



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CAPTOPRIL

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. Inhibidores de la ECA. Monoterapia.

Código ATC: C09AA01.

3.1. Farmacodinamia

Captopril es un inhibidor competitivo y selectivo de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA). Al inhibir la ECA e impedir con ello la transformación de angiotensina I en angiotensina II, se reduce el efecto vasopresor asociado a ésta y su actividad estimulante sobre la corteza suprarrenal, lo cual conduce a supresión de la secreción de aldosterona y de su acción elevadora del volumen sanguíneo. El resultado final será la disminución de la resistencia vascular periférica y, consecuentemente, de la presión arterial.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración por vía oral el captopril se absorbe en un 60 - 75% en el tracto gastrointestinal generando concentraciones séricas pico en 1 - 1,5 horas y un inicio de acción hipotensora apreciable en 15 minutos que se hace máximo a las 1 - 2 horas. El efecto terapéutico máximo, sin embargo, puede requerir varias semanas de tratamiento. Los alimentos reducen su biodisponibilidad en un 25 - 40%.

Distribución

Se distribuye ampliamente a los tejidos, excepto al sistema nervioso central. Aproximadamente el 25 - 30% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas. Difunde en pequeña magnitud a la leche materna y atraviesa la placenta. Estudios en animales demuestran que captopril no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades significativas.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Biotransformación

Se metaboliza en un 50% en el hígado a productos inactivos que se excretan, junto a un 40 - 50% de captopril intacto, mayoritariamente (95%) en la orina. y se incrementa de manera considerable en pacientes con insuficiencia renal.

Eliminación

La vida media aparente de eliminación plasmática de captopril inalterado en plasma es de aproximadamente 2 horas. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina en orina a las 24 horas; del 40 al 50% como fármaco inalterado y el resto como metabolitos disulfuros inactivos (disulfuro de captopril y disulfuro de cisteína de captopril).

Insuficiencia renal

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.

Insuficiencia hepática

Generalmente es bien tolerado en insuficiencia hepática de leve a moderada y no necesitan un ajuste de dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se tolera bien y no necesita un ajuste de dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la eficacia y seguridad de captopril en niños ni lactantes.

Origen étnico

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) fueron menos eficaces en la reducción de la presión arterial en los adultos afrodescendientes.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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. En conejos, hubo una pequeña incidencia de malformaciones craneofaciales con dosis de 0,8 a 70 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH).

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Prevención de la dilatación y disfunción ventricular progresiva en pacientes post-infarto.

Disminución de la progresión de la nefropatía diabética con o sin hipertensión arterial.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

Hipertensión arterial

Dosis inicial de 25 mg cada 8 a 12 horas al día, seguida por incrementos graduales cada 1 - 2 semanas (según respuesta clínica) hasta 50 mg cada 8 a 12 horas al día.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Dosis inicial de 25 mg cada 8 a 12 horas al día, seguida por incrementos graduales (según respuesta clínica) hasta 50 mg cada 8 horas. De ser necesarios incrementos adicionales, deben realizarse a intervalos de al menos 2 semanas hasta obtener la respuesta deseada, lo que se logra usualmente con dosis de 50 - 100 mg cada 8 horas al día.

Posterior a infarto de miocardio

25 - 50 mg cada 8 a 12 horas al día.

Nefropatía diabética

25 - 50 mg cada 8 a 12 horas al día. 5.2.

5.2. Dosis máxima

150 mg al día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Dosis inicial reducida (no mayor de 75 mg/día) seguida por incrementos pequeños (cada 1- 2 semanas), según necesidad, hasta obtener la respuesta clínica deseada. Una vez lograda, continuar lentamente el proceso de ajuste hasta alcanzar la dosis efectiva más baja posible.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Insuficiencia hepática

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes. Usar con precaución en insuficiencia hepática severa.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes. Usar con precaución.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la eficacia y seguridad de captopril en niños ni lactantes.

Origen étnico

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) fueron menos eficaces en la reducción de la presión arterial en los adultos afrodescendientes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, 1 hora antes de las comidas y, preferiblemente, a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Neutropenia, trombocitopenia, linfadenopatía, eosinofilia, anemia (incluyendo anemia hemolítica y anemia aplásica), pancitopenia (especialmente en pacientes con disfunción renal).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Enfermedad autoinmune y/o prueba ANA-positivo.
Frecuencia no conocida: Reacciones anafilactoides.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Anorexia.



Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Muy raras: Hiperpotasemia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Trastornos del sueño.

Raras: Somnolencia.

Muy raras: Confusión, depresión.

Frecuencia no conocida: Nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Alteración del gusto, mareo.

Poco frecuentes: Cefalea, parestesia.

Frecuencia no conocida: Ataxia.

Trastornos oculares

Muy raras: Visión borrosa.

Trastornos cardiacos

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

Muy raras: Paro cardíaco, shock cardiogénico.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión, rubor, síndrome de Raynaud.

Muy raras: Accidentes cerebrovasculares (incluyendo ictus y síncope).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos seca, disnea.

Muy raras: Rinitis, broncoespasmo, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, boca seca, irritación gástrica, dolor abdominal, disgeusia, constipación, diarrea.

Raras: Estomatitis, úlceras aftosas, angioedema intestinal.

Muy raras: Glositis, úlcera péptica, dispepsia, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Aumento de enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina, disfunción hepática, colestasis, ictericia, hepatitis, necrosis hepática.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Poco frecuentes: Angioedema.

