CAPTOPRIL

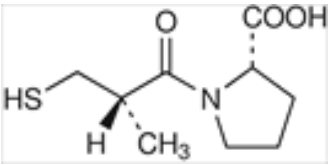
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Captopril tabletas 25mg
Captopril tabletas 50mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Captopril 25 mg tabletas
Cada tableta contiene:
Captopril 25 mg, lactosa 31,87 mg, almidón de maíz 1,34 mg, almidón pregelatinizado 8,0 mg.
Excipientes c.s.

Captopril 50 mg tabletas
Cada tableta contiene:
Captopril 50 mg, lactosa monohidrato 63,749 mg, almidón de maíz 2,69 mg, almidón pregelatinizado 16,0 mg.
Excipientes c.s.



1-[(2*S*)-3-Mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Captopril 25 mg y 50 mg se presenta en forma de tabletas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Captopril está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardiaca que no responde a la terapia convencional.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis deber ser individualizada dependiendo del perfil del paciente (ver sección 4.4) y de la respuesta de la presión arterial. La dosis máxima diaria recomendada es de 150 mg.

Captopril se puede tomar antes, durante y después de las comidas.

<u>Hipertensión</u>

La dosis inicial recomendada es de 25-50 mg al día administrada en dos dosis. La dosis se puede aumentar gradualmente, con intervalos de al menos 2 semanas, hasta 100-150 mg/día dividida en dos dosis, según se considere necesario para alcanzar la presión arterial deseada. Captopril puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente con

diuréticos tiazídicos. Un régimen posológico de una vez al día puede ser adecuado cuando se añade una medicación antihipertensiva concomitante, como los diuréticos tiazídicos.

En pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activo (hipovolemia, hipertensión renovascular, descompensación cardiaca) es preferible comenzar con una dosis única de 6,25 mg o 12,5 mg. La instauración de este tratamiento se debe realizar preferiblemente bajo estrecha supervisión médica.

Posteriormente, estas dosis se administrarán dos veces al día. La dosis se puede incrementar gradualmente hasta 50 mg al día en una dosis única o dividida en dos dosis y, si fuera necesario, hasta 100 mg al día en una dosis única o dividida en dos dosis.

Insuficiencia cardíaca

El tratamiento con captopril para la insuficiencia cardíaca se debe iniciar bajo estrecha supervisión médica. La dosis inicial habitual es de 6,25 mg - 12,5 mg dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID), para minimizar el efecto hipotensivo. El ajuste de dosis hasta la dosis de mantenimiento (75-150 mg al día) se debe realizar según la respuesta del paciente, el estado clínico y su tolerabilidad, hasta un máximo de 150 mg al día administrados en dos dosis. Se debe realizar un estrecho seguimiento del paciente durante las dos primeras semanas de tratamiento o cuando se aumente la dosis de captopril o diurético. Las dosis se deben incrementar gradualmente con intervalos de, al menos, 2 semanas para poder evaluar la respuesta del paciente.

Insuficiencia renal

Debido a que captopril se excreta principalmente por vía renal, en pacientes con deterioro de la función renal se debe reducir la dosis o administrarla a intervalos más prolongados. Si se precisara tratamiento diurético concomitante, los diuréticos del asa (p.e. furosemida) son preferibles a las tiazidas en pacientes con deterioro renal grave.

En pacientes con deterioro de la función renal, se pueden recomendar las siguientes dosis diarias para evitar la acumulación de captopril.

Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73 m^2)	**Dosis inicial diaria (mg)**	**Dosis máxima diaria (mg)**
> 40	25 – 50	150
21 – 40	25	100
10 – 20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Pacientes de edad avanzada

Como ocurre con otros agentes antihipertensivos, en pacientes de edad avanzada que pueden tener reducida la función renal y presentar otras disfunciones orgánicas, se debe iniciar el tratamiento con dosis inferiores (6,25 mg administrados dos veces al día) (ver tabla anterior y

apartado 4.4.). La dosis se debe ajustar en función de la respuesta de la presión arterial y mantener lo más bajo que sea posible para conseguir un control adecuado.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de captopril no se ha establecido completamente. El uso de captopril en niños y adolescentes se debe iniciar bajo estrecha supervisión médica. La dosis inicial de captopril es de 0,30 mg/kg de peso. En pacientes que requieran precauciones especiales (niños con disfunción renal, prematuros, recién nacidos y niños de corta edad, debido a que no tienen la misma función renal que los niños mayores y que los adultos), la dosis inicial debe ser de solamente 0,15 mg de captopril/kg de peso. En niños, generalmente captopril se administra 3 veces al día, pero la dosis y el intervalo de administración deben adaptarse de forma individual dependiendo de la respuesta del paciente.

