

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

CAPTOPRIL TAMARANG 12,5 mg comprimidos EFG  
CAPTOPRIL TAMARANG 25 mg comprimidos EFG  
CAPTOPRIL TAMARANG 50 mg comprimidos EFG  
CAPTOPRIL TAMARANG 100 mg comprimidos EFG

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido de CAPTOPRIL TAMARANG 12,5 mg contiene:

Captopril.....12,5 mg.

Lactosa .....22,80 mg

Cada comprimido de CAPTOPRIL TAMARANG 25 mg contiene:

Captopril.....25 mg.

Lactosa .....45,60 mg

Cada comprimido de CAPTOPRIL TAMARANG 50 mg contiene:

Captopril.....50 mg.

Lactosa .....91,20 mg.

Cada comprimido de CAPTOPRIL TAMARANG 100 mg contiene:

Captopril.....100 mg.

Lactosa .....182,40 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos de CAPTOPRIL TAMARANG 12,5 mg: Comprimidos blancos, en forma de cápsula con caras planas y bordes biselados, ranurados en ambas caras y marcados con “APO” en una cara y “12,5” en la otra.

Comprimidos de CAPTOPRIL TAMARANG 25 mg: Comprimidos blancos, de forma cuadrada y biconvexa, ranurados en una cara y marcados con “APO 25” en la otra.

Comprimidos de CAPTOPRIL TAMARANG 50 mg: Comprimidos blancos, de forma ovalada y biconvexa, ranurados en una cara y marcados con “APO 50” en la otra.

Comprimidos de CAPTOPRIL TAMARANG 100 mg: Comprimidos blancos, de forma ovalada y biconvexa, ranurados en una cara y marcados con “APO 100” en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

**Hipertensión:** Captopril está indicado en el tratamiento de la hipertensión.

**Insuficiencia cardiaca:** Captopril está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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 cardiaca 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**

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 dos semanas, hasta 100-150 mg/día dividida en dos dosis, según se considere necesario para alcanzar la presión arterial deseada. Captopril puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente con diuréticos tiazídicos. Un régimen posológico de una vez al día puede ser adecuado cuando se añade una medicación antihipertensiva concomitante, como los diuréticos tiazídicos.

En pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activo (hipovolemia, hipertensión renovascular, descompensación cardiaca) es preferible comenzar con una dosis única de 6,25 mg 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 cardiaca:** El tratamiento con captopril para la insuficiencia cardiaca se debe iniciar bajo estrecha supervisión médica. La dosis inicial habitual es de 6,25 mg – 12,5 mg dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID). El ajuste de dosis hasta la dosis de mantenimiento (75-150 mg al día) se debe realizar según la respuesta del paciente, el estado clínico y su tolerabilidad, hasta un máximo de 150 mg al día administrados en dos dosis. Las dosis se deben incrementar gradualmente con intervalos de, al menos, 2 semanas para poder evaluar la respuesta del paciente.

### **Infarto de miocardio:**

– *Tratamiento a corto plazo:* en pacientes que están en 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 dos 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 la presión arterial) hasta que se alcance la 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 dos días y, posteriormente, aumentar a 25 mg 3 veces al día, en ausencia de reacciones 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 cardiaca, 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 recomendada de Captopril es de 75 - 100 mg al día, divididos en varias dosis. Si se desea una reducción adicional de la presión arterial, se pueden añadir otros medicamentos antihipertensivos.

**Insuficiencia renal:** Debido a que captopril se excreta principalmente por vía renal, en pacientes con deterioro de la función renal se debe reducir la dosis o administrarla a intervalos más prolongados. Si se precisara el tratamiento diurético concomitante, los diuréticos del asa (pe. furosemida) son preferibles a las tiazidas en pacientes con deterioro renal grave. En pacientes con deterioro de la función renal, se pueden recomendar las siguientes dosis diarias para evitar la acumulación de captopril.

Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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 ancianos:** Como ocurre con otros agentes antihipertensivos, en pacientes ancianos que pueden tener reducida la función renal y presentar otras disfunciones orgánicas, se debe iniciar el tratamiento con dosis inferiores (6,25 mg administrados dos veces al día) (ver tabla anterior y sección 4.4).

