

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CAPTOPRIL® ESTEVE E.F.G.
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	CAPTOPRIL® ESTEVE 12,5 E.F.G.: Cada comprimido contiene 12,5 mg de captopril (DCI) CAPTOPRIL® ESTEVE 25 E.F.G.: Cada comprimido contiene 25 mg de captopril (DCI). CAPTOPRIL® ESTEVE 50 E.F.G.: Cada comprimido contiene 50 mg de captopril (DCI). CAPTOPRIL® ESTEVE 100 E.F.G.: Cada comprimido contiene 100 mg de captopril (DCI).
3. FORMA FARMACÉUTICA	Comprimidos ranurados.
4. DATOS CLÍNICOS	4.1. Indicaciones terapéuticas. Hipertensión: CAPTOPRIL® ESTEVE está indicado en el tratamiento de la hipertensión. CAPTOPRIL® ESTEVE es eficaz sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente con los diuréticos tiazídicos. Los efectos hipotensores de CAPTOPRIL® ESTEVE y de las tiazidas son prácticamente aditivos. Insuficiencia cardíaca: CAPTOPRIL® ESTEVE está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Aunque su efecto terapéutico no requiere la presencia de digital, en la mayor parte de los ensayos clínicos realizados el paciente recibía diuréticos y digital junto con captopril. Infarto de miocardio: CAPTOPRIL® ESTEVE está indicado en el post-infarto de miocardio tras 72 horas de estabilidad hemodinámica en pacientes que hayan presentado insuficiencia cardíaca en el curso de la enfermedad o que tengan evidencia de fracción de eyección disminuida. Nefropatía diabética: CAPTOPRIL® ESTEVE está indicado en el tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes insulindependientes, ya sean normotensos o hipertensos. CAPTOPRIL® ESTEVE previene la progresión de la enfermedad renal y reduce las secuelas clínicas que a ella se asocian (incluyendo la necesidad de diálisis, trasplante renal y la mortalidad). 4.2. Posología y forma de administración. Hipertensión: Antes de iniciar el tratamiento con CAPTOPRIL® ESTEVE deben considerarse: el tratamiento antihipertensivo reciente, las cifras tensionales, la restricción de sal en la dieta y otras situaciones clínicas. Si es posible, deberá retirarse la medicación antihipertensiva previa una semana antes del inicio del tratamiento con CAPTOPRIL® ESTEVE . La dosis inicial de CAPTOPRIL® ESTEVE es de 50 mg al día. Si no se consigue reducir satisfactoriamente la tensión arterial tras una o dos semanas de tratamiento, la dosis puede incrementarse a 100 mg en dosis única diaria o dividida en dos dosis. La dosis de CAPTOPRIL® ESTEVE para tratar la hipertensión generalmente no debe exceder los 150 mg al día. En ningún caso se debe superar una dosis máxima de 450 mg al día de CAPTOPRIL® ESTEVE . La restricción concomitante de sodio puede ser beneficiosa cuando se utiliza CAPTOPRIL® ESTEVE en monoterapia. Si la presión sanguínea no se ha controlado adecuadamente tras una o dos semanas de tratamiento, se deberá añadir una dosis baja de un diurético tipo tiazida como hidroclorotiazida (25 mg/día). La dosis de diurético puede incrementarse a intervalos de una a dos semanas hasta alcanzar la dosis antihipertensiva máxima habitual. Si se inicia la terapia con CAPTOPRIL® ESTEVE en pacientes en tratamiento con diuréticos, éste deberá iniciarse bajo estricto control médico. En pacientes con hipertensión grave (p.e., hipertensión acelerada o maligna) en los que no es deseable o posible una interrupción temporal de la terapia antihipertensiva, o si está indicado un rápido descenso de la tensión arterial, deberá continuarse con el diurético, pero se interrumpirá la medicación antihipertensiva restante, para iniciar rápidamente y bajo estricto control médico, la administración de CAPTOPRIL® ESTEVE a dosis de 25 mg dos o tres veces al día. Cuando la situación clínica del paciente lo requiera, la dosis diaria de CAPTOPRIL® ESTEVE podrá incrementarse (manteniendo la terapia con diurético) cada 24 h o menos, bajo supervisión médica continuada, hasta lograr un control satisfactorio de la tensión arterial o alcanzar la dosis máxima de CAPTOPRIL® ESTEVE. En este régimen la asociación de un diurético más potente (p.e., furosemida) puede también estar indicada. Insuficiencia cardíaca: Antes de iniciar la terapia debe considerarse el tratamiento previo con diuréticos y la posibilidad de depleción grave de sal/volumen. En pacientes normotensos o hipotensos que hayan sido tratados con diuréticos y que puedan estar hiponatremicos y/o hipovolémicos, una dosis inicial de 6,25 ó 12,5 mg administrada tres veces al día puede minimizar la magnitud o la duración del efecto hipotensor. En estos pacientes la dosis diaria habitual puede alcanzarse en los días siguientes. Para la mayoría de los pacientes la dosis diaria inicial es de 25 mg tres veces al día. Tras alcanzar la dosis de 50 mg tres veces al día, los incrementos posteriores de dosis deben retrasarse, al menos cada dos semanas o más si es posible, para establecer una respuesta satisfactoria. La mayoría de los pacientes estudiados presentaron una mejoría clínica significativa con dosis de 50 ó 100 mg tres veces al día. No debe superarse una dosis máxima de 450 mg/día de CAPTOPRIL® ESTEVE. Generalmente, CAPTOPRIL® ESTEVE se administrará asociado con un diurético y digital. El tratamiento con CAPTOPRIL® ESTEVE se iniciará bajo estricto control médico. Infarto de miocardio con disfunción ventricular: El tratamiento debe iniciarse precozmente, a partir del 3er día post-infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 6,25 mg , la dosis de CAPTOPRIL® ESTEVE se incrementará a 12,5 mg 3 veces al día, y de forma gradual en función de la tolerancia a 25 mg 3 veces al día, hasta una dosis de 150 mg al día. Si se presentase hipotensión sintomática, se requerirá una reducción de la dosis. Los intentos sucesivos por alcanzar la dosis óptima de 150 mg deberán basarse en la tolerancia del paciente a CAPTOPRIL® ESTEVE. CAPTOPRIL® ESTEVE puede ser administrado a pacientes en tratamiento con otras terapias post-infarto de miocardio, como trombolíticos, salicilatos o b-bloqueantes. Nefropatía diabética: En los pacientes con nefropatía diabética, la dosis recomendada de CAPTOPRIL® ESTEVE, es de 75 a 100 mg al día fraccionados en varias tomas. Si se precisara una reducción de la presión arterial mayor que la obtenida con estas dosis, se pueden asociar a captopril beta-bloqueantes, vasodilatadores o hipotensores de acción central. CAPTOPRIL® ESTEVE a dosis diarias de 75 a 100 mg en tomas fraccionadas se suele tolerar bien en pacientes con nefropatía diabética y deterioro leve a moderado de la función renal. Niños y lactantes: La dosis usual es de 0,30 mg/kg de peso, 3 veces al día. En niños propensos a la hipotensión, la dosis inicial debe reducirse a 0,15 mg/kg. Si es preciso, se añadirá un diurético. Ajuste de dosis en insuficiencia renal: CAPTOPRIL® ESTEVE se excreta principalmente por vía renal. Por ello, la eliminación es más lenta en los pacientes con insuficiencia renal. Estos pacientes pueden responder a dosis inferiores o intervalos más prolongados (menos frecuentes)