Los niños, especialmente neonatos, pueden ser más susceptibles de manifestar efectos hemodinámicos adversos al captopril. Se han notificado disminuciones excesivas, prolongadas y no predecibles de la presión sanguínea, y complicaciones asociadas, incluyendo oliguria y convulsiones. Captopril solo debe utilizarse en niños si otras medidas para controlar la presión sanguínea no se han mostrado efectivas.

4.3. Contraindicaciones

Captopril está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a captopril o cualquiera de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la ECA (p. ej. un paciente que ha presentado angioedema con el tratamiento con cualquier otro inhibidor de la ECA.)
- Durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.6).
- El uso simultáneo de inhibidores de la ECA con productos que contienen Aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada-grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones Anafilactoides y Posiblemente Relacionadas

Puesto que la ECA es esencial para la degradación de la bradicinina endógena los pacientes que reciben inhibidores de la ECA, incluyendo captopril, están expuestos a una variedad de reacciones adversas desde las muy leves como tos, hasta otras más serias como las que se describen a continuación:

Hipersensibilidad/angioedema:

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus)

Lo pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5).

Angioedema de Cabeza y Cuello

Se ha reportado angioedema en las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo al captopril. Esto puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Si el angioedema involucra a la lengua, la glotis o la laringe, puede ocurrir obstrucción de las vías aéreas y ésta es fatal. Debe instituirse rápidamente tratamiento de urgencia, incluyendo, aunque no necesariamente limitado, a la administración subcutánea de una solución de epinefrina al 1:1000 (0,3 a 0,5 mL). El paciente debe ser hospitalizado y observado durante, al menos, 12 a 24 horas y no debe ser dado de alta hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo. El edema de la cara, membranas mucosas de la boca y labios y el edema de las extremidades, generalmente desaparece con la suspensión del captopril; algunos casos requirieron tratamiento médico (puede ser apropiado utilizar antihistamínicos para aliviar los síntomas).

Pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA han reportado tener mayor incidencia de angioedema comparado con otros pacientes.

Los pacientes con un historial de angioedema no relacionado con el tratamiento con inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la ECA.

Angioedema Intestinal

Se ha reportado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. El angioedema intestinal debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Reacción anafiláctica durante la desensibilización

Se debe tener precaución al utilizar cualquier inhibidor de la ECA en pacientes sometidos a procedimientos de desensibilización.

Reacción Anafiláctica Durante la Diálisis de Alto Flujo/Exposición a membrana Aféresis de Lipoproteinas

Reacciones anafilactoides se han reportado en pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de alto flujo, al igual que en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad con adsorción de sulfato de dextrano. En estos pacientes se debe contemplar la utilización de una membrana de diálisis distinta o diferente tratamiento farmacológico.

Neutropenia/agranulocitosis

Se han notificado casos neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido captopril.

El riesgo de neutropenia depende del estado clínico del paciente.

La neutropenia es muy rara (<0.02%) en pacientes con hipertensión que tiene una función renal normal (Crs < 1.6 mg/dL y sin enfermedad vascular colágena).

De acuerdo a datos disponibles, en pacientes con algún grado de insuficiencia renal (creatinina sérica de por lo menos 1.6 mg/dL) pero sin enfermedad vascular colágena, el riesgo de neutropenia es de 0.2%, una frecuencia 15 veces mayor que para la hipertensión no complicada. Las dosis diarias de captopril fueron relativamente altas en estos pacientes, particularmente por su función renal disminuida. En pacientes con insuficiencia renal, el uso de alopurinol concomitantemente con captopril se ha asociado con neutropenia. En pacientes con enfermedad vascular colágena (por ej. LES, escleroderma) y falla renal, la neutropenia ocurrió en el 3.7% de los pacientes.

Por tanto, captopril debe ser utilizado con extrema precaución, y solo después de una evaluación del beneficio-riesgo, en pacientes con enfermedades del colágeno/vasculares, en pacientes en tratamiento con inmunosupresores, con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, especialmente si hay un deterioro previo de la función renal. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que, en pocos casos no respondieron a un tratamiento antibiótico intensivo. Si se utiliza captopril en estos pacientes, se recomienda controlar la fórmula y el recuento leucocitario antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento con captopril, y luego periódicamente. Durante el tratamiento se debe avisar a los pacientes para que notifiquen cualquier signo de infección (pe. dolor de garganta, fiebre), ya que en este caso se debería realizar un recuento diferencial de leucocitos.

