucune biopsie avant le traitement et qu'on a aussi signalé la glomérulopathie membraneuse chez des hypertendus qui ne prenaient pas de captopril.

Comme la plupart des cas de protéinurie sont survenus au huitième mois de traitement par le captopril, les patients ayant déjà souffert de néphropathie ou ceux recevant le captopril à des doses supérieures à 150 mg par jour, doivent se soumettre à un dosage 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, le dosage quantitatif sur 24 heures permet d'obtenir des renseignements plus précis. Chez les patients dont la protéinurie dépasse 1 g par jour ou s'élève, il faut évaluer les bienfaits du traitement par le captopril par rapport aux risques.

Neutropénie/agranulocytose

Lors de l'administration de captopril, on a signalé des cas de neutropénie ($< 1\ 000/\text{mm}^3$) accompagnée d'hypoplasie myéloïde. Environ la moitié des patients souffrant de neutropénie ont présenté des infections de la cavité buccale ou des infections généralisées, ou encore d'autres symptômes caractéristiques de l'agranulocytose.

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

Lors d'études cliniques menées chez des patients hypertendus présentant une fonction rénale normale (créatinine sérique inférieure à 1,6 mg/dL et absence de maladie du collagène), la neutropénie a été signalée chez 1 patient sur 8 600 sujets traités.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (taux de créatinine sérique d'au moins 1,6 mg/dL) et en l'absence de maladie du collagène vasculaire, le risque de neutropénie était de 1 sur 500 lors des études cliniques, soit 15 fois plus souvent qu'en présence d'hypertension non compliquée. Les doses quotidiennes de captopril étaient relativement élevées chez ces patients, particulièrement si l'on tient compte de l'état de leur fonction rénale. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'administration concomitante d'allopurinol et de captopril a été associée à la neutropénie.

Lors d'études cliniques, la neutropénie est survenue chez 3,7 % des patients souffrant d'une maladie du collagène vasculaire (p. ex., lupus érythémateux disséminé, sclérodermie) et d'un dysfonctionnement rénal.

Bien qu'aucun des plus de 750 patients ayant participé à des études cliniques antérieures sur l'insuffisance cardiaque n'ait présenté une neutropénie, elle a été signalée lors des expériences cliniques ultérieures. Les taux de créatinine sérique, chez environ la moitié des cas signalés, étaient supérieurs à 1,6 mg/dL et, dans plus de 75 % de ces cas, les patients recevaient en concomitance la procainamide. En cas d'insuffisance cardiaque, il semble que les mêmes facteurs de risque de neutropénie soient présents.

La neutropénie a été diagnostiquée dans les trois mois qui ont suivi le début d'un traitement par le captopril. Chez les patients souffrant de neutropénie, les examens de la moelle osseuse ont montré systématiquement une hypoplasie myéloïde fréquemment accompagnée d'une hypoplasie érythroïde et d'une diminution du nombre de mégacaryocytes (p. ex., hypoplasie de la moelle osseuse et pancytopénie). Parfois, on a également observé l'anémie et la thrombocytopénie.

En général, le nombre de neutrophiles est revenu à la normale dans les deux semaines environ après l'arrêt du traitement par le captopril. Seuls les patients dont l'état clinique était complexe ont souffert d'infections graves. Environ 13 % des cas de neutropénie ont mené à une issue fatale, mais dans presque tous les cas il s'agissait de sujets souffrant d'une maladie grave, par exemple, de maladie du collagène vasculaire, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque, ou de sujets sous immunosuppresseurs ou présentant 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 la fonction rénale.

Si le captopril est administré à des patients présentant un dysfonctionnement rénal, il faut effectuer une leucocytose et une formule leucocytaire avant de commencer le traitement, puis

toutes les deux semaines environ, pendant trois mois environ, et par la suite, à intervalles réguliers.

Chez les patients souffrant de maladie du collagène vasculaire ou chez ceux qui doivent prendre d'autres médicaments réputés pour altérer le nombre de leucocytes ou la réponse immunitaire, particulièrement en présence de dysfonctionnement rénal, le captopril doit être administré seulement après une évaluation des bienfaits par rapport aux risques et, le cas échéant, il faut le faire avec prudence.

Il faut conseiller à tous les patients sous captopril de signaler tout signe d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre). Si on soupçonne la présence d'une infection, il faut immédiatement effectuer une leucocytose.

Comme l'interruption du traitement par le captopril et par d'autres médicaments provoque généralement un retour rapide à une leucocytose normale, si la neutropénie est confirmée (nombre de neutrophiles inférieur à $1\ 000/\text{mm}^3$), le médecin doit arrêter 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 dans de rares cas, particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Hypotension

Chez certains patients hypertendus, on a signalé des cas d'hypotension excessive. Cet état pourrait être attribuable à l'administration du captopril à des patients présentant une déplétion volumique ou sodique grave, tels que ceux recevant un traitement vigoureux par des diurétiques comme ceux souffrant d'insuffisance cardiaque grave (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

En présence d'insuffisance cardiaque, lorsque la tension artérielle était normale ou basse, on a noté, chez la moitié des patients environ, une diminution de la tension artérielle moyenne de plus de 20 %. Cette hypotension transitoire peut se manifester à l'une ou l'autre des doses initiales, elle peut être asymptomatique ou se manifester par une sensation de tête légère bénigne de courte durée, toutefois, dans de rares cas, elle a été associée à l'arythmie ou à des troubles de la conduction. L'hypotension a dicté l'arrêt du traitement chez 3,6 % des patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

EN RAISON DU RISQUE DE CHUTE DE TENSION ARTÉRIELLE CHEZ CES PATIENTS, ON DOIT AMORCER LE TRAITEMENT SOUS ÉTROITE SURVEILLANCE MÉDICALE. Une faible dose de départ pourrait minimiser l'effet hypotenseur (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 captopril ou de diurétique. Il faut tenir compte de ce phénomène chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale, chez

lesquels une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

L'hypotension comme telle ne constitue pas une raison d'arrêter le traitement par le captopril. Si les symptômes qui y sont associés sont gênants ou persistants, on peut habituellement les soulager en réduisant la dose de captopril ou celle du diurétique.