de CAPTOPRIL® ESTEVE. Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal significativa, deberá reducirse la dosis diaria inicial de CAPTOPRIL® ESTEVE, y se realizarán incrementos menores y más lentos (con intervalos de 1 a 2 semanas). Si se precisara tratamiento diurético concomitante, los diuréticos de asa (p.e., furosemida) son preferibles a las tiazidas en pacientes con deterioro renal grave.

4.3. Contraindicaciones.

CAPTOPRIL® ESTEVE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento o a cualquier inhibidor del enzima convertor de la angiotensina (IECA) (p.e. pacientes que hayan presentado angioedema durante la terapia con cualquier IECA).

Uso pediátrico:

No se ha establecido la eficacia y seguridad de captopril en niños ni lactantes. Se utilizará bajo estricto control médico y exclusivamente en los casos en que los beneficios potenciales justifiquen posibles riesgos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Angioedema: Se han observado casos de angioedema en pacientes tratados con IECA, incluyendo captopril. Si el angioedema afecta a la lengua, glotis o laringe, puede producir obstrucción de las vías aéreas y ser fatal. Se instaurará tratamiento de urgencia con adrenalina subcutánea al 1:1000. Los casos de hinchazón limitados a cara, mucosa oral, labios y extremidades generalmente se resuelven suprimiendo el tratamiento con CAPTOPRIL® ESTEVE; algunos casos precisan tratamiento médico.