Mientras que ninguno de más de 750 pacientes en estudios clínicos formales de insuficiencia cardiaca desarrolló neutropenia, si ha ocurrido en la experiencia postventa. Cerca de la mitad de los casos reportados han presentado un valor de creatinina sérica mayor o igual a 1.6 mg/dL y más del 75% fueron en pacientes que también estaban recibiendo procainamida. En insuficiencia cardiaca los mismos factores de riesgo se asocian a la neutropenia (por ej. falla renal, etc.).

La neutropenia se ha detectado generalmente en los tres primeros meses después de que se inicia captopril. De acuerdo a la información disponible, el examen de la médula ósea en pacientes con neutropenia mostró en forma consistente hipoplasia mieloide, frecuentemente acompañada de hipoplasia eritroide y disminución en el número de megacariocitos (por ejemplo, médula ósea hipoplásica y pancitopenia); algunas veces se observó anemia y trombocitopenia. En general, los neutrófilos volvieron a la normalidad dos semanas después de que se suspendió el captopril y las infecciones graves se limitaron a casos complejos. Aproximadamente el 13% de los casos de neutropenia terminaron en forma fatal, pero casi todas las muertes fueron en pacientes con enfermedades graves, como enfermedad vascular colágena, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca o tratamiento con inmunosupresores o una combinación de estos factores.

La evaluación del paciente hipertenso o con insuficiencia cardiaca siempre debe incluir la valoración de la función renal.

Si el captopril es utilizado en pacientes con alteración de la función renal, se debe evaluar la cuenta de leucocitos y la cuenta diferencial antes de empezar el tratamiento y a intervalos de aproximadamente dos semanas durante tres meses y posteriormente en forma periódica.

En pacientes con enfermedad vascular colágena o que están expuestos a otros medicamentos que se sabe afectan a las células blancas o a la respuesta inmune, particularmente cuando está afectada la función renal, el captopril se debe usar solamente después de una evaluación de riesgo y beneficio utilizándolo con precaución.

A los pacientes con complicaciones tratados con captopril se les debe pedir que informen cualquier signo de infección (por ejemplo, faringitis, fiebre). Si se sospecha una infección, se debe hacer cuanto antes una cuenta de glóbulos blancos.

Ya que la suspensión del captopril y otros medicamentos generalmente es seguida de una rápida recuperación de la cuenta leucocitaria a la normalidad, cuando se encuentra neutropenia (cuenta de neutrófilos menor de 1000/mm^3), el médico debe suspender el captopril y vigilar estrechamente la evolución del paciente.

Proteinuria

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en 207 pacientes diabéticos con nefropatía y proteinuria (≥500 mg por día) que recibían 75 mg/día de captopril durante tres años, se observó una reducción consistente de la proteinuria. Se desconoce si el efecto a largo plazo se observa en pacientes con otros tipos de enfermedad renal.

Puede aparecer proteinuria, sobre todo en pacientes que presenten deterioro de la función renal previa o con dosis relativamente elevadas de los inhibidores de la ECA. Los pacientes con enfermedad renal previa o aquellos que reciban captopril a dosis mayores de 150 mg/día, deben tener determinaciones de las proteínas urinarias (con tiras reactivas en la primera orina de la mañana) antes del tratamiento y posteriormente en forma periódica. Se debe evaluar periódicamente en el paciente el sedimento urinario.

Hipotensión

Raras veces se ha observado hipotensión excesiva en pacientes hipertensos no complicados, pero es una posible consecuencia de utilizar captopril en individuos depletados de sal / volumen (como los tratados enérgicamente con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea, vómitos), en pacientes con insuficiencia cardiaca o en diálisis renal.

Antes de la administración de la administración de un inhibidor de la ECA se debe corregir la depleción de volumen y/o sodio y se debe considerar la administración de una dosis inicial inferior. En hipertensión, se puede disminuir la posibilidad de hipotensión suspendiendo los diuréticos o incrementando la ingesta de sal una semana antes de iniciar el tratamiento con Captopril o iniciando el tratamiento con dosis pequeñas (6.25 o 12.5 mg). De forma alternativa se puede monitorizar al paciente en el consultorio durante una hora después de la primera dosis. La

hipotensión transitoria no contraindica continuar con las dosis posteriores una vez que la Presión Arterial se restablece.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un riesgo mayor de hipotensión por lo que, cuando se inicia el tratamiento con un inhibidor de la ECA, se recomienda una dosis inicial inferior. Es más probable que ocurra hipotensión transitoria después de alguna de las primeras dosis y generalmente es bien tolerada y no produce síntomas o sólo mareo leve, aunque en raras ocasiones se ha asociado con arritmia o trastornos de conducción. Se debe tener precaución cuando se incremente la dosis de captopril o de diurético en pacientes con insuficiencia cardíaca. Debido a la potencial caída de la presión arterial en estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo estrecha vigilancia médica. Una dosis inicial de 6.25 o 12.5 mg dos veces al día o tres veces al día puede minimizar el efecto hipotensor. Los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante las dos primeras semanas de tratamiento y siempre que se aumente la dosis de captopril y/o del diurético.