Muy raras: Urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, reacción penfigoide, eritrodermia, fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Insuficiencia renal, falla renal aguda, poliuria, oliguria, polaquiuria.

Muy raras: Síndrome nefrótico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: Disfunción eréctil, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Astenia, fatiga, malestar, dolor torácico, palidez.

Muy raras: Pirexia.

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, elevación de la VSG.

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

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El uso concomitante de captopril y diuréticos ahorradores de potasio (como: amilorida y espironolactona) o con suplementos de potasio puede conducir a hiperpotasemia.

La coadministración de captopril y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), sobre todo en pacientes con depleción de volumen o deshidratados, ancianos o con función renal comprometida, puede conducir a falla renal aguda. Adicionalmente, se ha descrito que los AINEs pueden disminuir la eficacia antihipertensiva de los inhibidores de la ECA.

En pacientes tratados con litio se han reportado aumentos de sus niveles séricos y toxicidad debido al uso concomitante de inhibidores de la ECA

El uso concurrente de captopril y antagonistas de los receptores de angiotensina II (como losartán y similares) puede incrementar por sinergismo el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y falla renal aguda.

En pacientes diabéticos que reciben insulina o hipoglicemiantes orales los inhibidores de la ECA aumentan el riesgo de hipoglicemia.

El uso simultáneo de captopril y otros fármacos con actividad vasodilatadora o con diuréticos incrementan el efecto hipotensor. Captopril aumenta en un 15 - 30% los niveles séricos de digoxina cuando se usan combinados.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Captopril puede causar resultados falsos positivos en las determinaciones de acetona en orina que emplean nitroprusiato de sodio como reactivo.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Los pacientes con insuficiencia renal o con enfermedades vasculares del colágeno (como lupus eritematoso sistémico o esclerodermia) presentan un riesgo incrementado de neutropenia o agranulocitosis asociado al uso de captopril. Por ello, se recomienda usar con precaución en tales casos, así como en pacientes tratados con medicamentos que afectan los leucocitos o la respuesta inmunitaria.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de informar al médico si se presentan manifestaciones sugestivas de un proceso infeccioso (como fiebre, dolor de garganta



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

o malestar general), dada que podrían ser debidas a una neutropenia causada por el captopril.

Dado que los pacientes con enfermedad renal preexistente resultan particularmente susceptibles al desarrollo de proteinuria, se debe prestar especial atención a dicha posibilidad durante el tratamiento con captopril. Algunos casos podrían progresar a síndrome nefrótico.

Debido a que con captopril puede ocurrir hiperpotasemia, en especial en pacientes con disfunción renal, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o que reciben tratamiento con productos que incrementan el potasio sérico, se recomienda usar con precaución en tales casos y controlar periódicamente los niveles de potasio.

Con el uso de captopril se debe considerar la posibilidad de una hipotensión excesiva en pacientes con depleción de volumen y/o sodio (secundaria a restricción de sal, terapia diurética, diarrea intensa, vómitos o sudoración intensa), insuficiencia cardíaca o sometida a diálisis. Se recomienda en tales casos corregir cualquier desequilibrio hidroelectrolítico preexistente (si lo hubiese), usar con precaución e iniciar el tratamiento con dosis reducidas.

Con el uso de inhibidores de la ECA se han descrito casos raros de ictericia colestática que progresan a necrosis hepática fulminante potencialmente fatal. Por ello, durante el tratamiento con captopril se debe vigilar la función hepática y, ante la sospecha o evidencia de alguna alteración, suspender de inmediato su administración, realizar las pruebas diagnósticas pertinentes y establecer las medidas terapéuticas que correspondan.

Antes de iniciar un tratamiento con captopril en mujeres de edad fértil se debe descartar la posibilidad de un embarazo inadvertido y, así mismo, evitarlo durante el uso del producto.

Los pacientes deben ser informados de la necesidad de suspender la medicación y notificar de inmediato al médico si durante el tratamiento se producen reacciones que hagan sospechar hipersensibilidad, como: edema de la cara, los párpados, la nariz, la boca o la garganta y dificultad para tragar o respirar.

En pacientes con estenosis valvular aortica el uso de captopril podría dar lugar a reducción de la perfusión coronaria y conducir a isquemia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En individuos de origen afrodescendiente el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA puede resultar inferior al observado en pacientes de otros orígenes étnicos.

8.2. Embarazo

Existe evidencia clínica de toxicidad fetal (falla renal aguda, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, retrasos de la osificación craneal y muerte) y neonatal (hipoplasia craneana, hipotensión, falla renal, anuria y muerte) asociada al uso de agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, se debe evitar el uso de captopril durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que el captopril se excreta en la leche materna y no se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No existe información disponible.

8.5. 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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al captopril, a otros inhibidores de la ECA y a los excipientes de la formulación.

Proteinuria mayor de 1 g al día.

Neutropenia severa (neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$).

Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas de una sobredosis de captopril pueden incluir: hipotensión severa, bradicardia, estupor y falla renal aguda.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. En presencia de hipotensión severa manejar con posición Trendelenburg, fluidoterapia IV y, en casos extremos, aminas vasopresoras. La hemodiálisis puede resultar de utilidad para remover el fármaco circulante.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Si con el uso de este producto se presenta alguna reacción o síntoma inusual, suspenda el tratamiento y notifique de inmediato al médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Julio de 2023