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) :

Des données montrent que l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (comme APO-CAPTO), ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA), en concomitance avec de l'aliskirène, augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou 2 ou d'insuffisance rénale modérée à grave (TGF < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation d'APO-CAPTO en association avec des médicaments à base d'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

En outre, l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, y compris APO-CAPTO, en concomitance avec d'autres agents inhibiteurs du SRA comme des ARA ou des médicaments à base d'aliskirène, n'est habituellement pas recommandée chez d'autres patients, puisque ces traitements ont été associés à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Grossesse

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer la morbidité et la mortalité foetale et néonatale lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. En cas de grossesse, le traitement par APO-CAPTO (captopril) doit être interrompu le plus rapidement possible.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associée à des troubles touchant le fœtus et le nouveau-né, dont l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé des cas d'oligoamnios, vraisemblablement attribuable à un dysfonctionnement rénal chez le fœtus. Dans ces circonstances, l'oligoamnios a été associé à des contractures des membres du fœtus, à une déformation craniofaciale et à une hypoplasie pulmonaire.

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

On doit suivre de près les nourrissons ayant été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA, afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut s'attacher à la normalisation de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Une exsanguinotransfusion ou une dialyse peut s'avérer nécessaire pour renverser l'hypotension et pour suppléer au dysfonctionnement rénal. Cependant, la mince expérience accumulée dans ce domaine n'a pas été associée à des avantages cliniques importants.

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

Données chez les animaux : Le captopril s'est révélé embryocide chez les lapins 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 observé une faible incidence de malformations craniofaciales. Ces effets chez les lapins étaient probablement dus, chez cette espèce, à une baisse particulièrement marquée de la tension artérielle entraînée par le médicament. Le captopril s'est également avéré embryocide chez le mouton, 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 tout au long des périodes de gestation et de lactation, ont entraîné une réduction du taux de survie des nouveau-nés.

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

Allaitement

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

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

À cause de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, on a observé des modifications de la fonction rénale chez les personnes prédisposées. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple, ceux présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose unilatérale dans le cas d'un rein solitaire ou ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque grave, on a noté que le traitement par des médicaments qui inhibent ce système peut entraîner l'oligurie, l'azotémie évolutive et, rarement, l'insuffisance rénale aiguë et/ou la mort. Chez les patients prédisposés, l'administration concomitante d'un diurétique pourrait accroître le risque.

Le traitement par APO-CAPTO (captopril) dicte une évaluation appropriée de la fonction rénale.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris APO-CAPTO, ou d'ARA en concomitance avec des médicaments à base d'aliskirène, est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²). (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou des médicaments à base d'aliskirène).

Hyperkaliémie

On a observé une élévation de la concentration sérique de potassium chez certains patients sous inhibiteurs de l'ECA, dont le captopril. Les patients qui risquent de manifester une hyperkaliémie sous traitement par un inhibiteur de l'ECA sont, notamment, les patients atteints d'insuffisance rénale ou de diabète de type 2 et ceux prenant en concomitance des diurétiques d'épargne potassique, un supplément de potassium, un succédané de sel renfermant du potassium ou d'autres médicaments associés à une élévation de la concentration sérique de potassium (p. ex.,

l'héparine). La fréquence 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 définie par une élévation persistante de la concentration sérique de potassium à 6,0 mg/dL ou plus, en l'absence d'un facteur déclenchant pouvant être corrigé, par exemple, autres médicaments, déplétion volumique, suppléments exogènes de potassium, etc.

Dysfonctionnement hépatique

Au cours du traitement par le captopril, on a noté, chez des patients n'ayant aucun antécédent d'anomalies hépatiques, une élévation des concentrations d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique, ainsi que des cas d'ictère cholestatique et de lésions hépatocellulaires accompagnées ou non de cholestase secondaire. Dans la plupart des cas, les modifications étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Si le patient qui reçoit APO-CAPTO présente des symptômes inexplicables (voir Renseignements à communiquer aux patients), particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, on recommande de lui faire passer l'ensemble des tests d'évaluation des enzymes hépatiques et tout autre examen qui s'impose. Au besoin, on devrait envisager l'arrêt du traitement par APO-CAPTO.

Aucune étude appropriée n'a été menée chez des patients souffrant de cirrhose et/ou d'insuffisance hépatique. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-CAPTO à des patients qui présentent des anomalies hépatiques. Ces patients devraient se soumettre à un test initial d'exploration de la fonction hépatique avant de prendre le médicament. Chez ces patients, il faut surveiller étroitement la réponse au médicament et ses effets sur le métabolisme.