La hipotensión por sí misma no es una razón para suspender el captopril. Cierta la disminución de la presión arterial es común y deseable al inicio del tratamiento con Captopril en la insuficiencia cardiaca. La magnitud de la disminución es mayor en los períodos iniciales del tratamiento; este efecto se estabiliza en una o dos semanas y generalmente regresa a los niveles previos al tratamiento en unos dos meses, sin reducción de la eficacia terapéutica.

Como ocurre con otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la presión arterial en los pacientes con enfermedad isquémica cerebrovascular o cardiovascular puede incrementar el riesgo de infarto de miocardio o de ictus. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina. Puede ser necesaria la repleción de volumen con solución salina normal administrada por vía intravenosa.

Hipertensión renovascular

Hay un riesgo mayor de hipotensión y de insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional se encuentran en tratamiento con inhibidores de la ECA. La pérdida de la función renal puede ocurrir con cambios leves en los niveles de creatinina sérica. En estos pacientes, se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas, realizar un ajuste de dosis cuidadoso y monitorización de la función renal bajo estrecha supervisión médica.

Morbilidad y Mortalidad Fetal/neonatal

Cuando se utilizan durante el embarazo, los inhibidores de la ECA pueden provocar daño e incluso la muerte del feto en desarrollo. En caso de detectarse un embarazo, el uso de Captopril debe ser discontinuado tan pronto como ello sea posible.

El uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ha sido asociado con daños fetales y neonatales que incluyen hipotensión, hipoplasia craneal neonatal,

anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. También se ha reportado la incidencia de oligohidramnios, presumiblemente a causa de la disminución de la función renal del feto; la incidencia de oligohidramnios en estas condiciones ha sido asociada con contracturas de los miembros del feto, con deformación craneofacial y con el desarrollo de pulmones hipoplásicos. En forma adicional, ha habido reportes de prematuridad, de retraso del crecimiento intrauterino y de ductus arteriosus patente.

Más recientemente, ha habido reportes de prematuridad, de ductus arteriosus patente y otras malformaciones cardiacas estructurales, así como de malformaciones neurológicas luego de la exposición al captopril limitada al primer trimestre del embarazo. Cuando las pacientes quedan embarazadas, los médicos deben realizar todos los esfuerzos posibles por descontinuar cuanto antes el uso de Captopril.

En raras ocasiones (probablemente en menos de uno de cada mil embarazos), es imposible encontrar alternativas a los inhibidores de la ECA. En estos casos poco frecuentes, es necesario informar a las madres acerca de los riesgos potenciales para el feto y llevar a cabo exámenes de ultrasonido en serie con el fin de evaluar el ambiente intra-amniótico. En caso de observarse oligohidramnios, el uso de Captopril debe ser descontinuado a menos que se considere que es indispensable para conservar la vida de la madre. Dependiendo de la semana de embarazo, puede resultar apropiado llevar a cabo una prueba estresante de tolerancia a las contracciones (contractions stress testing, o CST), una prueba no estresante (non-stress test, o NST) o una determinación del perfil biofísico (biophysical profiling, o BPP). Sin embargo, las pacientes y los médicos deberán estar conscientes de la posibilidad de que los oligohidramnios no se presenten sino hasta después de que el feto ya ha sufrido un daño irreversible.

Los infantes con un historial de exposición in útero a inhibidores de la ECA deben ser sujetos a una vigilancia estrecha para detectar la posible aparición de hipotensión, oliguria e hipercalemia. En caso de detectarse oligouria, es necesario adoptar una estrategia de mantenimiento de la presión sanguínea y de la perfusión renal. Puede resultar necesario recurrir a la transfusión de recambio o a la diálisis con el fin de revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal alterada. Si bien es posible eliminar el captopril de la circulación en adultos por medio de la hemodiálisis, los datos acerca de eliminar dicho medicamento de la circulación en neonatos o niños son inadecuados. La diálisis peritoneal no elimina el captopril en forma eficaz y no existe información acerca del uso de la transfusión de intercambio para eliminar el captopril de la circulación general.

Cuando se administró captopril a conejos en dosis de 0.8 a 70 veces (en una base de mg/kg) la dosis humana máxima recomendada, se observaron bajas incidencias de malformaciones craneoencefálicas. No se observaron efectos teratogénicos en estudios a ratas o hamsters preñados. En una base de mg/kg, las dosis usadas que fueron 150 veces superiores en hamsters y 625 veces superiores en ratas de las recomendadas para uso humano.