Reacciones anafilactoides durante la diálisis de alto flujo y la aféresis de lipoproteínas:

Se han descrito casos de aparición de reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados con membranas de diálisis de alto flujo. También se han detectado reacciones anafilactoides en pacientes que estaban siendo tratados mediante aféresis de lipoproteínas de baja densidad por absorción con sulfato de dextrano. En estos pacientes, debe considerarse la utilización de otro tipo de membrana de diálisis o de medicación.

Neutropenia/Agranulocitosis: La aparición de neutropenia es muy rara (incidencia < 0.02%) en pacientes hipertensos con función renal normal (Cr_s < de 1,6 mg/dl) y no afectados de enfermedad vascular del colágeno. En pacientes con algún grado de insuficiencia renal (Cr_s ≥ 1,6 mg/dl) pero sin enfermedad vascular del colágeno, el riesgo de neutropenia en ensayos clínicos fue aproximadamente de un 0,2%. En pacientes con insuficiencia renal, la utilización de alopurinol concomitantemente con captopril se relaciona con la aparición de neutropenia.

En pacientes con enfermedades vasculares del colágeno (p.e., lupus eritematoso sistémico, esclerodermia) e insuficiencia renal se presentó neutropenia en un 3,7% de los pacientes participantes en ensayos clínicos.

Generalmente, la neutropenia se ha detectado dentro de los tres meses siguientes al inicio de la terapia con CAPTOPRIL® ESTEVE. El recuento de neutrófilos se normaliza a las dos semanas de la retirada de CAPTOPRIL® ESTEVE y las infecciones graves se limitaron a pacientes clínicamente complejos. Aproximadamente, un 13% de las neutropenias fueron fatales, pero casi todos los casos se produjeron en pacientes con enfermedades graves, con enfermedades vasculares del colágeno, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o terapia inmunosupresora, o una combinación de estos factores.

La evaluación del paciente hipertenso o con insuficiencia cardíaca debe incluir siempre la valoración de la función renal.

Si se utiliza captopril en pacientes con deterioro significativo de la función renal debe evaluarse el recuento leucocitario, previamente al inicio de la terapia y con intervalos de 2 semanas durante 3 meses, y luego periódicamente.

Captopril debe utilizarse tras valorar la relación beneficio/riesgo y con precaución, en pacientes con enfermedad vascular del colágeno o que están expuestos a otros fármacos que puedan afectar a la serie blanca o a la respuesta inmune, y específicamente cuando existe alteración de la función renal.

Como la supresión de la terapia con captopril y otros fármacos origina por lo general una rápida restitución del conteo normal de las células blancas, si se confirma la existencia de neutropenia (< 1000 neutrófilos/mm³), se debe interrumpir la administración de CAPTOPRIL® ESTEVE y seguir de cerca la evolución del enfermo.

Proteinuria:

Se ha observado proteinuria >1 g/día en el 0,7% de los pacientes en tratamiento con CAPTOPRIL® ESTEVE.

El 90% de estos pacientes mostraba evidencia de nefropatía previa, había recibido dosis relativamente altas de CAPTOPRIL® ESTEVE (>150 mg/día) o ambos. Aproximadamente 1/5 de los pacientes proteinúricos presentaron síndrome nefrótico.

En la mayoría de los casos, la proteinuria decrece o desaparece en 6 meses tanto si se continúa el tratamiento con CAPTOPRIL® ESTEVE como si no. Los parámetros de función renal como el nitrógeno ureico y la creatinina raramente se alteran en los pacientes con proteinuria.

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó 207 pacientes con nefropatía diabética y proteinuria ≥500 mg al día, se logró una reducción importante en la proteinuria por el tratamiento con captopril a dosis de 75 mg al día durante un tiempo promedio de 3 años. No se sabe si la terapia prolongada con captopril en pacientes afectados de otros tipos de nefropatía tiene efectos similares.

Deberá estimarse la proteinuria de los pacientes con enfermedad renal previa o que reciban más de 150 mg/día de CAPTOPRIL® ESTEVE (mediante tiras reactivas con primera orina de la mañana) antes del tratamiento y periódicamente una vez iniciado éste.