Toux

On a signalé des cas de toux lors de l'utilisation d'APO-CAPTO. 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 APO-CAPTO doit 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 pourraient être exposés à un risque particulier de réduction de l'irrigation coronarienne lors du traitement par des vasodilatateurs, étant donné que la diminution de la post-charge est moins marquée chez eux.

Chirurgie/anesthésie

En cas d'intervention chirurgicale d'importance ou au cours d'une anesthésie induite par des agents qui entraînent l'hypotension, le captopril bloquera la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Ce phénomène peut entraîner l'hypotension, que l'on peut corriger par l'expansion du 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 recevant en concomitance un inhibiteur de l'ECA. On doit immédiatement arrêter la dialyse si des symptômes tels que nausées, crampes abdominales, brûlures, angio-œdème, essoufflements et hypotension grave se manifestent. Ces symptômes ne sont pas soulagés par l'administration d'antihistaminiques. Chez ces patients, on doit envisager l'utilisation d'un autre type de membrane dialysante ou administrer un antihypertenseur d'une autre classe.

Réactions anaphylactoïdes pendant une désensibilisation

On a rarement signalé des réactions anaphylactoïdes ayant 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, ces réactions ont pu être évitées lorsqu'on a interrompu 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 accidentelle.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants n'ont pas été établies bien qu'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 plus ou moins marquées. La posologie, calculée selon le poids, était comparable à celle administrée aux adultes. Le captopril ne doit être utilisé chez les enfants que si d'autres mesures antihypertensives se sont révélées inefficaces.

Renseignements à communiquer aux patients

Il faut informer les patientes que l'utilisation d'APO-CAPTO pendant la grossesse peut entraîner des lésions et même la mort chez le fœtus. Si une patiente tombe enceinte alors qu'elle est sous APO-CAPTO, elle doit cesser le traitement et contacter son médecin dès que possible.

Il faut prévenir les patientes que le captopril peut passer dans le lait maternel et qu'elles ne doivent pas allaiter pendant qu'elles prennent APO-CAPTO.

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

On doit prévenir tous les patients que la transpiration excessive et la déshydratation peuvent entraîner une chute importante de la tension artérielle en raison de la réduction du volume liquidien. Les autres causes de déplétion volumique, telles que les vomissements et la diarrhée, peuvent aussi entraîner une chute de tension. Dans ces cas, il faut inciter les patients à consulter leur médecin.

Il faut conseiller aux patients de consulter le médecin en cas de symptômes pouvant être reliés à un dysfonctionnement hépatique. Il s'agit, entre autres, de symptômes s'apparentant à un virus qui se manifestent au cours des premières semaines ou des premiers 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, la perte d'appétit, un ictère, des démangeaisons ou tout autre symptôme inexplicable apparaît pendant le traitement.

Il faut prévenir les patients de ne pas arrêter temporairement ou définitivement la médication antihypertensive sans recommandation du médecin.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diurétiques : Les patients sous diurétiques, particulièrement ceux qui en prennent depuis peu, de même que les patients sous régime alimentaire hyposodé stricte ou sous dialyse, pourraient connaître à l'occasion une chute soudaine de la tension artérielle, généralement dans l'heure suivant l'administration de la dose initiale de captopril (voir MISES EN GARDE).

Lorsque cela est possible, on peut réduire le risque d'effets hypotenseurs en arrêtant l'administration du diurétique ou en augmentant l'apport sodique environ une semaine avant le début du traitement par le captopril. Sinon, il faut assurer une surveillance médicale pendant au moins une heure après l'administration de la dose initiale. En cas d'hypotension, le patient doit s'installer en position couchée et recevoir, au besoin, une perfusion intraveineuse de soluté physiologique. Cette hypotension transitoire ne constitue pas une contre-indication à l'administration d'autres doses après l'élévation de la tension artérielle induite par l'expansion du volume.

Or : Les réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent les rougeurs au visage, les nausées, les vomissements et l'hypotension symptomatique) ont rarement été signalées chez les patients traités par l'or injectable (aurothiomalate de sodium) en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA, y compris APO-CAPTO.

Agents ayant un effet vasodilatateur : On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de l'administration concomitante d'autres vasodilatateurs chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque recevant le captopril. Par conséquent, avant d'amorcer le traitement par le captopril, il faut, dans la mesure du possible, arrêter l'administration de la nitroglycérine ou d'autres nitrates (comme ceux utilisés dans le traitement de l'angine) ou d'autres médicaments exerçant un effet vasodilatateur. Si l'on reprend le traitement par ces médicaments alors que le patient est toujours sous captopril, il faut l'administrer avec prudence et, peut-être, à des doses moins élevées.

Agents associés à la libération de rénine : Les effets du captopril seront amplifiés par les antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine. Par exemple, les diurétiques (comme ceux de type thiazidique) peuvent activer le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Agents qui agissent sur l'activité sympathique : Le rôle du système nerveux sympathique peut être particulièrement important dans le maintien de la tension artérielle chez les patients recevant le captopril seul ou en association avec des diurétiques. Par conséquent, les agents qui

influencent l'activité sympathique (par ex., les ganglioplégiques ou les adrénolytiques) doivent être utilisés avec prudence. Les bêta-bloquants accentuent l'effet antihypertenseur du captopril, mais l'effet global est loin d'être additif.

En cas d'insuffisance cardiaque, il faut faire preuve de prudence étant donné que la stimulation du système sympathique est essentielle au maintien de circulation et que l'inhibition par bêta-blocage comporte toujours le risque de diminuer davantage la contractilité du myocarde.

