

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAPTOPRIL QUALIGEN 25 mg comprimidos

CAPTOPRIL QUALIGEN 50 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Captopril Qualigen 25 mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 25 mg de captopril.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 23,75 mg de lactosa (como lactosa monohidrato)

Captopril Qualigen 50 mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 50 mg de captopril.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 47,5 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

- **Hipertensión:** Captopril está indicado en el tratamiento de la hipertensión.
- **Insuficiencia cardíaca:** Captopril está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con reducción de la función ventricular sistólica, en combinación con diuréticos y, cuando sea apropiado, con digitálicos y betabloqueantes.
- **Infarto de miocardio:**
 - *Tratamiento a corto plazo (4 semanas):* Captopril está indicado en aquellos pacientes clínicamente estables dentro de las primeras 24 horas siguientes a un infarto.
 - *Prevención a largo plazo de la insuficiencia cardíaca sintomática:* Captopril está indicado en pacientes clínicamente estables con disfunción ventricular izquierda asintomática (fracción de eyección $\leq 40\%$).
- **Nefropatía diabética tipo I:** Captopril está indicado en el tratamiento de la nefropatía diabética macroproteinúrica en pacientes con diabetes tipo I.

(Ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

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

Hipertensión: 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, (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1) 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 cardíaca) es preferible comenzar con una dosis única de 6,25 mg ó 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). 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. Las dosis se deben incrementar gradualmente con intervalos de, al menos, 2 semanas para poder evaluar la respuesta del paciente.

Infarto de miocardio:

- *Tratamiento a corto plazo:* en pacientes que están en una situación hemodinámica estable, el tratamiento con captopril se debe iniciar en el hospital tan pronto como sea posible después de la aparición de los signos y/o síntomas. Se debe administrar una dosis de prueba de 6,25 mg, administrando una dosis de 12,5 mg a las 2 horas siguientes y una dosis de 25 mg a las 12 horas. Desde el día siguiente se debe administrar una dosis de captopril de 100 mg/día divididos en dos dosis y durante 4 semanas, en ausencia de reacciones adversas hemodinámicas. Al final de las 4 semanas de tratamiento, se debe volver a analizar el estado del paciente antes de tomar una decisión respecto al tratamiento en la fase de post-infarto de miocardio.
- *Tratamiento crónico:* si el tratamiento con captopril no se ha iniciado durante las 24 primeras horas siguientes al inicio del infarto agudo de miocardio, se sugiere que el tratamiento sea instaurado entre los días 3 y 16 posteriores al inicio del infarto, una vez que se hayan conseguido las condiciones necesarias para el tratamiento (estabilidad hemodinámica y control de cualquier isquemia residual). El tratamiento se debe instaurar en el hospital bajo estricta vigilancia (particularmente de la presión arterial) hasta que se alcance una dosis de 75 mg. La dosis inicial debe ser baja (ver sección 4.4.), especialmente si el paciente presenta una presión arterial normal o baja al inicio del tratamiento. El tratamiento se debe comenzar con una dosis de 6,25 mg seguida por 12,5 mg 3 veces al día durante 2 días y, posteriormente, aumentar a 25 mg 3 veces al día, en ausencia de reacciones adversas hemodinámicas. Durante el tratamiento a largo plazo, la dosis recomendada para conseguir una cardioprotección eficaz es de 75 a 150 mg diarios administrados en dos o tres dosis. Si se presentase hipotensión sintomática, como ocurre en la insuficiencia cardíaca, se puede reducir la dosis de diuréticos y/o de otros vasodilatadores concomitantes para alcanzar la dosis adecuada de captopril. Cuando sea necesario, se debe ajustar la dosis de captopril de acuerdo a la respuesta clínica del paciente: Captopril se puede utilizar en combinación con otros tratamiento para el infarto de miocardio como agentes trombolíticos,

betabloqueantes y ácido acetilsalicílico.

Nefropatía diabética tipo I: en pacientes con nefropatía diabética tipo I, la dosis diaria recomendada de captopril es de 75-100 mg divididos en varias dosis. Si se desea una reducción adicional de la presión arterial, se pueden añadir otros medicamentos antihipertensivos.