Falla Hepática

Rara vez se ha asociado a los inhibidores de la ECA con un síndrome que inicia con ictericia colestática y progresa a necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. El mecanismo del síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben cualquier inhibidor de la ECA y presentan ictericia o elevación marcada de las enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA, recibir atención médica adecuada y se debe realizar un seguimiento médico apropiado.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

El uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo). No se recomienda utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Función renal alterada

Hipertensión. Algunos pacientes con enfermedad renal, particularmente aquellos con estenosis arterial severa, han desarrollado elevaciones de la urea y creatinina sérica después de la reducción de la presión sanguínea con captopril. Estos incrementos son usualmente reversibles luego de la descontinuación de la terapia. Puede ser necesario disminuir la dosis de captopril y/o suspender el diurético. Es posible que algunos de estos pacientes no normalicen la presión sanguínea y así mantengan una perfusión renal adecuada.

En casos de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 40 ml/min), la dosis inicial de captopril se debe ajustar en función de los niveles de aclaramiento de creatinina del paciente (ver 4.2), y posteriormente en función de la respuesta del paciente al tratamiento.
Como parte de la práctica médica habitual, para estos pacientes se recomienda realizar controles rutinarios de los niveles de potasio y de creatinina.

Insuficiencia cardiaca

Aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollan elevaciones estables de úrea y creatinina sérica mayores de 20% por arriba de la normal o de la basal durante el tratamiento a largo plazo con captoril. Menos de 5% de los pacientes, en particular aquellos con enfermedad renal previa severa, requieren la suspensión del tratamiento debido a un incremento progresivo de la creatinina; la mejoría subsecuente probablemente depende de la severidad de la enfermedad renal subyacente.

Hipercalemia

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA incluyendo el captopril. Cuando se utilizan inhibidores de la ECA, los pacientes en riesgo de desarrollar hipercalemia son aquellos con: insuficiencia renal, diabetes mellitus y los que reciben concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio; o algunos otros medicamentos asociados a elevación del potasio sérico (por ej. Heparina y cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol). Si se considera adecuado el uso concomitante de los agentes mencionados, se recomienda un control periódico del potasio sérico (ver sección 4.5).

Hipocalemia

Con la combinación de un inhibidor de la ECA y un diurético tiazídico no se descarta la posibilidad de hipocalemia. Debe realizar una monitorización regular de los niveles de calcio.

Combinación con litio

No se recomienda la combinación de litio y captopril debido al potenciamiento de la toxicidad del litio

Tos

Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA. En forma característica la tos no es productiva, es persistente y desaparece después de suspender el tratamiento. Se debe considerar la tos inducida por inhibidores de la ECA en el diagnóstico diferencial de la tos.

Estenosis valvular

Se piensa, con bases teóricas, que los pacientes con estenosis aórtica pueden estar en riesgo de presentar disminución de la perfusión coronaria cuando son tratados con vasodilatadores debidos a que desarrollan disminución de la postcarga.

Los inhibidores de la ECA deber ser utilizados con precaución en pacientes con obstrucción del tracto de salida y de la válvula del ventrículo izquierdo y se deben evitar en casos de shock cardiogénico y de obstrucción hemodinámicamente significativa.

Cirugía/Anestesia

En pacientes en quienes se realiza cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el captopril bloquea la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si se presenta hipotensión y se considera que es debida a este mecanismo, se puede corregir mediante expansión de volumen.

Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos tratados previamente con fármacos antidiabéticos orales o insulina se deben controlar estrechamente los niveles de glucemia, principalmente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Embarazo y lactancia

Emplee con precaución en durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6)

Diferencias étnicas

Como ocurre con otros inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, captopril es aparentemente menos efectivo en reducir la presión arterial en la población de raza negra comparado con las poblaciones de otras razas, posiblemente, debido a que en la población de raza negra existe una mayor prevalencia de estados hiporreninénicos

Advertencias sobre excipientes

Captoril 25 mg y 50 mg contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus)

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)

Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperkalemia (ver sección 4.4).

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los inhibidores de la ECA atenúan la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contengan potasio puedan provocar un aumento significativo del potasio sérico. Si, debido a una hipopotasemia demostrada, se considera indicado el uso

concomitante de estos productos, se deberán utilizar con precaución y realizar una vigilancia frecuente del potasio sérico (ver sección 4.4).

