

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Captopril Mylan 50 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de captopril.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 50 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimido oval blanco, biconvexo, en una cara tiene grabado “CT/50” y en la otra una “G”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

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 sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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.

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, especialmente con diuréticos tiazídicos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). Un régimen posológico de una vez al día puede ser adecuado cuando se añade una medicación antihipertensiva concomitante, como los diuréticos tiazídicos.

Si el paciente tiene hipertensión grave (por ejemplo, hipertensión acelerada o maligna) y no es posible interrumpir su tratamiento antihipertensivo actual o si la valoración indica niveles normales de presión

arterial, se debe mantener el tratamiento con el diurético, pero deben interrumpirse el tratamiento concomitante con otros medicamentos. El tratamiento con captopril debe iniciarse de inmediato, con una posología de 25 mg dos o tres veces al día bajo estricta supervisión médica.

En pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activo (hipovolemia, hipertensión renovascular y descompensación cardíaca) 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 6,25–12,5 mg dos o tres veces al día para minimizar el efecto hipotensor. 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 divididos en varias dosis. Debe supervisarse atentamente al paciente durante las dos primeras semanas de tratamiento o al incrementar la dosis de captopril o de diurético. 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 postinfarto 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 con la respuesta clínica del paciente. Captopril se puede utilizar en combinación con otros tratamientos para el infarto de miocardio como agentes trombolíticos, betabloqueantes (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1) 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 (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

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 (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1), los diuréticos del asa (por ejemplo, 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 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. Los niños, en particular los bebés recién nacidos, pueden ser más susceptibles a los efectos adversos hemodinámicos al ser expuestos al captopril. Disminuciones excesivas, prolongadas e imprevisibles de la presión arterial y complicaciones asociadas, como oliguria y convulsiones. Solo debe utilizarse captopril en niños si otras medidas para controlar la presión arterial no han resultado eficaces.

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Antecedentes de hipersensibilidad a captopril o a algún otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con fármacos inhibidores de la ECA.
- Edema angioneurótico hereditario/idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de captopril 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).
- El uso concomitante con sacubitrilo/valsartán. No se debe iniciar tratamiento con captopril hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Es más probable que ocurra hipotensión sintomática en pacientes hipertensos que presenten depleción de volumen y/o de sodio (como consecuencia de una terapia diurética intensa, de la restricción de sal en la dieta, de diarrea o de vómitos), en pacientes con insuficiencia cardiaca o en pacientes que se sometan a 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 efectos hipotensores que podrían aparecer al inicio del tratamiento con captopril pueden minimizarse suspendiendo el tratamiento con el diurético o aumentando la ingesta de sal aproximadamente una semana antes de iniciar el tratamiento con captopril, o bien iniciando el tratamiento con dosis más bajas (6,25 mg o

12,5 mg). Como alternativa, se puede supervisar al paciente durante como mínimo una hora después de la administración de la dosis inicial. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para la administración de dosis subsiguientes, que pueden administrarse sin dificultad una vez haya aumentado la presión arterial. La hipotensión por sí misma no es un motivo para la suspensión del tratamiento con captopril. El grado de disminución es mayor al principio del tratamiento; dicho efecto se estabiliza al cabo de una o dos semanas y suelen recuperarse los niveles previos al tratamiento en un periodo de dos meses sin que disminuya su efecto terapéutico.

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: cerca de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca cuya presión arterial era normal o baja sufrieron insuficiencia transitoria de la misma por encima del 20 %. Dicha hipotensión transitoria suele ser más probable después de las primeras dosis, y suele ser bien tolerada sin provocar síntomas, o únicamente un ligero mareo. 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 necesario 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 funcionando 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.

Después de que la presión arterial se ha reducido con captopril, algunos pacientes que padecen enfermedad renal, particularmente aquellos con estenosis de la arteria renal grave, muestran aumentos en el nitrógeno ureico y la creatinina sérica, después de que la presión arterial ha sido reducida con captopril. Estos aumentos normalmente se pueden revertir después de suspender la terapia. Puede ser necesario reducir la posología de captopril y / o suspender el diurético.

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.