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

**Niños y adolescentes:** 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 los adultos), la dosis inicial debe ser solamente 0,15 mg de captopril/kg de peso. En niños, generalmente captopril se administra tres veces al día, pero la dosis y el intervalo de administración deben adaptarse de forma individual dependiendo de la respuesta del paciente.

### 4.3. Contraindicaciones

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

### 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 o hemodiálisis. Antes de la administración de un inhibidor de la ECA se debe corregir la depleción de volumen y/o sodio y se debe considerar la administración de una dosis inicial inferior. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un riesgo mayor de hipotensión por lo que, cuando se inicia el tratamiento con un inhibidor de la ECA, se recomienda una dosis inicial inferior. Se debe tener precaución cuando se incrementa 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 pacientes con enfermedad isquémica cerebrovascular o cardiovascular puede incrementar el riesgo de infarto de miocardio o de ictus. Si aparece hipotensión, se debe colocar el paciente en posición supina. Puede ser necesaria la repleción de volumen con solución salina normal administrada por vía intravenosa.

**Hipertensión renovascular:** hay riesgo mayor de hipotensión y de insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de 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.

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

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



Se debe instaurar un tratamiento de urgencia. El paciente debe ser hospitalizado y observado durante, al menos, 12 a 24 horas y no debe ser dado de alta hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo.

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

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

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

**Litio:** No se recomienda la combinación de litio y captopril (ver sección 4.5)

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

**Neutropenia/Agranulocitosis:** se ha 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. Captopril debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedades del colágeno/vasculares en pacientes en tratamiento con inmunosupresores, con alupurinol o procainamida o una combinación de estos factores, especialmente si hay 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 la fórmula y el recuento leucocitario antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante los tres 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 (p.e. 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). En la mayoría de los pacientes, el recuento de neutrófilos vuelve rápidamente a la normalidad tras la interrupción del tratamiento con captopril.

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

La mayoría de 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 seis meses, tanto si se continúa el tratamiento con captopril como si no. Los parámetros de función renal como

nitrógeno ureico (BUN) y la creatinina raramente se alteran en los pacientes con proteinuria. Deberá estimarse la proteinuria de los pacientes con enfermedad renal previa (mediante tiras reactivas con la primera orina de la mañana) antes del tratamiento, y periódicamente, una vez iniciado éste.

**Reacciones anafilactoides durante la desensibilización:** en raras ocasiones se han comunicado reacciones anafilactoides prolongadas con riesgo para la vida en pacientes sometidos a tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros mientras recibían tratamiento con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, estas reacciones se evitaron cuando se suspendió temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA, pero reaparecieron con una estimulación 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 durante el tratamiento con agentes anestésicos que reducen la presión arterial. Si aparece hipotensión, se debe corregir mediante la expansión del 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 de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

**Lactosa:** Captopril contiene lactosa, por lo tanto este medicamento no se debe utilizar en casos de galactosemia congénita, malabsorción de glucosa y galactosa o síndromes de deficiencia de lactasa (enfermedades metabólicas raras).

**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.

**Embarazo:** no se debe iniciar ningún tratamiento con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los IECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los IECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

#### **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio:** Los inhibidores de la ECA atenúan la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (espirolactona, triamterene o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contenga potasio puedan provocar un aumento significativo del potasio sérico. Si, debido a una hipopotasemia demostrada, se considera indicado el uso concomitante de estos productos, se deberán utilizar con precaución y

realizar una vigilancia frecuente del potasio sérico (ver sección 4.4).

**Diuréticos** (tiazídicos o diuréticos del asa): el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al inicio del tratamiento con captopril (ver sección 4.4). Los efectos hipotensores pueden reducirse interrumpiendo el diurético, 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 del calcio de acción prolongada). La administración concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores del captopril. El tratamiento con nitroglicerina y con nitratos, o con otros vasodilatadores, se debe utilizar con precaución.

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

**Litio:** durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA se han detectado incrementos reversibles de los niveles séricos de litio y toxicidad por litio. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y potenciar el riesgo ya elevado de toxicidad por litio con inhibidores de la ECA. No se recomienda la administración de captopril con litio, pero, si la combinación se considera 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 inmunodepresores:** 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 esteroides:** se ha descrito que los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y los inhibidores de la ECA producen un efecto aditivo en el incremento de los niveles de potasio sérico, mientras que la función renal puede disminuir. En principio, estos efectos son reversibles. Raramente puede ocurrir insuficiencia renal aguda, particularmente en pacientes con función renal comprometida como los ancianos y deshidratados. La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA.