Diuréticos (tiazídicos o diuréticos del asa)

El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al inicio del tratamiento con captopril (ver sección 4.4). Los efectos hipotensores pueden reducirse interrumpiendo el diurético, aumentado la ingesta de líquidos o sal e instaurando el tratamiento con una dosis baja de captopril. Sin embargo, no se han encontrado interacciones farmacológicas clínicamente significativas en estudios específicos con hidroclorotiazida o furosemida.

Otros agentes antihipertensivos

Captopril se ha administrado de forma segura con otros agentes antihipertensivos utilizados comúnmente (betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio de acción prolongada). La administración concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de captopril. El tratamiento con nitroglicerina y con nitratos, o con otros vasodilatadores, se debe utilizar con precaución, considerando la administración de una dosis menor.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3 y 4.4).

Agentes que afectan a la actividad del sistema nervioso simpático

Deben utilizarse con precaución los agentes que afecten a la actividad del sistema nervioso simpático (como agentes bloqueantes ganglionares o bloqueantes neuronales adrenérgicos), ya que pueden incrementar el efecto antihipertensivo del captopril.

Agentes alfa-bloqueantes

El uso concomitante de agentes alfa-bloqueantes puede aumentar los efectos antihipertensivos del captopril y aumentar el riesgo de hipotensión ortostática.

Agentes que actúan liberando renina:

El efecto del captopril se verá aumentado por agentes antihipertensivos que actúen liberando renina. Por ejemplo, los diuréticos (eg. tiazidas) pueden activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Tratamientos para el infarto agudo de miocardio

En pacientes con infarto de miocardio, captopril se puede utilizar concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos, betabloqueantes y/o nitratos.

Inhibidores de neprilisina (endopeptidasa neutra):

Se ha informado de un potencial aumento del riesgo de angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores de la endopeptidasa neutra (como sacubitril/valsartán).

Litio

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA se han detectado incrementos reversibles de los niveles séricos de litio y toxicidad por litio. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y potenciar el riesgo ya elevado de toxicidad por litio con inhibidores de la ECA. No se recomienda la administración de captopril con litio, pero, si la combinación se considerara necesaria, se debe realizar una monitorización cuidadosa de los niveles séricos de litio.

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos

Los inhibidores de la ECA pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos (ver 4.4). Puede aparecer hipotensión postural.

Alopurinol, procainamida, agentes citostáticos o inmunosupresores

Su administración concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de leucopenia, especialmente cuando estos últimos se administran a dosis superiores a las dosis actualmente recomendadas.

Antiinflamatorios no esteroideos

Se ha descrito que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores de la ECA producen un efecto aditivo en el incremento de los niveles del potasio sérico, mientras que la función renal puede disminuir. En principio, estos efectos son reversibles. La coadministración de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, puede provocar un deterioro de la función renal, e incluso una posible insuficiencia renal aguda, particularmente en pacientes con función renal comprometida, pacientes de edad avanzada, o pacientes con disminución de líquidos (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos). La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA. Se debe monitorizar periódicamente la función renal en pacientes que reciben concomitantemente captopril y AINES.

Simpaticomiméticos

Pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA; se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes.

Antidiabéticos

Estudios farmacológicos han demostrado que los inhibidores de la ECA, captopril incluido, pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los antidiabéticos orales como la sulfonilurea en los pacientes diabéticos. Si esta interacción muy rara ocurriera, puede ser necesario reducir la dosis del antidiabético durante la administración simultánea con inhibidores de la ECA.

Pruebas de laboratorio

Captopril puede originar falsos positivos en el test de acetona en orina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Captopril no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4).

Captopril está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica respecto al riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente aunque no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos con antihipertensivos alternativos con un perfil de seguridad establecido para poder ser utilizados durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe cesar inmediatamente, y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Es sabido que la exposición prolongada a captopril durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad en el feto: función renal disminuida, oligohidramnios (asociado con contracturas de los huesos largos), deformación craneo-facial, y desarrollo hipoplástico de los pulmones. También se han notificado partos prematuros, retraso de la osificación craneal, en el crecimiento intrauterino y ductus arteriosus). También puede inducir toxicidad en neonatos (insuficiencia renal neonatal, hipotensión, hiperkalemia), e incluso muerte (ver también 5.3).

Si se ha producido una exposición a los inhibidores de la ECA durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control mediante ultrasonidos de la función renal y de la osificación. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA han tomado inhibidores de la ECA deben ser controlados cuidadosamente en lo relativo a la hipotensión (ver 4.3 y 4.4)

Recientemente también se han notificado partos prematuros, ductus arteriosus y otras malformaciones cardiacas durante la exposición limitada al primer trimestre de embarazo.