Hipotensión:

En raras ocasiones se observó hipotensión grave en pacientes hipertensos, pero es una consecuencia posible del uso de captopril en pacientes con depleción hidrosalina (p.e., los tratados intensamente con diuréticos), con insuficiencia cardíaca o en diálisis.

En los pacientes hipertensos, puede minimizarse la posibilidad de aparición de hipotensión sintomática con las primeras dosis de captopril aumentando la ingesta de sal o suspendiendo la terapia con diuréticos una semana antes de iniciar el tratamiento con CAPTOPRIL® ESTEVE o iniciando la terapia con dosis bajas (6.25 ó 12.5 mg). Alternativamente, puede darse la primera dosis bajo supervisión médica que debe mantenerse al menos durante una hora tras la toma. La hipotensión transitoria no contraindica la administración de dosis posteriores una vez que haya aumentado la presión arterial.

En pacientes afectados de insuficiencia cardíaca con tensión arterial normal o baja, se detectaron caídas transitorias de la tensión arterial media >20% en aproximadamente la mitad de los pacientes. Esta hipotensión transitoria es más frecuente que aparezca tras las primeras dosis, y suele tolerarse bien, siendo asintomática o acompañándose de una leve sensación de inestabilidad. En estos pacientes, debido a la posible caída brusca de la tensión arterial se debe iniciar el tratamiento bajo estricta supervisión médica.

Una dosis inicial de 6,25 ó 12,5 mg dos o tres veces al día puede minimizar el efecto hipotensor. Los pacientes deben ser controlados durante las dos primeras semanas de tratamiento y siempre que se incremente la dosis de captopril y/o diurético. La hipotensión en sí no es razón suficiente para interrumpir la terapia con captopril. La magnitud de este descenso tensional es máxima al inicio del tratamiento y se estabiliza en 1 ó 2 semanas, volviendo generalmente la presión arterial a sus valores iniciales en 2 meses, sin que se reduzca la eficacia terapéutica.

Insuficiencia renal:

Hipertensión:

En pacientes con hipertensión arterial tratada con captopril, en especial los pacientes que padecen estenosis severa de la arteria renal, se han producido incrementos del nitrógeno ureico y la creatinina sérica tras reducirse la presión arterial con captopril.

De aparecer este síndrome, puede ser preciso reducir la dosis de captopril y/o suspender el diurético.

Insuficiencia cardíaca:

Durante los tratamientos prolongados con captopril, alrededor de un 20% de los pacientes con insuficiencia cardíaca desarrollan elevaciones estables del nitrógeno ureico y la creatinina sérica de más de un 20% sobre su nivel basal.

Menos del 5% de los pacientes, generalmente afectados de enfermedades renales graves previas, precisan la interrupción del tratamiento por el progresivo incremento de la creatinina.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio en algunos pacientes tratados con IECA, captopril incluido. Los pacientes en riesgo de desarrollar hipercalcemia al ser tratados con IECA son: los afectados de 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 con otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p.e., heparina).

Insuficiencia hepática:

Raramente se han asociado los IECA a un síndrome que se inicia con ictericia colestática y progresa a necrosis hepática fulminante y que a veces es mortal. El mecanismo productor de este síndrome es desconocido. En los pacientes tratados con IECA en quienes aparezcan ictericia o elevaciones marcadas de los enzimas hepáticos debe suspenderse el IECA y se debe realizar un seguimiento médico apropiado.

Tos:

Se detectó en el 0,5-2% de los pacientes. Suele ser no productiva, persistente y cede al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe tenerse en cuenta como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia: En pacientes sometidos a cirugía mayor, o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, captopril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si aparece hipotensión y se considera producida por este mecanismo, podría corregirse mediante expansores del volumen plasmático.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Hipotensión

Diuréticos:

Los pacientes tratados con diuréticos, en especial aquellos en los que dicha terapia se ha instaurado recientemente, así como los que siguen una dieta con una restricción de sal severa o están en diálisis, pueden presentar ocasionalmente una caída brusca de la presión sanguínea, generalmente en la primera hora tras recibir la dosis inicial de captopril.

Agentes vasodilatadores:

Se administrarán con precaución los fármacos con actividad vasodilatadora, y se considerará el uso de dosis inferiores a las habituales.