**Simpaticomiméticos:** puede 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. Embarazo y lactancia

**Embarazo:** no se recomienda el uso de los IECAs durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los IECAs 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 de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con IECAs, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los IECAs y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también sección 5.3. “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Si se produce una exposición a IECAs a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECAs deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

**Lactancia:** Captopril está contraindicado durante el período de lactancia.

## 4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

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

## 4.8. Reacciones adversas

A continuación se detallan las reacciones adversas comunicadas con el tratamiento de captopril y/u otro inhibidor de la ECA, que pueden ser: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) o Muy raras ( $< 1/10,000$ ), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

### 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 y/o test ANA-positivo.

**Trastornos del metabolismo y nutrición:**

Raros: 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

Raros: somnolencia, cefalea y parestesia

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

Muy raros: glositis, úlcera péptica, pancreatitis.

**Trastornos hepatobiliares:**

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

**Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:**

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

Poco frecuentes: angioedema (ver sección 4.4).

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

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:**

Muy raros: mialgia, artralgia.

**Trastornos renales y urinarios:**

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

**Trastornos del sistema reproductor y de la mama:**

Muy raros: impotencia, ginecomastia

**Trastornos generales:**

Poco frecuentes: dolor torácico, fatiga, malestar.

Muy raros: fiebre.

**Hallazgos de laboratorio:**

Muy raros: 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.

**4.9. Sobredosis**

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

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

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, código ATC: C09AA01. Captopril es un inhibidor competitivo, altamente selectivo, de la enzima convertidora de la angiotensina-I (inhibidores de la ECA). Los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ECA parecen resultar fundamentalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el plasma. La renina es una enzima endógena sintetizada por los riñones y liberada a la circulación, donde convierte angiotensinógeno en angiotensina-I, un decapeptido relativamente inactivo. La angiotensina-I se convierte mediante la enzima convertidora de la angiotensina, una peptidilpeptidasa, 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 segrega 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 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 reacción 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 comparada 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 el 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 del sexo del paciente, localización del infarto y tratamientos concomitantes con eficacia probada durante el periodo 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



insulinodependiente (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 con 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. La absorción 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 intestinal 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. Mas del 95% de la dosis absorbidas se elimina en orina a las 24 horas; del 40 al 50% como fármaco inalterado y el resto como metabolitos disulfuros inactivos (disulfuro de captopril y disulfuro de cisteína de captopril). Una función renal deteriorada puede originar acumulación del fármaco. Por lo tanto, en pacientes que presenten alteración de la función renal, se debe reducir la dosis y/o prolongar el intervalo de dosis (ver sección 4.2).

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

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa (hidratada, atomizada)  
Celulosa microcristalina  
Croscarmellosa sódica  
Estearato de magnesio  
Dióxido de silicón coloidal.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Período de validez**

2 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 preservarlo de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

Los comprimidos de captopril se envasan en blister constituido por una cara de aluminio y otra de PVC se presenta en blisters de PVC/Aluminio.

CAPTOPRIL TAMARANG 12,5 mg comprimidos: cada envase contiene 20 comprimidos

CAPTOPRIL TAMARANG 25 mg comprimidos: cada envase contiene 60 comprimidos

CAPTOPRIL TAMARANG 50 mg comprimidos: cada envase contiene 30 comprimidos

CAPTOPRIL TAMARANG 100 mg comprimidos: cada envase contiene 15 comprimidos

### **6.6. Instrucciones de uso/manipulación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Tamarang, S.A.

C/ Balmes, 84 4º-2ª

08008 Barcelona - España

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CAPTOPRIL TAMARANG 12,5 mg comprimidos: 62.266

CAPTOPRIL TAMARANG 25 mg comprimidos: 62.267

CAPTOPRIL TAMARANG 50 mg comprimidos: 62.268

CAPTOPRIL TAMARANG 100 mg comprimidos: 62.269

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

Primera autorización: Noviembre de 1998

Última renovación de la autorización: Noviembre de 2003



## **10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO**

Febrero 2010

MINISTERIO DE  
SANIDAD Y  
CONSUMO  
Agencia  
Española de  
Medicamentos y  
Productos  
Sanitarios

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