Agents qui augmentent la concentration sérique de potassium : Comme le captopril diminue la production d'aldostérone, une élévation de la concentration sérique 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. La prudence est de mise dans ce cas puisque leur administration peut entraîner une augmentation marquée de la concentration sérique de potassium. Les succédanés du sel qui renferment du potassium doivent également être utilisés avec prudence.

Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines endogènes : On a signalé que l'indométhacine peut réduire les effets antihypertenseurs du captopril, particulièrement en présence d'hypertension associée à un faible taux rénine. D'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple, l'acide acétylsalicylique) peuvent aussi exercer cet effet.

Les effets antihypertenseurs du captopril et des bêta-bloquants sont loin d'être additifs.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'administration concomitante de l'allopurinol et du captopril a été associée à la neutropénie.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'administration concomitante de la procaïnamide et du captopril a également été associée à la neutropénie.

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou des médicaments à base d'aliskirène : La double inhibition du système rénine-angiotensine par des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments à base d'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, et n'est habituellement pas recommandée chez d'autres patients, puisque ces traitements ont été associés à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA).

Interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire : Le captopril peut entraîner des résultats faussement positifs au dosage des acétones urinaires et aux tests à la bandelette réactive déterminant les cétones urinaires.

EFFETS INDÉSIRABLES

Hypertension et insuffisance cardiaque

Les fréquences signalées proviennent des données d'études cliniques portant sur environ 7 000 patients sous captopril.

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

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

Sang : On a observé des cas de neutropénie et d'agranulocytose (voir MISES EN GARDE). On a également signalé des cas d'anémie, de thrombocytopénie et de pancytopénie.

Peau : On a noté un rash chez 8,5 % des patients présentant une fonction rénale normale et chez 13 % de ceux ayant des antécédents de dysfonctionnement rénal. Ce rash était relié à la dose et est survenu chez 7 % des patients qui prenaient des doses quotidiennes de 150 mg au plus. Ce rash est habituellement de type maculopapulaire et rarement de type urticaire. Il se produit habituellement au cours des quatre premières semaines de traitement. Le rash est généralement peu grave et disparaît en quelques jours après l'adaptation posologique, l'administration de courte durée d'un antihistaminique et/ou l'arrêt du traitement par le captopril. Une rémission peut survenir même si le traitement par le captopril est maintenu. Le prurit, sans rash, s'est produit chez environ 2 patients sur 100. De 7 à 10 % des patients atteints d'un rash présentaient également une éosinophilie et/ou des titres positifs d'anticorps antinucléaires. On a aussi noté la présence d'une lésion réversible de type pemphigoïde et de photosensibilité.

Réaction allergique : L'angio-œdème du visage, des muqueuses de la bouche ou des membres a été observé chez environ 1 patient sur 1 000. Il est réversible à l'arrêt du traitement par le captopril. On a signalé la maladie du sérum et le bronchospasme de même que un cas d'œdème laryngien.

Appareil cardiovasculaire : 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 par le captopril.

La tachycardie, les douleurs thoraciques 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 sont survenus 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 : Chez 2 % des patients recevant au plus 150 mg de captopril par jour, on a noté une diminution ou la perte du goût. Aux doses supérieures à 150 mg par jour, 7 % des patients ont connu cet effet. L'altération du goût est réversible et disparaît généralement en 2 à 3 mois, même si l'on maintient le traitement. La perte du goût peut entraîner une perte de poids.

Les effets suivants ont été signalés chez environ 0,5 à 2 % des patients :

Appareil gastro-intestinal : 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, démangeaisons et/ou alacrymie.

Les autres effets secondaires signalés depuis la commercialisation du médicament sont énumérés ci-dessous par appareil ou système. Dans de nombreux cas, on n'a pu déterminer correctement la fréquence ou le lien de cause à effet.

Organisme entier : asthénie, gynécomastie

Appareil cardiovasculaire : arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral, syncope

Peau : pemphigus bulleux, syndrome de Stevens-Johnson

Appareil gastro-intestinal : pancréatite, glossite

Sang : anémie, y compris les types aplasique et hémolytique

Appareil hépatobiliaire : hépatite, dont de rares cas de nécrose, cholestase (voir PRÉCAUTIONS)

Métabolisme : hyponatrémie symptomatique

Appareil locomoteur : myalgie, myasthénie

Système nerveux/troubles psychiatriques : ataxie, confusion, dépression, nervosité, somnolence

Appareil respiratoire : bronchospasme, pneumopathie éosinophilique, rhinite

Cinq sens : vision trouble

Comme dans le cas des autres inhibiteurs de l'ECA, on a signalé l'apparition d'un syndrome qui s'est manifesté, entre autres, par les symptômes suivants : fièvre, myalgie, arthralgie, rash ou autres manifestations dermatologiques, éosinophilie et vitesse de sédimentation globulaire élevée. Ces symptômes sont habituellement disparus après l'arrêt du traitement.

Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : On a noté des élévations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique (voir PRÉCAUTIONS). De rares cas d'ictère cholestatique et de lésion hépatocellulaire, accompagnée ou non de cholestase secondaire, ont été signalés en association avec l'administration du captopril.

Une élévation des taux d'azote uréique et de créatinine sérique peut se produire, surtout chez les patients présentant une déplétion volumique ou souffrant 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 temporairement en entraînant aussi une élévation passagère des taux de créatinine sérique et d'azote uréique.

