

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

captópril cinfa 25 mg comprimidos EFG
captópril cinfa 50 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de captópril cinfa 25 mg contiene 25 mg de captópril.
Excipientes: cada comprimido contiene 25 mg de lactosa.

Cada comprimido de captópril cinfa 50 mg contiene 50 mg de captópril.
Excipientes: cada comprimido contiene 50 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

captópril cinfa 25 mg: Los comprimidos son de color blanco, cilíndricos, biconvexos, biranurados y con la inscripción C25C.

captópril cinfa 50 mg: Los comprimidos son de color blanco, cilíndricos, biconvexos, ranurados y con la inscripción C50C.

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión: captópril cinfa está indicado en el tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia cardíaca: captópril cinfa 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): captópril cinfa 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: captópril cinfa está indicado en pacientes clínicamente estables con disfunción ventricular izquierda asintomática (fracción de eyección $\leq 40\%$).

Nefropatía diabética tipo I: captópril cinfa 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 deber ser individualizada dependiendo del perfil del paciente (ver sección 4.4) y de la

respuesta de la presión arterial. La dosis máxima diaria recomendada es de 150 mg.

Posología:

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

Infarto de miocardio:

- *Tratamiento a corto plazo:* en pacientes que están en una situación hemodinámica estable, el tratamiento con captopril cifa 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 cifa 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 cifa 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 cifa de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. captopril cifa 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 cinfa es de 75-100 mg divididos en varias dosis. Si se desea una reducción adicional de la presión arterial, se pueden añadir otros medicamentos antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

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

Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis inicial diaria (mg)	Dosis máxima diaria (mg)
>40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
<10	6,25	37,5

Personas de edad avanzada: como ocurre con otros agentes antihipertensivos, en personas de edad avanzada que puedan 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 y adolescentes: la eficacia y seguridad de captopril no se ha establecido completamente. El uso de captopril en la población pediátrica y en 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.

Método de administración:

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

Los comprimidos de captopril cinfa presentan unas ranuras que permiten un fraccionamiento de los mismos para ajustar la dosis a las necesidades del paciente según indique el médico. Las fracciones no administradas deben guardarse en lugar seco.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a captopril o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a cualquier otro inhibidor de la ECA.
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con fármacos inhibidores de la ECA.
- Edema angioneurótico hereditario/idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.4 y sección 4.6).
- El uso concomitante de captopril con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60

ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

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 incremente la dosis de captopril o de diurético en pacientes con insuficiencia cardíaca.

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

Hipertensión renovascular: hay un riesgo mayor de hipotensión 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 \leq 40 ml/min), la dosis inicial de captopril o de enalapril 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 los 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 estén tomando otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (por ejemplo, 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.

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.

Litio: no se recomienda la combinación de litio y captopril cínfa (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 deben evitar en casos de shock cardiogénico y de obstrucción hemodinámicamente significativa.

Neutropenia/Agranulocitosis: se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido captopril. En pacientes con función renal normal y ninguna otra complicación, la neutropenia ha aparecido en raras ocasiones. captopril cínfa debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedades del colágeno/vasculares en pacientes en tratamiento con inmunosupresores, con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, especialmente si hay un deterioro previo de la función renal. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que, en pocos casos no respondieron a un tratamiento antibiótico intensivo.

Si se utiliza captopril cínfa 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 cínfa, y luego periódicamente. Durante el tratamiento se debe avisar a los pacientes para que notifiquen cualquier signo de infección (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre), ya que en este caso se debería realizar un recuento diferencial de leucocitos. Si se detecta o sospecha neutropenia (recuento de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$), se debe interrumpir el tratamiento con captopril cínfa 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 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.

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

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

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

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

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

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: durante el embarazo, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA a menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6)

Advertencias sobre excipientes

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: los inhibidores de la ECA atenúan la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamterene o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contengan potasio puedan provocar un aumento significativo del potasio sérico. Si debido a una

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

Diuréticos (tiazídicos o diuréticos del asa): el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al inicio del tratamiento con captopril cinfa (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 cinfa. 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.

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).

Tratamientos para el infarto agudo de miocardio: en pacientes con infarto de miocardio, captopril cinfa 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 cinfa 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, y la función renal puede disminuir. En principio, estos efectos son reversibles. Raramente puede ocurrir insuficiencia renal aguda, particularmente en pacientes con función renal comprometida como los ancianos o deshidratados. La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA.

