

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Captopril Alter 25 mg comprimidos EFG
Captopril Alter 50 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Captopril Alter 25 mg: cada comprimido contiene 25 mg de captopril.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 46,875 mg de lactosa monohidrato.

Captopril Alter 50 mg: cada comprimido contiene 50 mg de captopril.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 93,75 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Captopril Alter 25 mg son comprimidos de color blanco, redondos, planos, de 7,1 mm de diámetro, con ranura en cruz.

Captopril Alter 50 mg son comprimidos de color blanco, redondos, planos, de 9,1 mm de diámetro, con ranura en una de sus caras.

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.

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

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

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

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 cardiaca) 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), para minimizar el efecto hipotensivo. El ajuste de dosis hasta la dosis de mantenimiento (75-150 mg al día) se debe realizar según la respuesta del paciente, el estado clínico y su tolerabilidad, hasta un máximo de 150 mg al día administrados en dos dosis. Se debe realizar un estrecho seguimiento del paciente durante las dos primeras semanas de tratamiento o cuando se aumente la dosis de captopril o diurético. Las dosis se deben incrementar gradualmente con intervalos de, al menos, 2 semanas para poder evaluar la respuesta del paciente.

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a captopril, a cualquier 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 4.6).
- El uso concomitante de Captopril Alter 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).
- Uso concomitante con sacubitril/valsartán: El tratamiento con captopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5).

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 presenten depleción de volumen y/o de sodio (debido a una terapia diurética intensa, restricción de sal en la dieta, diarrea, vómitos), pacientes con insuficiencia cardíaca, o sometidos 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 potenciales efectos hipotensivos al iniciar el tratamiento con captopril pueden minimizarse discontinuando el diurético o incrementando la ingesta de sal aproximadamente una semana antes del inicio del tratamiento con captopril, o iniciando el tratamiento con dosis menores (6,25 o 12,5 mg). De forma alternativa, debe realizarse una supervisión médica durante al menos una hora tras la administración de la dosis inicial. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación a dosis sucesivas, que pueden administrarse sin dificultad una vez que la presión sanguínea ha aumentado. La hipotensión sola no es razón para discontinuar el tratamiento con captopril. La magnitud de la disminución es mayor al inicio del tratamiento; este efecto se estabiliza en una o dos semanas, y generalmente vuelve a los niveles pre-tratamiento en dos meses, sin disminuir su eficacia terapéutica.

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, aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca donde la presión sanguínea era normal o baja, sufrieron disminuciones transitorias de la misma superiores al 20%.

Habitualmente esta hipotensión transitoria es más probable después de cualquiera de las primeras dosis y suele ser bien tolerada, sin producir síntomas o simplemente 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 funcional se encuentran en tratamiento con inhibidores de la ECA. La pérdida de la función renal puede ocurrir con cambios leves en los niveles de creatinina sérica. En estos pacientes, se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas, realizar un ajuste de dosis cuidadoso y monitorización de la función renal bajo estrecha supervisión médica.

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: en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA, incluido captopril, puede aparecer angioedema de las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe. Esto puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar el seguimiento apropiado para asegurar la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En los casos en que la inflamación se limita a cara y labios, la situación normalmente se resuelve sin tratamiento, aunque puede ser apropiado utilizar antihistamínicos para aliviar los síntomas. El edema angioneurótico asociado con el edema faríngeo puede ser fatal. Si el angioedema afecta a la lengua, la glotis o la laringe, puede producir una obstrucción de las vías aéreas y ser fatal. Se debe instaurar un tratamiento de urgencia incluyendo adrenalina subcutánea al 1:1000 (0,3 a 0,5 ml). El paciente debe ser hospitalizado y observado durante, al menos, 12 a 24 horas y no debe ser dado de alta hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo.

Los pacientes negros que reciben inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema en comparación con los pacientes que no son negros.

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

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de captopril. El tratamiento con captopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las 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 el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

En raras ocasiones se ha observado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunas ocasiones no había historial previo de angioedema facial y los niveles de la esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó por procedimientos que incluían escáner CT abdominal o ultrasonidos, o en una cirugía, y los síntomas se resolvieron después de interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debería incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes tratados con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal (ver sección 4.8).