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

Néphropathie diabétique

Chez 400 patients traités par le captopril, 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 % vs 20 %), toux (23 % vs 17 %) et pharyngite (20 % vs 14 %). Chez 395 patients recevant le placebo, on a noté les réactions indiquées aux fréquences suivantes : étourdissements (22 %); toux (15 %); et pharyngite (11 %), les deux sexes confondus.

La fréquence d'hypotension ou d'hypotension orthostatique a été de 5,3 % et a dicté l'abandon du traitement chez 1,8 % des patients.

La fréquence 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 définie par une élévation persistante de la concentration sérique de potassium à 6,0 mg/dL ou plus, en l'absence d'un facteur déclenchant pouvant être corrigé, par exemple, autres médicaments, déplétion volumique, suppléments exogènes de potassium, etc.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage, la correction de l'hypotension doit être la première préoccupation. L'expansion du volume par la perfusion intraveineuse d'un soluté physiologique est le traitement de choix pour rétablir la tension artérielle.

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

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, il faut communiquer avec le centre antipoison de la région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

APO-CAPTO (captopril) doit être pris une heure avant les repas. LES DOSES DOIVENT ÊTRE PERSONNALISÉES.

ADULTES

Hypertension

Avant de commencer le traitement, il faut évaluer tout traitement antihypertenseur récent, l'importance de l'élévation de la tension artérielle, la restriction de sel et les autres circonstances cliniques. Si cela est possible, il faut cesser le traitement antihypertenseur en cours, une semaine avant d'amorcer l'administration du captopril et, surtout en cas d'hypertension grave, on devrait continuer l'administration du diurétique.

La dose initiale d'APO-CAPTO est de 25 mg, deux ou trois fois par jour. Si la baisse de la tension artérielle n'est pas satisfaisante 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 d'APO-CAPTO ne dépasse pas 150 mg par jour. C'est pourquoi, si la tension artérielle n'est pas suffisamment maîtrisée après une ou deux semaines à cette dose (et si le patient n'est pas déjà sous diurétique), on doit ajouter à la pharmacothérapie une faible dose de diurétique thiazidique (par exemple, l'hydrochlorothiazide à 25 mg par jour). La dose de diurétique peut être augmentée à intervalles de une à deux semaines jusqu'à l'atteinte de la dose antihypertensive habituelle la plus élevée.

Chez les patients qui reçoivent déjà un diurétique, le traitement par APO-CAPTO doit être amorcé sous étroite surveillance médicale (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses] concernant l'hypotension), à la posologie et selon les adaptations posologiques de captopril expliquées ci-dessus.

En cas d'hypertension grave, si on doit obtenir une baisse plus importante de la tension artérielle, la dose d'APO-CAPTO 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 maintenant le traitement concomitant avec un 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 également.

Chez les patients souffrant d'hypertension accélérée ou maligne, lorsque l'interruption passagère du traitement antihypertenseur courant n'est ni pratique ni souhaitable ou lorsqu'une adaptation rapide pour atteindre une tension artérielle plus normale est indiquée, il faut maintenir l'administration du diurétique. Toutefois, il faut cesser l'administration concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs et commencer rapidement le traitement par APO-CAPTO, sous surveillance médicale étroite, à une dose de 25 mg, trois fois par jour. Lorsque l'état clinique du patient l'exige, la dose quotidienne d'APO-CAPTO 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 ce schéma, l'ajout d'un diurétique plus puissant, par exemple, le furosémide, peut également être indiqué.

On peut également administrer un bêta-bloquant en association avec le captopril, (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses), mais les effets des deux médicaments sont loin d'être additifs.

Insuffisance cardiaque

Avant de commencer le traitement, il faut prendre en considération tout traitement récent incluant un diurétique et la possibilité d'une forte déplétion sel/volume. Chez les patients ayant une tension artérielle normale ou basse, qui ont reçu un traitement vigoureux par des diurétiques et qui peuvent présenter une hyponatrémie et/ou une hypovolémie, l'administration d'une dose initiale de 6,25 ou de 12,5 mg, trois fois par jour, peut réduire l'ampleur ou la durée de l'effet hypotenseur (voir MISES EN GARDE - Hypotension). Chez ces patients, on peut augmenter la dose pour atteindre la posologie quotidienne habituelle au cours des 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, une nouvelle augmentation 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 aux doses de 50 ou de 100 mg, trois fois par jour. Il ne faut pas dépasser la dose maximale quotidienne de 450 mg d'APO-CAPTO.

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

Dysfonctionnement ventriculaire gauche suivant un 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 la survenue d'un infarctus du myocarde. Administrer d'abord une seule dose de 6,25 mg, puis amorcer le traitement par le captopril à raison de 12,5 mg, trois fois par jour. Ensuite, au cours des jours qui suivent, augmenter la dose à 25 mg, trois fois par jour, puis, au cours des semaines suivantes à la dose cible de 50 mg, trois fois par jour, selon la tolérance du patient (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

On peut administrer APO-CAPTO aux patients ayant subi un infarctus du myocarde recevant d'autres médicaments tels que des thrombolytiques, de l'acide acétylsalicylique et des bêta-bloquants.

Néphropathie diabétique

La dose quotidienne recommandée de captopril dans le 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 en association avec APO-CAPTO d'autres antihypertenseurs, tels que des diurétiques, des bêta-bloquants, des agents à action centrale ou des vasodilatateurs.