Agentes que modifican la actividad simpática:

Los agentes que modifican la actividad simpática (p.e., agentes bloqueantes ganglionares o bloqueantes de la neurona adrenérgica) deben utilizarse con precaución.

Agentes que incrementan el potasio sérico:

Los diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona, triamtereno o amiloride, y los suplementos de potasio sólo se administrarán, y con precaución, en caso de hipopotasemia documentada, ya que pueden producir un incremento del potasio sérico importante. Los sustitutos de la sal que contienen potasio se utilizarán también con precaución. Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: La indometacina puede reducir el efecto antihipertensivo del captopril, especialmente en caso de hipertensión con reninemia baja. Otros agentes AINES (p.e., salicilatos) pueden tener el mismo efecto.

Litio:

Se han detectado incrementos de los niveles séricos de litio y síntomas de intoxicación en pacientes en tratamiento concomitante con IECA. Estos fármacos deben ser coadministrados con precaución y se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de litio. Si también se administra un diurético, puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio.

Interacción con pruebas de laboratorio:

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

4.6. Embarazo y lactancia.

Si se administran durante el 2º y 3er trimestre del embarazo, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (grupo al que pertenece este fármaco) pueden causar daño y muerte fetal. Si se detecta embarazo, CAPTOPRIL® ESTEVE debe suspenderse lo antes posible.

La concentración de captopril en la leche materna es aproximadamente un 1% de la plasmática. Debido a la posible aparición de efectos adversos graves inducidos por CAPTOPRIL® ESTEVE en los lactantes, deberá decidirse si se suspende el tratamiento o la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de CAPTOPRIL® ESTEVE para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

No procede.

4.8. Reacciones adversas.

Los datos referentes a la incidencia de efectos indeseables están basados en los ensayos clínicos realizados en 7000 pacientes aproximadamente.

Dermatológicas:

Rash, con frecuencia asociado a prurito y en ocasiones con fiebre, artralgias y eosinofilia, pudiendo aparecer durante las cuatro primeras semanas de tratamiento. Suele ser maculopapular y raramente urticarial. Generalmente el rash es leve y desaparece en pocos días reduciendo la dosis, con tratamiento antihistamínico a corto plazo y/o supresión del tratamiento; la remisión puede producirse incluso si se continúa con captopril. Puede aparecer prurito sin rash. También se ha detectado una lesión reversible tipo penfigoide y fotosensibilidad. En raras ocasiones apareció rubor o palidez.

Cardiovasculares:

Hipotensión: Se han observado taquicardia, dolor torácico y palpitaciones en un 1% de los pacientes respectivamente. En menos del 0,3% de los pacientes, angina de pecho, infarto de miocardio, síndrome de Raynaud e insuficiencia cardíaca congestiva.

Gastrointestinales:

Disgeusia: Se ha detectado en un 2-4% de los pacientes, siendo reversible incluso si se mantiene el tratamiento.

Hematológicas:

Neutropenia/agranulocitosis. Se han presentado casos de anemia, trombocitopenia y pancitopenia.

Inmunológicas:

Angioedema: Se ha detectado en un 0,1% de los pacientes.

Respiratorias:

Tos: Se observó en el 0,5-2% de los pacientes.

Renales: Se han visto raramente (<0,2%) insuficiencia renal, síndrome nefrótico, poliuria, oliguria, polaquiuria y proteinuria.

Otros: A continuación se detallan otros efectos indeseables comunicados después de la comercialización de captopril cuya relación e incidencia con CAPTOPRIL® ESTEVE no puede determinarse con precisión:

Generales:

Astenia, ginecomastia.

Cardiovasculares: parada cardíaca, accidente/ insuficiencia cerebrovascular, arritmias, hipotensión ortostática, síncope.

Dermatológicos: pénfigo bulloso, eritema multiforme (incluyendo sdme. de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliativa.

Gastrointestinales: pancreatitis, glositis, dispepsia.

Hematológicos: anemia (incluye casos de anemia aplásica y anemia hemolítica).

Hepatobiliares: ictericia, hepatitis, incluyendo casos raros de necrosis hepática, colestasis.

Metabólicos: hiponatremia sintomática.

Musculoesqueléticos: mialgia, miastenia.

Neurológicos/Psiquiátricos: ataxia, confusión, depresión, nerviosismo, somnolencia.

Respiratorios: broncoespasmo, neumonitis eosinófila, rinitis.

Visuales: visión borrosa.