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 (pe. 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 ancianos 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 sección 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.

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a captopril o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la ECA.
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con fármacos inhibidores de la ECA.
- Edema angioneurótico hereditario/idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).

El uso concomitante de Captopril Qualigen con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión: raramente se ha observado hipotensión en pacientes hipertensos no complicados.

Es más probable que ocurra hipotensión sintomática en pacientes hipertensos que presentan depleción de volumen y/o de sodio debido a un terapia diurética intensa, restricción de sal en la dieta, diarrea, vómitos o hemodiálisis. Antes 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.

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. Se debe tener precaución cuando se incremente la dosis de captopril o de diurético en pacientes con insuficiencia cardíaca.

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 e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcionante 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.

Insuficiencia renal: 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 sección 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.

Angioedema: en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA puede aparecer angioedema de las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe, particularmente durante las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, en raras ocasiones se puede desarrollar un angioedema severo después del tratamiento a largo plazo con un inhibidor de la ECA. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. El angioedema que afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede ser fatal. Se debe instaurar un tratamiento de urgencia. 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.

Tos: se ha comunicado tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es no productiva, persistente y desaparece con la interrupción del tratamiento.

Insuficiencia hepática: en raras ocasiones, los fármacos inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que empieza con ictericia colestática y que progresa a necrosis hepática fulminante y, a veces, es mortal. El mecanismo productor de este síndrome es desconocido. Si los pacientes tratados con inhibidores de la ECA presentan ictericia o elevaciones marcadas de enzimas hepáticas, se debe interrumpir el inhibidor de la ECA y se debe realizar un seguimiento médico apropiado.

Hiperkalemia: se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, captopril incluido. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperkalemia incluyen aquellos que presentan insuficiencia renal, diabetes mellitus y los que están tratados concomitantemente con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes que estén tomando otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p.e., heparina). Si se considera necesario el uso concomitante de la medicación mencionada anteriormente, se recomienda realiza un control regular de los niveles de potasio sérico.

Litio: no se recomienda la combinación de litio y captopril (ver sección 4.5).

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: los inhibidores de la ECA deben ser utilizados con precaución en pacientes con obstrucción del tracto de salida y de la válvula del ventrículo izquierdo y se debe evitar en casos de shock cardiogénico y de obstrucción hemodinámicamente significativa.

Neutropenia/Agranulocitosis: se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido captopril. En paciente con función renal normal y ninguna otra complicación, la neutropenia ha aparecido en raras ocasiones. Captopril debe ser utilizado con extrema precaución 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 desarrollan 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 (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre), ya que en estos casos se debería realizar un recuento diferencial de leucocitos. Si se detecta o sospecha neutropenia (recuento de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$), se debe interrumpir el tratamiento con captopril y cualquier otra medicación concomitante (ver sección 4.5).

En la mayoría de pacientes el recuento de neutrófilos vuelve rápidamente a la normalidad tras la interrupción del tratamiento con captopril.

Proteinuria: puede aparecer proteinuria particularmente en pacientes que presenten deterioro de la función renal o con dosis relativamente elevadas de los inhibidores de la ECA.

Se ha observado proteinuria $> 1 \text{ g/día}$ en aproximadamente el 0,7% de los pacientes tratados con captopril.

La mayoría de los pacientes tenían un trastorno renal previo o habían recibido dosis relativamente elevadas de captopril (superiores a 150 mg/día) o ambos. Aproximadamente 1/5 de los pacientes proteinúricos presentaron síndrome nefrótico. En la mayoría de los casos, la proteinuria decrece o desaparece en 6 meses tanto si se continúa el tratamiento con captopril como si no. Los parámetros de la función renal, como nitrógeno ureico (BUN) y la creatinina, raramente se alteran en los pacientes con proteinuria.