ADAPTATION POSOLOGIQUE EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Comme le captopril est excrété principalement par les reins, le taux d'excrétion est réduit en présence d'insuffisance rénale. Chez ces patients, pour atteindre l'état d'équilibre à une dose quotidienne donnée, la concentration de captopril sera plus élevée et le temps écoulé, plus long que chez les patients présentant une fonction rénale est normale. Par conséquent, ces patients peuvent répondre à des doses plus faibles ou moins fréquentes.

Le captopril est extrait par hémodialyse.

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

Le captopril, administré à une dose de 25 mg, trois fois par jour, a été bien toléré chez les patients souffrant de néphropathie diabétique et d'insuffisance rénale légère à modérée (voir PRÉCAUTIONS - Hyperkaliémie). Par conséquent, l'adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine est inutile.

On n'a pas étudié APO-CAPTO chez les patients atteints de néphropathie diabétique et d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min/1,73 m²). On peut s'attendre à ce que la concentration à l'état d'équilibre, à une dose quotidienne donnée, soit plus élevée 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 la posologie selon les observations cliniques.

Insuffisance rénale non induite par la néphropathie diabétique

Chez les patients dont l'insuffisance rénale grave n'est pas induite par la néphropathie diabétique, on doit réduire la dose initiale quotidienne d'APO-CAPTO et, lors de l'adaptation posologique, on doit augmenter peu à peu la dose (à des intervalles de une à deux semaines). Après l'obtention de l'effet thérapeutique souhaité, il faut diminuer lentement la dose pour déterminer la dose minimale efficace. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave, 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, (voir PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes lors de contacts avec certains types de membranes dialysantes).

Le tableau suivant, fondé sur des considérations théoriques, peut être un guide utile pour minimiser l'accumulation de médicament.

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

PRÉSENTATION

APO-CAPTO (captopril) est offert sous forme de comprimés :

Les comprimés à 6,25 mg de captopril sont ronds, blancs, plats, biseautés et portent l'inscription gravée « A » sur un côté, et sont lisses de l'autre. Ils sont conditionnés en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés à 12,5 mg de captopril, en forme de capsule, sont blancs, plats et biseautés et portent l'inscription « APO » sur un côté et le chiffre « 12,5 » sur l'autre et une rainure sur les deux côtés permettant de les fragmenter. Ils sont conditionnés en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés à 25 mg de captopril sont carrés, blancs, biconvexes, portant d'un côté des rainures permettant de les fragmenter en quatre, et sur l'autre l'inscription « APO » au-dessus du chiffre « 25 ». Ils sont conditionnés en flacons de 100 et de 1 000 comprimés.

Les comprimés à 50 mg de captopril sont ovales, blancs, biconvexes et portent d'un côté l'inscription « APO-50 » et une rainure permettant de les fragmenter. Ils sont conditionnés en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés à 100 mg de captopril sont ovales, blancs et biconvexes et portent d'un côté l'inscription « APO-100 » et une rainure permettant de les fragmenter. Ils sont conditionnés en flacons de 100 comprimés.

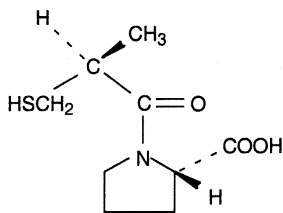
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. Substance pharmaceutique

Dénomination commune : CAPTOPRIL

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_9H_{15}NO_3S$

Poids moléculaire : 217,2

Description : Poudre cristalline de couleur blanc à blanc cassé, dégageant une légère odeur due au groupement sulfhydryle de l'acide; soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol, et peu soluble dans le chloroforme et l'acétate d'éthyle. Son point de fusion se situe entre 104 et 110 °C.

II. Composition

Chaque comprimé renferme du captopril, l'ingrédient actif, et les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et silice sublimée.

III. Stabilité et recommandations d'entreposage

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

PHARMACOLOGIE

Le captopril, administré par voie orale, abaisse la tension artérielle moyenne chez les rats intacts spontanément hypertendus ainsi que chez les rats et les chiens souffrant d'hypertension d'origine rénale. Le captopril n'a pas abaissé la tension artérielle chez les rats spontanément hypertendus ni chez ceux atteints d'hypertension d'origine rénale qui avaient subi une néphrectomie bilatérale.

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

On a noté une augmentation du débit sanguin rénal suivant l'administration, par voie orale, de doses uniques de 5 à 25 mg de captopril, chez des sujets normotendus présentant une déplétion ou une surcharge sodique et chez des patients hypertendus présentant une déplétion sodique. La plus forte augmentation est survenue chez les patients hypertendus (moyenne de 45 %, intervalle de 0 à 73 %) alors que la plus faible augmentation a été observée chez les sujets normotendus présentant une surcharge sodique (moyenne de 9 %, intervalle de 8 à 54 %).

Lors d'une étude portant sur la fonction rénale menée chez des singes souffrant d'une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire induite par un traitement prolongé par le captopril, les divers indices de la fonction rénale n'ont pas été altérés par rapport à ceux des animaux témoins, malgré une tension artérielle générale plus basse et la présence d'hyperplasie.

On a administré des doses uniques de 100 mg de captopril marqué au ^{14}C à 15 patients atteints d'insuffisance rénale plus ou moins grave (clairance de la créatinine se situant entre 0 et 56 mL/minute). On a observé que la demi-vie des éléments radioactifs dans le sang était inversement liée à la clairance de la créatinine endogène, le rapport entre la clairance de la créatinine et la vitesse d'élimination globale de tous les éléments radioactifs étant linéaire.