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

Antidiabéticos: estudios farmacológicos han demostrado que los inhibidores de la ECA, captopril incluido, pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los antidiabéticos orales como la sulfonilurea en 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 cinfa puede originar falsos positivos en el test de acetona en orina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

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

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere esencial, los pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si la exposición a inhibidores de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los niños de madres que hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente en relación a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia:

Los limitados datos farmacocinéticos demuestran muy bajas concentraciones en la leche humana (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de captopril cinfa en la lactancia de niños prematuros y en las primeras semanas después del parto, debido al hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica. En caso de un lactante más mayor, puede considerarse el uso de captopril cinfa en una madre que está dando el pecho si este tratamiento es necesario para ella y debe observarse al niño por si aparece cualquier efecto adverso.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

Muy frecuentes: $\geq 1/10$.

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.

Raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$.

Muy raras $< 1/10000$,

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 nutrición:

Raras: anorexia.

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

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: trastornos del sueño.

Muy raras: confusión, depresión.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: alteración del gusto, mareos.

Raras: somnolencia, cefalea y parestesia.

Muy raras: incidentes cerebrovasculares incluyendo ictus y síncope.

Trastornos oculares:

Muy raras: visión borrosa.

Trastornos cardíacos:

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

Muy raras: 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.

Raras: estomatitis/ulceraciones aftosas.

Muy raras: glositis, úlcera péptica, pancreatitis.

Trastornos hepato biliares:

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

Trastornos del tejido de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Poco frecuentes: angiodedema (ver sección 4.4).

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raras: mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios:

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy raras: impotencia, ginecomastia.

Trastornos generales:

Poco frecuentes: dolor torácico, fatiga, malestar.

Muy raras: fiebre.

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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 vagues extensas se deben tratar administrando atropina. Se debe considerar el uso de marcapasos. Captopril se puede eliminar de la circulación por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

cual conduce a una disminución de la actividad vasopresora y a una reducción de la secreción de aldosterona que, aunque se trata de una disminución pequeña, puede producir pequeños incrementos en las concentraciones de potasio sérico, acompañados de pérdida de sodio y líquidos. El cese del feedback negativo de la angiotensina- II sobre la secreción de renina produce un incremento de la actividad de la renina en plasma. Otra de las funciones de la enzima convertidora es degradar la bradicinina, un péptido con gran efecto vasodilatador, a metabolitos inactivos. Por lo tanto, la inhibición de la ECA produce un aumento de la actividad del sistema cinina-caliceína tanto local como circulante, lo cual contribuye a la vasodilatación periférica mediante la activación del sistema de prostaglandinas; es posible que este mecanismo esté implicado en el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA y sea responsable de ciertas reacciones adversas.

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

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

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

En la mayoría de los pacientes el efecto antihipertensivo comenzó a los 15-30 minutos de la administración oral de captopril; el efecto máximo se alcanzó a los 60-90 minutos. La reducción máxima de la presión arterial de una dosis definida de captopril se produjo a las tres o cuatro semanas. A la dosis diaria recomendada, el efecto antihipertensivo persiste incluso durante el tratamiento a largo plazo.

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

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

En un amplio estudio controlado con placebo en pacientes que presentaban disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección (LVEF) $\leq 40\%$) después de un infarto de miocardio, se mostró que captopril (administrado entre los días 3 y 16 posteriores al inicio del infarto) prolongó la supervivencia y redujo la mortalidad cardiovascular. La reducción de la mortalidad cardiovascular se manifestó como un retraso en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca sintomática y una reducción en la necesidad de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca comparado con placebo. Hubo también una reducción de infarto de miocardio recurrente y de la necesidad de procedimientos de revascularización cardíaca y/o de la necesidad de medicación adicional con diuréticos y/o digitálicos o un incremento de la posología comparado con placebo.

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

Otro amplio estudio controlado con placebo en pacientes con infarto de miocardio mostró que captopril (administrado durante las 24 horas posteriores al inicio del episodio y durante un mes) redujo de forma significativa la mortalidad total después de 5 semanas comparado con placebo. El efecto favorable de captopril sobre la mortalidad total se detectó incluso después de un año. No se encontró indicación de un efecto negativo en relación a la mortalidad temprana durante el primer día de tratamiento.

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

Nefropatía diabética tipo I

En un estudio doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes con diabetes 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 placebo, y se notificaron 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 de doce mujeres que toman 100 mg de captopril oral 3 veces al día, la media del nivel de la leche fue 4.7µg / L y se produjo 3,8 horas después de la dosis. Basándose en estos datos, la dosis diaria máxima que un lactante puede recibir es inferior al 0,002% de la dosis diaria materna

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

celulosa microcristalina (E-460), lactosa, almidón de maíz, ácido esteárico y sílice coloidal anhidra.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de captopril se envasan en blister constituido por una capa de aluminio y otra de PVC-PVDC.

captopril 25 mg: envase que contiene 60 comprimidos.

captopril 50 mg: envase que contiene 30 comprimidos.

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 CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

captopril cinfa 25 mg comprimidos EFG: 62.304.
captopril cinfa 50 mg comprimidos EFG: 62.305.

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

Noviembre de 1998.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo de 2016