Deberá estimarse la proteinuria de los pacientes con enfermedad renal previa (mediante tiras reactivas con la primera orina de la mañana) antes del tratamiento, y periódicamente, una vez iniciado éste.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización: en raras ocasiones se han comunicado reacciones anafilactoides prolongadas con riesgo para la vida en pacientes sometidos a tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros mientras recibían tratamiento con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, estas reacciones se evitaron cuando se suspendió temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA, pero reaparecieron con una reestimulación inadvertida. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con inhibidores de la ECA y sometidos a estos procedimientos de desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante la diálisis de alto flujo/exposición de membranas de aféresis de lipoproteínas: se han comunicado casos de aparición de reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados con membranas de diálisis de alto flujo o sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad con absorción de sulfato de dextrano. En estos pacientes debe considerarse la utilización de otro tipo de membrana de diálisis o de medicación.

Cirugía / anestesia: puede aparecer hipotensión en pacientes sometidos a cirugía mayor o durante el tratamiento con agentes anestésicos que reducen la presión arterial. Si aparece hipotensión, se debe corregir mediante la 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.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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 hiporreninémicos.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 pueden provocar un aumento significativo del potasio sérico. Si, debido a una hipopotasemia demostrada, se considera indicado el uso concomitante de estos productos, se debería 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, aumentando 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 (por ejemplo, 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.

Tratamiento 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.

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 sección 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. Raramente puede ocurrir insuficiencia renal aguda, particularmente en pacientes con función renal comprometida como los ancianos o deshidratados. La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA.

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 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.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén 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, 4.4 y 5.1).

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. Cuando se planifique o se confirme un embarazo, el tratamiento deberá cambiarse a una terapia alternativa tan pronto como sea posible. No se han realizado estudios controlados en humanos con inhibidores de la ECA, no obstante, en el número de casos limitados de exposiciones durante el primer trimestre no se han observado malformaciones.

Captopril está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. 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, retraso de la osificación craneal) y en neonatos (insuficiencia renal neonatal, hipotensión, hiperkalemia) (ver sección 5.3).

Lactancia

Captopril está contraindicado durante el periodo de lactancia.

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

A continuación se detallan las reacciones adversas comunicadas con el tratamiento con captopril y/u otro inhibidor de la ECA:

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: neutropenia/agranulocitosis (ver sección 4.4), pancitopenia especialmente en pacientes con disfunción renal (ver sección 4.4), anemia (incluyendo anemia aplásica y anemia hemolítica), trombocitopenia, linfadenopatía, eosinofilia, enfermedades autoinmunes y/o test ANA-positivo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: anorexia.

Muy raras: hiperkalemia, hipoglucemia (ver sección 4.4).

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: trastornos del sueño.

Muy raras: confusión, depresión.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: alteración del gusto, mareos.

Raras: somnolencia, cefalea y parestesia.

Muy raras: incidentes cerebrovasculares, incluyendo ictus y síncope.

Trastornos oculares:

Muy raras: visión borrosa.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: taquicardia o taquiarritmia, angina de pecho, palpitaciones.

Muy raras: paro cardíaco, shock cardiogénico.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipotensión (ver sección 4.4), síndrome de Raynaud, rubor, palidez.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: tos seca, irritativa (no productiva) y disnea.

Muy raras: broncoespasmo, rinitis, alveolitis alérgica/pneumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, vómitos, irritaciones gástricas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca.

Raras: estomatitis/ulceraciones aftosas.

Muy raras: glositis, úlcera péptica, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: función hepática deteriorada y colestasis (incluyendo ictericia), hepatitis incluyendo necrosis, elevaciones de las enzimas hepáticas y bilirrubina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: prurito con o sin erupción cutánea, erupción cutánea y alopecia.

Poco frecuentes: angioedema (ver sección 4.4).

Muy raras: urticaria, síndrome de Steven Johnson, eritema multiforme, fotosensibilidad, Eritroderma, reacciones penfigoides y dermatitis exfoliativa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raras: mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios:

Raras: trastornos de la función renal incluyendo fallo renal, poliuria, oliguria, polaquiuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy raras: impotencia, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: dolor torácico, fatiga, malestar.

Muy raras: fiebre.

Exploraciones complementarias:

Muy raras: proteinuria, eosinofilia, aumento del potasio sérico, descenso del sodio sérico, elevación del nitrógeno ureico (BUN), creatinina sérica y bilirrubina sérica, descenso en hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, test ANA-positivo, elevación de la VSG.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Los síntomas de sobredosis incluyen hipotensión severa, shock, estupor, bradicardia, alteraciones electrolíticas y fallo renal.