Lors des études portant sur la distribution tissulaire menées chez les rats, les concentrations les plus élevées de captopril, administré par voie orale, ont été relevées dans les reins, le foie, le sang et les poumons.

Chez des rats spontanément hypertendus, on a observé une augmentation du débit sanguin cérébral après l'administration du captopril.

Lors des études cliniques menées chez des humains, des doses uniques de 2,5 à 20 mg de captopril, administrées par voie orale, ont entraîné une inhibition de 90 à 100 % de la réponse vasopressive induite par l'administration d'angiotensine I par voie intraveineuse. L'inhibition s'est manifestée dans les 15 minutes. Le captopril n'a eu aucun effet important sur la réponse vasopressive à l'angiotensine II.

Lors d'études cliniques, on a noté chez environ 80 à 85 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, sous traitement de longue durée, une amélioration soutenue de leur

capacité fonctionnelle et une amélioration graduelle de leur endurance lors des épreuves d'effort sur tapis roulant.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

<u>Espèces</u>	<u>Sexe</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
Souris	M	orale	5 650 - 7 900
	F	orale	600 - 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.	410
	F	i.p.	380

Les signes de toxicité chez la souris ont été les suivants : dépression respiratoire, ataxie, convulsions, perte de la préhension, perte de poids transitoire, œdème de la queue, collapsus et irritation au point d'injection. Chez les rats, les signes de toxicité ont été les suivants : diarrhée, perte de poids transitoire, cyanose, ataxie et convulsions. La plupart des décès sont survenus le premier jour.

Résumé : Résultats pertinents chez les animaux

Des études sur la toxicité prolongée de doses administrées 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). On a observé une toxicité significative liée au médicament, dont des effets sur l'hématopoïèse, une toxicité rénale, une érosion/ulcération gastrique et une variation au niveau des vaisseaux sanguins de la rétine.

On a noté une baisse des valeurs de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite chez les souris, les rats et les singes, aux doses de 500 à 1 500 mg/kg/jour. Chez les chiens ayant reçu des doses allant de 80 à 300 mg/kg/jour, on a observé des cas d'anémie, de leucopénie, de thrombocytopenie et de dépression médullaire. Chez les rats et les souris, la baisse des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite a été significative seulement après un an, or, malgré le maintien du traitement, ces valeurs sont redevenues normales à la fin de l'étude. On a observé une anémie marquée chez les chiens à toutes les doses (de 80 à 300 mg/kg/jour), alors qu'on n'a noté une leucopénie modérée ou marquée qu'aux doses allant de 150 à 300 mg/kg et une thrombocytopenie à la dose de 300 mg/kg. L'anémie était réversible à l'arrêt de l'administration

du médicament. La dépression médullaire est survenue à divers degrés, et a été associée seulement aux chiens qui sont morts ou qui ont été sacrifiés à l'état moribond lors de l'étude d'une durée de un an. Toutefois, lors de l'étude d'une durée de 47 semaines, à la dose de 300 mg/kg/jour, on a noté que la dépression médullaire était réversible au maintien du traitement.

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

On a noté une augmentation de la fréquence de l'érosion/ulcération gastrique chez les rats mâles qui recevaient des doses de 200 et de 2 000 mg/kg ainsi que chez les chiens et les singes qui recevaient des doses de 300 et de 650 mg/kg. On a observé la présence d'ulcères gastriques et intestinaux chez les lapins recevant par voie orale des doses d'environ 300 mg/kg, pendant seulement cinq à sept jours.

Lors de l'étude de deux ans menée chez les rats, on a observé des variations progressives et irréversibles du calibre des vaisseaux rétinien (formation de petits sacs et constriction), reliées à la dose quelle qu'elle soit (de 70 à 2 000 mg/kg/jour). On a d'abord observé cet effet à la 88^e semaine de traitement, dont la fréquence s'est accrue par la suite même après l'arrêt du traitement.

Toxicité subaiguë

Espèce	Souche	Sexe	Nombre d'animaux par groupe	Nombre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'adm.	Durée de l'étude	Effets toxiques
Rat	Charles-River	M F	6 6	5 5	0, 50, 150, 450 ou 50-3 000 (augmentation graduelle des doses)	orale	1 mois	<u>Dose élevée</u> : léger retard de croissance (femelles seulement); légère diminution des paramètres érythrocytaires; légère leucocytose. <u>Les trois doses les plus élevées</u> : hausse légère à modérée du taux d'azote uréique; retard de croissance léger à modéré, relié à la dose (mâles 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 moyennes et élevées</u> : diminution des paramètres érythrocytaires; élévation du taux de calcium dans l'urine. <u>Toutes les doses</u> : élévation du taux de magnésium dans l'urine (résultats significatifs aux doses moyennes seulement).
Chien	Beagle	M F	2, 3 2, 3	2 2	0, 200-600 (soit, 1 ^{re} sem. = 200 2 ^e - 4 ^e sem. = 400 5 ^e sem. = 600)	orale	5 semaines	<u>200 mg/kg</u> : diminution de la consommation d'aliments et perte de poids (femelles seulement); légère élévation du taux d'azote uréique. <u>400 mg/kg</u> : 1 décès et 3 sacrifices à cause de douleurs gastro-intestinales et de dysfonctionnement rénal. <u>600 mg/kg</u> : (2 chiens restants); vomissements occasionnels et selles molles; élévation légère à modérée des taux d'azote uréique, de créatinine, de protéines totales, 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, diminution du gain pondéral et des paramètres