Hipersensibilidad/angioedema: se ha notificado angioedema de las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el captopril. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Sin embargo, en casos poco frecuentes, puede desarrollarse un angioedema grave después de un tratamiento a largo plazo con un inhibidor de la ECA. En estos casos, se debe suspender el tratamiento con captopril de inmediato y se debe realizar un control adecuado para asegurar la remisión completa de los síntomas antes de dar el alta al paciente. Aquellos casos en los que la hinchazón se limitó en cara y labios, generalmente se resolvieron sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas. El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser mortal. Cuando la lengua, glotis o laringe hayan resultado afectadas causando obstrucción de las vías aéreas, se deberá administrar inmediatamente el tratamiento adecuado, que incluye solución de epinefrina subcutánea 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o medidas para asegurar una vía aérea permeable. El paciente debería ser hospitalizado y estar en observación durante al menos 12 a 24 horas y no debe ser dado de alta hasta la remisión completa de los síntomas.

Se ha notificado que los pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema en comparación con las poblaciones de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionados con el tratamiento con inhibidores de la ECA pueden presentar mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al aumento del riesgo de angioedema. No se debe iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán hasta 36 horas después de la última dosis de captopril. No se debe iniciar el tratamiento con captopril hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en pacientes que ya estén tomando un inhibidor de la ECA.

Angioedema intestinal: raramente se ha notificado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos), y en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de C-1 esterasa fueron normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos tales como TAC abdominal, ecografía o cirugía y los síntomas remitieron después de suspender el tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema se debe incluir en el diagnóstico diferencial de los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal (ver sección 4.8).

Tos: se ha comunicado tos con el uso de los inhibidores de la ECA. La tos es no productiva, persistente y desaparece con la interrupción del tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe tenerse en cuenta a la hora de hacer un diagnóstico diferencial de dicha tos.

Insuficiencia hepática: en raras ocasiones, los fármacos inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza 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.

Potasio sérico: los inhibidores de la ECA pueden causar hiperkalemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueadores de los receptores de la angiotensina, se puede producir hiperkalemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA y se debe monitorizar la función renal y de potasio en suero (ver sección 4.5).

Combinación con litio: no se recomienda la combinación de litio y captopril debido a la potenciación de la toxicidad del litio (ver sección 4.5).

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/cardiomopatía hipertrófica obstructiva/shock cardiogénico: 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 deben evitar en casos de shock cardiogénico y de obstrucción hemodinámicamente significativa.

Insuficiencia cardíaca: durante el tratamiento a largo plazo con captopril, cerca del 20 % de los pacientes desarrollan aumentos estables del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de la creatinina en suero, un 20 % por encima de los valores normales. Menos del 5 % de los pacientes, generalmente quienes padecen una

enfermedad renal grave anterior, deben suspender el tratamiento como consecuencia de un aumento progresivo de la creatinina. La mejoría consiguiente dependió de la gravedad de la insuficiencia renal.

Neutropenia/Agranulocitosis: se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido captopril. En pacientes con función renal normal y ninguna otra complicación, la neutropenia ha aparecido en raras ocasiones.

La neutropenia suele detectarse al cabo de tres meses del inicio del tratamiento con captopril. En pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (creatinina en suero mayor o igual a 1,6 mg/dL), pero sin enfermedad vascular del colágeno, el riesgo de neutropenia observado en los ensayos clínicos se situaba alrededor del 0,2 %; en pacientes con insuficiencia renal, el uso simultáneo de alopurinol y captopril se ha relacionado con la neutropenia. En pacientes con enfermedad vascular del colágeno (como lupus eritematoso sistémico o esclerodermia) y desequilibrio de la función renal, se observó neutropenia en el 3,7 % de los participantes en los ensayos clínicos.

Captopril debe ser utilizado con extrema precaución y solamente tras una evaluación de los riesgos y los beneficios, 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 (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre), ya que en este caso 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); además el paciente debe ser supervisado con extrema atención. En la mayoría de los pacientes, el recuento de neutrófilos vuelve rápidamente a la normalidad tras la interrupción del tratamiento con captopril o con otros medicamentos.

Aproximadamente el 13% de los casos de neutropenia tuvieron un desenlace mortal, pero dichos casos se dieron en pacientes con enfermedades graves, que sufrían enfermedad vascular del colágeno, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca, o que recibían tratamiento con inmunosupresores, o bien presentaban una combinación de los factores mencionados.