Urogenitales: impotencia sexual.

Como con los demás IECA, se ha descrito un síndrome que incluye fiebre, mialgia, artralgia, nefritis intersticial, vasculitis, rash u otras manifestaciones dermatológicas, eosinofilia y elevación de la VSG.

Valores anormales en las pruebas de laboratorio

Electrolitos séricos: hiperpotasemia sobre todo en pacientes con insuficiencia renal e hiponatremia, sobre todo en los pacientes sometidos a dieta con restricción de sodio o en tratamiento concomitante con diuréticos.

Pruebas de función renal: elevaciones transitorias de BUN o de la creatinina, especialmente en pacientes que sufren depleción de sal o volumen o están afectados de hipertensión renovascular.

Pruebas de función hepática: elevaciones de las transaminasas hepáticas, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina sérica.

Hematológicos: En algunos casos, se ha descrito la aparición de anticuerpos antinucleares positivos.

4.9. Sobredosificación.

La manifestación más probable de sobredosificación es la hipotensión, que puede ser tratada si fuese necesario, mediante infusión intravenosa de suero salino.

Captopril puede ser eliminado de la circulación sanguínea mediante hemodiálisis, pero en neonatos y niños no hay datos suficientes sobre su eficacia para recomendarla. La diálisis peritoneal no es eficaz, y no existen datos sobre la eficacia de la plasmaféresis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas.

Mecanismo de acción:

Los efectos beneficiosos de CAPTOPRIL® ESTEVE en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca parecen resultar fundamentalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, produciendo una reducción de las concentraciones séricas de angiotensina II y aldosterona. Sin embargo no existe una correlación consistente entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco. La reducción de angiotensina II produce una disminución de la secreción de aldosterona, y, por ello, se pueden producir pequeños incrementos de potasio sérico, junto con pérdidas de sodio y fluidos. Como la ECA es idéntica a la bradiquininasa, captopril puede interferir con la degradación de la bradiquinina incrementando las concentraciones de bradiquinina y prostaglandina E2, pudiendo explicar la falta de correlación entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco.

Las reducciones de presión sanguínea 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 sanguínea puede ser progresiva, pudiendo necesitar varias semanas de tratamiento para alcanzar el efecto terapéutico máximo. Los efectos de reducción de la presión sanguínea de captopril y de los diuréticos tiazídicos son aditivos.

El descenso de tensión arterial es el mismo en posición supina que en decúbito. El ortostatismo y la taquicardia son poco frecuentes, pero pueden aparecer en sujetos con depleción de volumen. La supresión brusca del tratamiento no se asocia con una subida rápida de tensión arterial.

En pacientes con insuficiencia cardíaca se han demostrado disminuciones significativas de las resistencias periféricas (vasculares sistémicas) y de la tensión arterial (poscarga), reducción de la presión pulmonar capilar de enclavamiento (precarga) y de la resistencia vascular pulmonar, aumento del volumen minuto, y un incremento del tiempo de tolerancia al ejercicio. Estos efectos hemodinámicos y clínicos se presentan tras la primera dosis y parecen persistir durante todo el tratamiento.

En un grupo de 2231 pacientes afectados de infarto de miocardio incluidos en el ensayo clínico SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), se ha demostrado que captopril mejora la supervivencia a largo plazo y la evolución clínica en comparación con placebo. Para su inclusión en dicho estudio (multicéntrico randomizado doble ciego, controlado con placebo), los pacientes debían tener entre 21 y 79 años, y presentar disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección de 40%) y sin insuficiencia cardíaca manifiesta. Captopril redujo las tasas de: Mortalidad total (reducción del riesgo 19% $p=0.022$); mortalidad cardiovascular (reducción del riesgo 21% $p=0.017$), aparición de insuficiencia cardíaca sintomática tributaria de tratamiento o aumento de dosis con digital y diuréticos (reducción del riesgo 19% $p=0.008$) o requiriendo el uso de un IECA (reducción del riesgo 35% $p<0.001$); hospitalización por insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo 20% $p=0.034$), infarto de miocardio recurrente (reducción del riesgo 25% $p=0.011$); y necesidad de procedimientos de revascularización coronaria: bypass de arteria coronaria por injerto -CABG- y angioplastia transluminal percutánea coronaria -PTCA- (reducción del riesgo 24% $p=0.014$).