								<p>érythrocytaires : élévation des taux d'azote uréique et de sodium et rétention de la bromosulfaléine.</p> <p><u>Doses moyennes et élevées</u> : hyperplasie légère à modérée, de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Toxicité chronique et cancérogénicité

Espèce	Souche	Sexe	Nombre d'animaux par groupe	Nombre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'adm.	Durée de l'étude	Effets toxiques
Souris	Charles-River	M F	65 65	4 4	0, 50, 150, 450-1 350	orale	2 ans	<p><u>Dose élevée</u> : léger retard dans le gain pondéral (mâles seulement); légère élévation du taux sérique de phosphatase alcaline (femelles seulement).</p> <p><u>Toutes les doses</u> : légère diminution des paramètres érythrocytaires, poids du cœur légèrement moindre et hyperplasie de l'appareil juxtagloméculaire des reins.</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 élévation du taux sérique d'ALAT; légère élévation du taux d'azote uréique (femelles seulement).</p> <p><u>Toutes les doses</u> : retard léger à modéré du gain pondéral; très légère diminution des paramètres érythrocytaires (liée à la dose) et du taux sérique de protéines totales; légère élévation du taux d'azote uréique, associée à la dose (mâles seulement); diminution du poids moyen du cœur; altération des vaisseaux rétinien associés à la dose; épaissement des parois des artères afférentes rénales dû à une hyperplasie des cellules musculaires lisses artérielles et juxtagloméculaires.</p> <p>On n'a observé aucun signe de cancérogénicité.</p>

Toxicité chronique

Espèce	Souche	Sexe	Nombre d'animaux par groupe	Nombre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'adm.	Durée de l'étude	Effets toxiques
Chien	Beagle	M F	4 4	4 4	0, 50, 100, 200	orale	1 an	<p><u>Dose élevée</u> : un animal sacrifié en raison d'un dysfonctionnement rénal - dilation tubulaire marquée et légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire; légère élévation du taux d'azote uréique.</p> <p><u>Doses moyennes et élevées</u> : vomissements.</p> <p>Toutes les doses : dépression médullaire touchant les lignées myéloïdes et/ou érythrocytaires - 5 chiens morts ou sacrifiés; anémie.</p>
Chien	Beagle	M F	4 4	1 1	200	orale	47 semaines	Confirmation des effets signalés lors d'études antérieures.
Singe	Rhésus	M F	13, 7 7, 9	4	0, 50, 150, 450	orale	1 an	<p><u>Dose élevée</u> : selles molles, légère élévation du taux sérique de potassium.</p> <p><u>Doses élevées et moyennes</u> : légères diminutions des paramètres érythrocytaires et du taux sérique de sodium; élévation légère à modérée du taux d'azote uréique; hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire.</p>

Reproduction et tératologie

Espèce/ souche	Sexe	Nombre d'animaux par groupe	Nombre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Période de traitement	Voie d'adm.	Signes de toxicité
Rat (Charles- River)	M	12	5	0, 50, 300, 1 800, 1 800	10 semaines avant l'accouplement	orale	Aucun effet sur la fertilité ni sur la reproduction; aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène.
	F	36	5	0, 50, 300, 1 800, 1 800	2 semaines avant l'accouplement. Administration de la dose chez la moitié des femelles jusqu'au 13 ^e jour de gestation. Chez les autres femelles, administration de la dose pendant toute la gestation, jusqu'au 21 ^e jour de la lactation.		
Rat (Charles- River)	F	19 - 22	4	0, 50, 450, 4 000	Du 7 ^e au 16 ^e jour de la gestation	orale	Réduction significative de la consommation d'aliments et du gain pondéral moyens dans le groupe recevant la dose de 4 000 mg/kg. Six rates sont mortes à la suite d'un ulcère gastrique (dont cinq dans le groupe recevant la dose élevée). Aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène n'a été observé.
Hamster (syrien doré)	F	24, 24, 24, 26, 8, 6	6	0, 50, 450, 1 000, 2 000, 4 000	Du 7 ^e au 13 ^e jour de la gestation	orale	Décès par ulcère gastrique de 12 des 14 femelles recevant la dose de 2 000 ou de 4 000 mg/kg. Fréquence de 88 % des morts embryonnaires chez les deux femelles toujours vivantes du groupe recevant la dose de 2 000 mg/kg. Aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène n'a été observé à la dose de 1 000 mg/kg.
Lapin	F	15 - 20	6	0, 0, 15, 50, 150, 450	Du 7 ^e au 19 ^e jour de la	orale	Ulcère gastrique (fréquence de 6 à

(Nouvelle-Zélande)					gestation		19 %) chez les lapines, à toutes les doses; morts fœtales liées à la dose dans tous les groupes traités - probablement attribuables à l'hypotension (liée à la dose) chez les lapines plutôt qu'à un effet fœtotoxique direct; hydrocéphalie (2 %) et microphthalmie (2,7 %) observées chez des fœtus, dans trois groupes recevant les doses les plus faibles.
Rat (Charles-River)	F	16 - 23	3	0, 50, 400, 3 000	Du 15 ^e jour de la gestation jusqu'au 21 ^e jour de la lactation	orale	Réduction de la croissance postnatale et de la viabilité des rejetons dans l'un des groupes de traitement.