Tos: se ha notificado 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 inhibidores de la ECA debe tenerse en cuenta para un diagnóstico diferencial de la 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 en sangre: los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia 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 pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Hipokalemia: con la combinación de un inhibidor de la ECA y un diurético tiazídico no se descarta la posibilidad de hipokalemia. Debe realizar una monitorización regular de la kalemia.

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

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/cardiomiopatía 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 cardiaca: Durante el tratamiento a largo plazo con captopril, alrededor del 20% de los pacientes desarrollan aumentos estables de nitrógeno ureico (BUN) y creatinina sérica superiores al 20% del valor normal. Menos del 5% de los pacientes, generalmente aquellos con enfermedad renal grave previa, requieren discontinuar el tratamiento debido al aumento progresivo de la creatinina. La mejoría posterior probablemente depende de la gravedad de la insuficiencia renal.

Neutropenia/Agranulocitosis: se han notificado casos de 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 se detecta, normalmente a los tres meses de inicio del tratamiento con captopril.

En pacientes con algún grado de insuficiencia renal (creatinina sérica igual o superior a 1,6 mg/dl) pero sin enfermedad vascular del colágeno, el riesgo de neutropenia observado en los ensayos clínicos fue alrededor del 0,2%. En pacientes con insuficiencia renal, el uso concomitante de alopurinol con captopril se ha asociado con neutropenia. En pacientes con enfermedad vascular del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico o esclerodermia) y función renal desequilibrada, se observó neutropenia en el 3,7% de los pacientes de ensayos clínicos. Por tanto, captopril debe ser utilizado con extrema precaución, y solo después de una evaluación del beneficio-riesgo, en pacientes con enfermedades del colágeno/vasculares en pacientes, en tratamiento con inmunosupresores, con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, especialmente si hay un deterioro previo de la función renal. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que, en pocos casos no respondieron a un tratamiento antibiótico intensivo. Si se utiliza captopril en estos pacientes, se recomienda controlar la fórmula y el recuento leucocitario antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento con captopril, y luego periódicamente. Durante el tratamiento se debe avisar a los pacientes para que notifiquen cualquier signo de infección (pe. dolor de garganta, fiebre), ya que en este caso se debería realizar un recuento diferencial de leucocitos.

Como la discontinuación de captopril y los otros fármacos permite en aproximadamente dos semanas una vuelta a la normalidad en el número de neutrófilos, si se detecta o sospecha neutropenia (recuento de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$), se debe interrumpir el tratamiento con captopril y cualquier otra medicación concomitante (ver sección 4.5) y hacer un estrecho seguimiento al paciente.

Aproximadamente el 13% de los casos de neutropenia tuvieron un final fatal, pero estos casos se produjeron en pacientes con enfermedades graves, que tenían enfermedades vasculares del colágeno, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, o recibían terapia inmunosupresora, o una combinación de estos factores.

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 continua 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 doble-ciego controlado por placebo en 207 pacientes con nefropatía diabética y proteinuria (≥ 500 mg/día) que recibieron 75 mg/día de captopril durante una media de 3 años, hubo una reducción consistente en la proteinuria. Se desconoce si la terapia a corto plazo en pacientes con otro tipo de trastorno renal podría tener efectos similares.

Deberá determinarse si existe proteinuria en 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: dos pacientes que seguían un tratamiento desensibilizante con veneno de himenópteros y que estaban siendo tratados con otro inhibidor de la ECA, enalapril, sufrieron reacciones anafilactoides amenazantes para la vida. En los mismos pacientes, se evitaron estas reacciones al suspender temporalmente el inhibidor de la ECA, pero

reaparecieron cuando se reinstauró inadvertidamente el tratamiento. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con inhibidores de la ECA sometidos a dichos procesos 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, ya que captopril bloqueará la formación de angiotensina II secundaria inducida por la liberación compensatoria de renina. Si aparece hipotensión, y se considera relacionada con este 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.

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.

Embarazo: no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que el tratamiento con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos con antihipertensivos alternativos con un perfil de seguridad establecido para poder ser utilizados durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe cesar inmediatamente, y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Información importante sobre alguno de los componentes de este medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

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 sacubitril/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 en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con captopril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos del potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando captopril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de cilazapril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuentes del potasio en sangre.