Lactancia

Datos farmacocinéticos limitados demuestran que se presentan concentraciones muy bajas de captopril en la leche materna. Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de Captopril cuando se amamanta a niños prematuros o durante las primeras semanas después del parto, debido al hipotético riesgo de padecer efectos cardiovasculares y renales y por no existir suficiente evidencia clínica.

Debido al riesgo de aparición de reacciones adversas graves se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Captopril, teniendo en cuenta la importancia que él tenga tratamiento para la madre. En caso de lactantes de mayor edad, puede considerarse el uso de Captopril en una madre lactante siempre que el tratamiento sea necesario para la madre y se observe al niño en busca de cualquier efecto adverso.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como ocurre con otros agentes antihipertensivos, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse reducida, principalmente al inicio del tratamiento, o cuando se modifica la posología y también en combinación con la ingesta de alcohol, pero estos efectos dependen de la susceptibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Muy rara	Neutropenia/agranulocitosis (ver 4.4), pancitopenia especialmente en pacientes con disfunción renal (ver 4.4), anemia (incluyendo anemia aplásica y anemia hemolítica), trombocitopenia, linfadenopatía, eosinofilia, enfermedades autoinmunes y/o test ANA-positivo.
Trastornos del metabolismo y nutrición	Frecuente	Anorexia
	Muy rara	Hiperkalemia, hipoglucemia (ver 4.4)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Trastornos del sueño
	Muy rara	Confusión, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Alteración del gusto, mareos
	Rara	Somnolencia, cefalea y parestesia
	Muy rara	Incidentes cerebrovasculares incluyendo ictus y síncope
Trastornos oculares	Muy rara	Visión borrosa

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Taquicardia o taquiarritmia, angina de pecho, palpitaciones.
	Muy rara	Paro cardiaco, shock cardiogénico
Trastornos vasculares	Muy rara	Hipotensión (ver 4.4), síndrome de Raynaud, rubor, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Tos seca, irritativa (no productiva) (ver 4.4) y disnea
	Muy rara	Broncoespasmo, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, irritación gástrica, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, úlcera péptica
	Rara	Estomatitis/ulceraciones aftosas, angioedema intestinal (ver 4.4)
	Muy rara	Glositis, úlcera péptica, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Función hepática deteriorada y colestasis (incluyendo ictericia), hepatitis incluyendo necrosis, elevaciones de las enzimas hepáticas y bilirrubina
Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos	Frecuente	Prurito con o sin erupción cutánea, erupción cutánea y alopecia
	Poco frecuente	Angioedema (ver 4.4)
	Muy rara	Urticaria, síndrome de Steven Johnson, eritema multiforme, fotosensibilidad, eritroderma, reacciones penfigoides y dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Muy rara	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Rara	Trastornos de la función renal incluyendo fallo renal, poliuria, oliguria, polaquiuria
	Muy rara	Síndrome nefrótico
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy rara	Impotencia, ginecomastia
Trastornos generales	Poco frecuente	Dolor torácico, fatiga, malestar
	Muy rara	Fiebre
	No conocida	Astenia
Hallazgos de laboratorio	Muy rara	Proteinuria, eosinofilia, incremento del

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		potasio sérico, descenso del sodio sérico, elevación del nitrógeno ureico (BUN), creatinina sérica y bilirrubina sérica, descensos en hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, test ANA-positivo, elevación de la VSG

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, se ha notificado un síndrome que puede incluir fiebre, mialgia, artralgia, nefritis intersticial, vasculitis, erupción u otras manifestaciones dermatológicas, eosinofilia y tasa de ESR elevada.

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis incluyen hipotensión severa, shock, estupor, bradicardia, alteraciones electrolíticas y fallo renal. La acción principal debe centrarse en la corrección de la hipotensión.

Las medidas para prevenir la absorción (por ejemplo, lavado gástrico, la administración de adsorbentes y sulfato sódico durante los 30 minutos después de la ingesta) y el agilizar la eliminación, se deben realizar si la ingesta es reciente. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición de shock y se debe administrar rápidamente suplementos de sal y de volumen. Se debe considerar el tratamiento con angiotensina-II. La bradicardia o las reacciones vagales extensas se deben tratar administrando atropina. Se debe considerar el uso de marcapasos.

Captopril se puede eliminar de la circulación por hemodiálisis, pero no se elimina adecuadamente mediante diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA

Código ATC: C09AA01

Captopril es un inhibidor competitivo, altamente selectivo, de la enzima convertidora de la angiotensina-I (inhibidores de la ECA).