Proteinuria: 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.

Se ha observado proteinuria >1 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 función renal como el nitrógeno ureico (BUN) y la creatinina raramente se alteran en los pacientes con proteinuria.

En un ensayo multicéntrico con enmascaramiento doble y controlado con placebo, llevado a cabo en 207 pacientes con nefropatía diabética y proteinuria (≥ 500 mg/día) que tomaron 75 mg/día de captopril durante una media de tres años, se observó una disminución estable de la proteinuria. Se desconoce si el tratamiento a corto plazo en pacientes con otro tipo de enfermedad renal podría tener efectos similares.

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 dado que el captopril bloqueará la formación de angiotensina II secundaria inducida por la liberación compensadora de renina. Si aparece hipotensión, y se considera relacionada con dicho mecanismo, 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. 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.

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 solo 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. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II no deben utilizarse de forma simultánea en pacientes con nefropatía diabética.

Riesgo de hipokalemia: no se descarta la aparición de hipokalemia tras la combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético tiazida. Se debe realizar un control regular de los niveles de potasio en sangre.

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 hipertensa de raza negra existe una mayor prevalencia de estados hiporreninémicos.

Embarazo: no debe iniciarse un tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que el tratamiento con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deberán cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos con una seguridad probada para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA se debe interrumpir de inmediato, y, en su caso, se debe iniciar la terapia alternativa (ver secciones 4.3 y 4.6).

Advertencia sobre excipientes

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

Sodio: Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema: el uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio: aunque el potasio sérico por lo general permanece dentro de los límites normales, en algunos pacientes tratados con captopril se puede presentar hiperkalemia. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden causar aumentos significativos de potasio sérico. También se debe tener cuidado cuando captopril se administra junto con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio, como la amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de captopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si está indicado el uso concomitante, se deben usar con precaución y con un control frecuente del potasio sérico.

Ciclosporina: se puede producir hiperkalemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Heparina: se puede producir hiperkalemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda la monitorización del potasio sérico.

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 (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, y tener en cuenta el uso de dosis bajas.

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 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).

Agentes que afectan a la actividad del sistema nervioso simpático: deben extremarse las precauciones al utilizar agentes que afecten a la actividad del sistema nervioso simpático (como agentes bloqueantes ganglionares o bloqueantes neuronales adrenérgicos), dado que pueden aumentar el efecto antihipertensivo de captopril.

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

Agentes que actúan mediante la liberación de renina: el efecto del captopril se ve incrementado por agentes antihipertensivos que actúan liberando renina. Por ejemplo, los diuréticos (como los tiazídicos) 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.

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. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de captopril con litio y si la combinación fuese necesaria, se deberá monitorizar los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

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.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:

La administración crónica de antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) con inhibidores de la ECA pueden reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA.

Se ha descrito que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto sinérgico sobre el incremento del potasio sérico, mientras que la función renal puede disminuir. En principio, estos efectos son reversibles. El uso concomitante de inhibidores de la ECA y AINEs puede conducir a un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo raramente fallo renal agudo, sobre todo en pacientes deshidratados. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben hidratarse adecuadamente y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

Se ha notificado que la indometacina puede reducir los efectos antihipertensivos de captopril, especialmente en los casos de hipertensión de baja renina.

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:

El uso de inhibidores de la ECA no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores ACE durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente, sin embargo, un pequeño aumento del riesgo no puede excluirse. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deberán cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos con una seguridad probada para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA se debe interrumpir de inmediato, y, en su caso, se debe iniciar la terapia alternativa.

La exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre se sabe que induce fetotoxicidad humana: disminución de la función renal, oligohidramnios (posiblemente debido a la disminución de la función renal fetal y relacionado con las contracciones de los huesos grandes), retraso de la osificación craneal y desarrollo hipoplásico de los pulmones), y toxicidad neonatal (insuficiencia renal neonatal, hipotensión, hipoplasia del esqueleto neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible, hiperpotasemia) e incluso la muerte (ver sección 5.3). También se detectaron nacimientos prematuros, retraso de la osificación craneal, retraso del crecimiento intrauterino y conducto arterial de Botal). Si se ha producido exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Se debe observar estrechamente la hipotensión a los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA (ver secciones 4.3 y 4.4).