Tratamiento

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.

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 decapeptido 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-caliceína 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 comenzó a los 15-30 minutos de la administración oral de captopril; el efecto máximo se alcanzó a los 60-90 minutos. La reducción máxima de la presión arterial de una dosis definida de captopril se produjo 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.

Los hallazgos hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca, mostraron que captopril provocó una reducción de la resistencia vascular periférica y un incremento de la capacidad venosa. Esto resultó en una reducción de la precarga y postcarga del corazón (reducción de la presión de llenado ventricular). Además, se ha observado que durante el tratamiento con captopril aumenta el gasto cardíaco, índice cardíaco y capacidad de ejercicio.

En un amplio estudio controlado con placebo en pacientes que presentaban disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección (LVEF) $\leq 40\%$) después de un infarto de miocardio, se mostró que captopril (administrado entre los días 3 y 16 posteriores al inicio del infarto) prolongó la supervivencia y redujo la

mortalidad cardiovascular. La reducción de la mortalidad cardiovascular se manifestó como un retraso en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca sintomática y una reducción en la necesidad de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca comparado con placebo. Hubo también una reducción de infarto de miocardio recurrente y de la necesidad de procedimientos de revascularización cardíaca y/o de la necesidad de medicación adicional con diuréticos y/o digitálicos o un incremento de la posología comparado con placebo.

Un análisis retrospectivo mostró que captopril redujo el infarto de miocardio recurrente y los procedimientos de revascularización cardíaca (ninguno de los dos fueron los criterios objetivo del estudio).

Otro amplio estudio controlado con placebo en pacientes con infarto de miocardio mostró que captopril (administrado durante las 24 horas posteriores al inicio del episodio y durante un mes) redujo de forma significativa la mortalidad total después de 5 semanas comparado con placebo.

El efecto favorable de captopril sobre la mortalidad total se detectó incluso después de un año. No se encontró indicación de un efecto negativo en relación a la mortalidad temprana durante el primer día de tratamiento.

Los efectos cardioprotectores de captopril se mostraron con independencia de la edad o el sexo del paciente, localización del infarto y tratamientos concomitantes con eficacia probada durante el periodo de post-infarto (agentes trombolíticos, betabloqueantes y ácido acetilsalicílico).

Nefropatía diabética tipo I

En un estudio doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes con diabetes insulina-dependiente (tipo I) y proteinuria, con o sin hipertensión asociada (se permitió el uso de los agentes antihipertensivos habituales para lograr el control de la presión arterial), captopril redujo significativamente (aproximadamente un 51 %) el riesgo de duplicar los niveles basales de la concentración de creatinina comparado con placebo; la incidencia de fallo renal terminal (diálisis, trasplante) o de muerte fue también significativamente menos común bajo el tratamiento con captopril que con placebo (51 %). En pacientes con diabetes y microalbuminuria, el tratamiento con captopril redujo la excreción de albúmina durante dos años.

Los efectos del tratamiento con captopril sobre la protección de la función renal son adicionales a cualquier otro beneficio que pueda derivarse de la reducción de la presión arterial.

Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II. ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de

la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

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 sección 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

Lactosa monohidrato,
Celulosa microcristalina (E-460),
Almidón de maíz,
Almidón de maíz pregelatinizado,
Sílice coloidal hidratada (E-551)
Ácido esteárico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original y mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de Captopril Qualigen se envasan en blister de aluminio y PVC/PVDC transparente.

Captopril Qualigen 25 mg comprimidos se presenta en estuches de cartón con 60 comprimidos y en envases clínicos con 500 comprimidos.

Captopril Qualigen 50 mg comprimidos se presenta en estuches de cartón con 30 comprimidos y en envases clínicos con 500 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Captopril Qualigen 25 mg comprimidos, N° registro: 55.938

Captopril Qualigen 50 mg comprimidos. N° registro: 55.939

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Primera autorización: 1 de noviembre de 1982

Última renovación de la autorización: 1 de junio de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>