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, considerando la administración de una dosis menor.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o 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 utilizarse con precaución los agentes que afecten a la actividad del sistema nervioso simpático (como agentes bloqueantes ganglionares o bloqueantes neuronales adrenérgicos), ya que pueden incrementar el efecto antihipertensivo del captopril.

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

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

Tratamientos para el infarto agudo de miocardio: en pacientes con infarto de miocardio, captopril se puede utilizar concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos, betabloqueantes y/o nitratos.

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. La coadministración de AINES, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, puede provocar un deterioro de la función renal, e incluso una posible insuficiencia renal aguda, particularmente en pacientes con función renal comprometida, pacientes de edad avanzada, o pacientes con disminución de líquidos (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos). La administración crónica de AINES puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA. Se debe monitorizar periódicamente la función renal en pacientes que reciben concomitantemente captopril y AINES.

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

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

Pruebas de laboratorio

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

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Captopril está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

Es sabido que la exposición prolongada a captopril durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad en el feto: función renal disminuida, oligohidramnios (posiblemente derivado de una

función renal fetal disminuida, y que se ha asociado con contracturas de los huesos largos), deformación craneo-facial, y desarrollo hipoplástico de los pulmones. También se han notificado partos prematuros, retraso de la osificación craneal, en el crecimiento intrauterino y ductus arteriosus). También puede inducir toxicidad en neonatos (insuficiencia renal neonatal, hipotensión, hipoplasia del esqueleto neonatal, anuria, fallo renal reversible o irreversible, hiperkalemia, e incluso muerte) (ver también 5.3).

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

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

Lactancia

Datos farmacocinéticos limitados demuestran que se presentan concentraciones muy bajas de captopril en la leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de captopril cuando se amamanta a niños prematuros o durante las primeras semanas después del parto, debido al hipotético riesgo de padecer efectos cardiovasculares y renales y por no existir suficiente evidencia clínica. Debido al riesgo de aparición de reacciones adversas graves se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con captopril, teniendo en cuenta la importancia que tenga el tratamiento para la madre.

En caso de lactantes de mayor edad, puede considerarse el uso de captopril en una madre lactante siempre que el tratamiento sea necesario para la madre y se observe al niño en busca de cualquier efecto adverso.

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

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen en base a la siguiente clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse 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 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

Frecuentes: 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, cefalea y parestesia.
Raras: somnolencia.
Muy raras: accidente cerebrovascular, incluyendo ictus y síncope.

Trastornos oculares

Muy raras: visión borrosa.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia o taquiarritmia, angina de pecho, palpitaciones.
Muy raras: 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 raras: broncoespasmo, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, irritación gástrica, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, úlcera péptica.
Raras: estomatitis/ulceraciones aftosas, angioedema intestinal (ver sección 4.4).
Muy raras: glositis y pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: función hepática deteriorada y colestasis (incluyendo ictericia), hepatitis incluyendo necrosis hepática, elevaciones de las enzimas hepáticas (transaminasa y fosfatasa alcalina) 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.
Muy raras: síndrome nefrótico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: disfunción erectil, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: dolor torácico, fatiga, malestar.
Muy raras: fiebre.
No conocida: astenia.

Exploraciones complementarias

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

Los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ECA parecen resultar fundamentalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el plasma. La renina es una enzima endógena sintetizada por los riñones y liberada a la circulación, donde convierte angiotensinógeno en angiotensina-I, un 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 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.

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.

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.

Lactancia

En el informe realizado con doce mujeres que tomaban 100 mg de captopril 3 veces al día por vía oral, el pico medio en leche fue 4,7 µg/L producido 3,8 horas después de la dosis. Basándose en estos datos, la dosis máxima diaria que recibiría un niño lactante es inferior al 0,002% de la dosis diaria de la madre.

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
Almidón de maíz
Acido esteárico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Captopril Alter 25 mg comprimidos: envases de 60 comprimidos.
Captopril Alter 50 mg comprimidos: envases de 30 comprimidos.

Los comprimidos se envasan en blíster de PVC/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Alter, S.A.
C/ Mateo Inurria 30
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Captopril Alter 25 mg comprimidos EFG: 62.318
Captopril Alter 50 mg comprimidos EFG: 62.319

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

Fecha de la p autorización: 01/febrero/1999.
Fecha de la última renovación: 06/noviembre/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2019.