Los efectos cardioprotectores de captopril observados en diversos subgrupos, establecidos por edad, sexo, localización del infarto, o fracción de eyección estuvieron en consonancia con los detectados en la población completa. Captopril mejoró la supervivencia y la evolución clínica aún asociado a otros tratamientos administrados tras el infarto de miocardio, como trombolíticos, beta-bloqueantes y ácido acetil-salicílico.

Los mecanismos potenciales por los que captopril mejora la supervivencia y la evolución clínica tras un infarto de miocardio incluyen: disminución de la dilatación ventricular izquierda progresiva y del deterioro de la función ventricular izquierda e inhibición de la activación neurohumoral.

En un estudio doble-cego, multicéntrico y controlado con placebo que incluyó 409 pacientes afectados de diabetes mellitus insulin-dependiente 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 en un 51% el riesgo de incremento de la creatinina sérica ($p<0.01$) y también en un 51% el riesgo de muerte o enfermedad renal terminal tributaria de diálisis o trasplante renal ($p<0.01$).

Los efectos protectores de la función renal en pacientes en tratamiento con captopril, son aditivos a los beneficios que puedan derivar de la reducción de la presión arterial.

En pacientes con diabetes mellitus y microalbuminuria, captopril reduce la tasa de excreción de albúmina y atenúa la disminución de la tasa de filtración glomerular durante los dos años de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas.

CAPTOPRIL ESTEVE, se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal alcanzándose el pico de niveles plasmáticos aproximadamente en una hora. La absorción mínima es del 75% por término medio. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la absorción en un 30-40%; por tanto captopril debe administrarse una hora antes de la ingesta. Aproximadamente el 25-30% del fármaco circula unido a las proteínas plasmáticas. La vida media aparente de eliminación sanguínea es probablemente inferior a 3 horas.

Más del 95% de la dosis absorbida se elimina por orina; del 40 al 50% como fármaco inalterado y el resto como metabolitos (dímeros de captopril por formación de puentes disulfuro y captopril y cisteína conjugados mediante una unión disulfuro).

La insuficiencia renal puede originar acumulación del fármaco.

Los estudios en animales demuestran que CAPTOPRIL® ESTEVE no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades significativas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.

No hubo evidencia de efectos carcinogénicos en estudios realizados en rata y ratón, de 2 años de duración, en los que se administraron dosis de 50-1350 mg/kg/día de captopril.

Los estudios de toxicidad crónica oral se realizaron en rata, ratón, perro y mono. Los efectos tóxicos relevantes y relacionados con el fármaco incluyen: alteración de la hematopoyesis, toxicidad renal, erosión/ulceración gástrica y alteraciones de los vasos sanguíneos retinianos.

En estudios realizados en rata y hámster preñados no se observaron efectos teratogénicos de captopril. Las dosis utilizadas fueron de hasta 150 veces en hamster y 625 veces en rata la máxima recomendada en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes.

Cada comprimido de CAPTOPRIL® ESTEVE contiene: celulosa microcristalina, almidón de maíz, lactosa y ácido esteárico.

6.2. Incompatibilidades.

No se han descrito.

6.3. Período de validez.

Los comprimidos de CAPTOPRIL® ESTEVE conservados en sus envases originales son estables durante un periodo de 36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación.

No almacenar a temperatura superior a 30°C. Mantener los envases bien cerrados para evitar la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente y PVP.

Los comprimidos de CAPTOPRIL® ESTEVE se envasan en blister constituido por una capa de aluminio y la otra de un complejo de PVC/PVDC.

CAPTOPRIL® 12,5 ESTEVE E.F.G. :

envase conteniendo 20 comprimidos ranurados: PVP 4,67 €, PVP IVA 4,86 €.

CAPTOPRIL® 25 ESTEVE E.F.G. :

envase conteniendo 60 comprimidos ranurados: PVP 12,32 €, PVP IVA 12,81 €.

CAPTOPRIL® 50 ESTEVE E.F.G. :

envase conteniendo 30 comprimidos ranurados: PVP 11,85 €, PVP IVA 12,33 €.

CAPTOPRIL® 100 ESTEVE E.F.G.:

envase conteniendo 15 comprimidos ranurados: PVP 12,73 €, PVP IVA 13,24 €.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

Sin instrucciones especiales.

7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE

Laboratorios Dr. ESTEVE , S.A.
Avda. Mare de Déu de Montse-rrat, 221
08041 Barcelona