Recientemente, se han observado nacimientos prematuros, ductus arterioso y otras malformaciones cardíacas como consecuencia de la exposición limitada exclusivamente al primer trimestre del embarazo.

Lactancia:

Datos farmacocinéticos limitados muestran concentraciones muy bajas en la leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, el uso de captopril en período de lactancia no se recomienda para los bebés prematuros y para las primeras semanas después del parto, por el hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica. Dado el riesgo de reacciones adversas graves, debe tomarse una decisión acerca de la conveniencia de interrumpir la lactancia materna o suspender el tratamiento con captopril, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

En el caso de un lactante, el uso de captopril en una madre que amamanta puede ser tenido en cuenta si este tratamiento es necesario para la madre y no se observa ningún efecto adverso en el niño.

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 frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles).

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

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:

Muy raros: 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.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Frecuentes: anorexia.

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

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: trastornos del sueño.

Muy raros: confusión, depresión.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: alteración del gusto, mareos, cefalea y parestesia.

Raros: somnolencia.

Muy raros: incidentes cerebrovasculares incluyendo ictus y síncope.

Trastornos oculares:

Muy raros: visión borrosa.

Trastornos cardíacos:

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

Muy raros: parada cardíaca, 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) (ver sección 4.4) y disnea.

Muy raros: broncoespasmo, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, vómitos, irritación gástrica, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca.

Raros: estomatitis/ulceraciones aftosas, angioedema intestinal (ver sección 4.4).

Muy raros: glositis, úlcera péptica, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raros: función hepática deteriorada y colestasis (incluyendo ictericia), hepatitis incluyendo necrosis, elevaciones (transaminasa y fosfatasa alcalina) 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 4.4).

Muy raros: urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, fotosensibilidad, eritrodermia, reacciones penfigoides y dermatitis exfoliativa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Muy raros: mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios:

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

Muy raros: síndrome nefrótico.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama:

Muy raros: impotencia, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: dolor torácico, fatiga, malestar.

Muy raros: fiebre.

Frecuencia no conocida: astenia.

Exploraciones complementarias:

Muy raros: proteinuria, incremento del potasio sérico, descenso del sodio sérico, elevación del nitrógeno ureico (BUN), creatinina y bilirrubinas séricas, descensos en hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, test ANA-positivo, elevación de la VSG.

De igual modo que con otros inhibidores de la ECA, se tiene constancia de un síndrome que puede comportar fiebre, mialgia, artralgia, nefritis intersticial, vasculitis, erupción u otras manifestaciones dermatológicas, eosinofilia o aumento 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

Los síntomas de sobredosis incluyen hipotensión severa, shock, estupor, bradicardia, alteraciones electrolíticas y fallo renal. La actuación principal debería centrarse en corregir la hipotensión.

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 vagues extensas se deben tratar administrando atropina. Se debe considerar el uso de marcapasos.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, código ATC: C09AA01.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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.

Eficacia clínica y seguridad

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 con 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 postinfarto (agentes trombolíticos, betabloqueantes y ácido acetilsalicílico).

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 aliskirén 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.

Nefropatía diabética tipo I

En un estudio doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes con diabetes insulino-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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Captopril es un agente activo por vía oral que no requiere biotransformación para actuar.

Absorción

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.

Eliminación

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.

Lactancia:

En el informe de doce mujeres tomando captopril oral 100 mg 3 veces al día, la media del nivel de la leche fue 4,7 µg/L y se produjo 3,8 horas después de la dosis. Basándose en estos datos, la dosis diaria máxima que un lactante puede recibir es inferior al 0,002% de la dosis diaria materna.

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

Celulosa microcristalina

Lactosa anhidra

Almidón de maíz

Carboximetilalmidón de sodio tipo A (procedente de almidón de patata)

Ácido esteárico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster: 3 años.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE): 3 años.

Frasco de polipropileno: 2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster, frascos de alta densidad (HDPE) y frascos de polipropileno:

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (papel de aluminio con película de PVC/PE/PVDC), botella de HDPE, frasco de polipropileno.

Envases conteniendo 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 84, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61620

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

Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/1997

Fecha de la última renovación: 27/septiembre/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2019