Los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ECA parecen resultar fundamentalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el plasma. La renina es una enzima endógena sintetizada por los riñones y liberada a la circulación, donde convierte angiotensinógeno en angiotensina-I, un decapéptido relativamente inactivo. La angiotensina-I se convierte mediante la enzima convertidora de la angiotensina, una peptidildipeptidasa, en angiotensina-II. La angiotensina-II es un potente vasoconstrictor responsable de la vasoconstricción arterial y del incremento de la presión arterial, así como de la estimulación de la glándula adrenal que secreta aldosterona. La inhibición de la ECA produce un descenso en plasma de la angiotensina-II, lo cual

conduce a una disminución de la actividad vasopresora y a una reducción de la secreción de aldosterona que, aunque se trata de una disminución pequeña, puede producir pequeños incrementos en las concentraciones de potasio sérico, acompañados de pérdida de sodio y líquidos. El cese del feedback negativo de la angiotensina-II sobre la secreción de renina produce un incremento de la actividad de la renina en plasma.

Otra de las funciones de la enzima convertidora es degradar la bradicinina, un péptido con gran efecto vasodilatador, a metabolitos inactivos. Por lo tanto, la inhibición de la ECA produce un aumento de la actividad del sistema cinina-calicreína tanto local como circulante, lo cual contribuye a la vasodilatación periférica mediante la activación del sistema de prostaglandinas; es posible que este mecanismo esté implicado en el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA y sea responsable de ciertas reacciones adversas.

Las reducciones de presión arterial son habitualmente máximas a los 60-90 minutos de la administración oral de una dosis única de captopril. La duración del efecto es dosis-dependiente. La reducción de la presión arterial puede ser progresiva, pudiendo necesitar varias semanas de tratamiento para alcanzar el efecto terapéutico máximo. La reducción de la presión arterial de captopril y de los diuréticos tiazídicos es aditiva.

En pacientes con hipertensión, captopril produce una reducción de la presión arterial en posición supina y en posición erecta, sin inducir ningún aumento compensatorio del ritmo cardíaco ni retención de agua o de sodio.

En estudios hemodinámicos, captopril provocó una reducción marcada en la resistencia arterial periférica. En general, no se produjeron cambios clínicamente relevantes en el flujo plasmático renal o en la velocidad de filtración glomerular.

En la mayoría de los pacientes el efecto antihipertensivo comienza a los 15-30 minutos de la administración oral de captopril; el efecto máximo se alcanza a los 60-90 minutos. La reducción máxima de la presión arterial de una dosis definida de captopril se produce a las tres o cuatro semanas.

A la dosis diaria recomendada, el efecto antihipertensivo persiste incluso durante el tratamiento a largo plazo.

La interrupción temporal de captopril no provoca ningún incremento rápido y excesivo de la presión arterial (efecto rebote). El tratamiento de la hipertensión con captopril provoca también una disminución de la hipertrofia ventricular izquierda.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Captopril es un agente activo por vía oral que no requiere biotransformación para actuar. La absorción mínima es de aproximadamente un 75% por término medio. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 60-90 minutos. La presencia de alimentos en el tracto

gastrointestinal reduce la absorción en un 30-40%. Aproximadamente el 25-30% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas.

La vida media aparente de eliminación plasmática de captopril inalterado en plasma es de aproximadamente 2 horas. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina en orina a las 24 horas; del 40 al 50% como fármaco inalterado y el resto como metabolitos disulfuros inactivos (disulfuro de captopril y disulfuro de cisteína de captopril). Una función renal deteriorada puede originar acumulación del fármaco. Por lo tanto, en pacientes que presenten alteración de la función renal, se debe reducir la dosis y/o prolongar el intervalo de dosis (ver 4.2).

Los estudios en animales demuestran que captopril no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades significativas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios realizados con captopril en animales durante la organogénesis no han mostrado ningún efecto teratogénico, no obstante, captopril ha producido toxicidad fetal en algunas especies, incluyendo mortalidad fetal durante los últimos meses de gestación, retraso del crecimiento y mortalidad postnatal en ratas. Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Captopril 25 mg: Compress Genfar (Lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, Povidona, agua purificada*), almidón pregelatinizado (derivado del maíz), celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Captopril 50 mg: Compress Genfar (Lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, Povidona, agua purificada*), almidón pregelatinizado (derivado del maíz), celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.
* Se evapora durante el proceso.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

4 años. No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Captopril 25 y 50 mg se presenta en caja por 10, 20 y 30 tabletas en foil de aluminio-polietileno.
No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

28 de septiembre de 2017.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55686/FichaTecnica_55686.html.pdf
Outcome of PSUSA (Periodic Safety update single assessment) applicable for all ACE inhibitors. 28/01/2017.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2017/01/WC500220336.pdf

SANOFI. Signal detection. Clinical overview. Interaction with sacubitril/valsartan leading to increased risk of angioedema. 06/03/2017