

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Captopril Bluepharma 25 mg comprimidos
Captopril Bluepharma 50 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Captopril Bluepharma 25 mg comprimidos
Cada comprimido contém 25 mg de captopril.

Captopril Bluepharma 50 mg comprimidos
Cada comprimido contém 50 mg de captopril.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de Captopril Bluepharma 25 mg contém 84,3 mg de lactose monohidratada.

Cada comprimido de Captopril Bluepharma 50 mg contém 168,6 mg de lactose monohidratada.

Cada comprimido de Captopril Bluepharma 25 mg contém 0,50 mg de sódio (sob a forma de Croscarmellose sódica).

Cada comprimido de Captopril Bluepharma 50 mg contém 0,99 mg de sódio (sob a forma de Croscarmellose sódica).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido Captopril Bluepharma 25 mg comprimidos.

Comprimido redondo e achatado, de cor branca a quase branca, com ranhura num dos lados.

Captopril Bluepharma 50 mg comprimidos.

Comprimido redondo e biconvexo, de cor branca a quase branca, com “50” gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão: Captopril Bluepharma está indicado no tratamento da hipertensão (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Insuficiência cardíaca: Captopril Bluepharma está indicado no tratamento da insuficiência cardíaca crónica com redução da função ventricular sistólica, em combinação com diuréticos e, quando adequado, digitálicos e betabloqueadores.

Enfarte do miocárdio:

- Tratamento a curto prazo (4 semanas): Captopril Bluepharma está indicado nas primeiras 24 horas de enfarte do miocárdio em qualquer doente clinicamente estável.
- Prevenção a longo prazo da insuficiência cardíaca sintomática: Captopril Bluepharma está indicado em doentes clinicamente estáveis com disfunção ventricular esquerda assintomática (fração de ejeção $\leq 40\%$).

Nefropatia diabética do tipo I: Captopril Bluepharma está indicado no tratamento da nefropatia diabética macroproteinúrica em doentes com diabetes do tipo I (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose deve ser individualizada em função do perfil do doente (ver secção 4.4) e a resposta da pressão arterial. A dose diária máxima recomendada é de 150 mg.

Captopril Bluepharma pode ser tomado antes, durante ou após as refeições.

Hipertensão

A dose inicial recomendada é de 25-50 mg diariamente em duas tomas divididas. A dose pode ser gradualmente aumentada, com intervalos de pelo menos 2 semanas, para 100-150 mg/dia em duas tomas divididas conforme necessário para atingir a pressão arterial desejada. O captopril pode ser utilizado isoladamente ou com outros fármacos anti-hipertensores, especialmente diuréticos tiazídicos (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Um regime de uma toma diária pode ser adequado quando for adicionada outra medicação anti-hipertensora concomitante, tal como diuréticos tiazídicos.

Nos doentes com hipertensão grave (por exemplo, hipertensão acelerada ou maligna), quando não é possível ou desejável a interrupção temporária da terapêutica anti-hipertensiva atual, ou quando é indicada a titulação para níveis normotensivos de pressão arterial, deve ser mantido o diurético mas interrompida outra medicação concomitante. A dose de Captopril Bluepharma deve ser iniciada de imediato com 25 mg duas vezes ao dia ou três vezes ao dia, sob estrita vigilância médica.

Em doentes com um sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente ativo (hipovolemia, hipertensão renovascular, descompensação cardíaca) é preferível começar com uma dose única de 6,25 mg ou 12,5 mg. O início deste tratamento deve fazer-se

preferencialmente com vigilância clínica cuidadosa. As doses serão então administradas em duas tomas por dia. A dose pode ser aumentada gradualmente para 50 mg por dia em uma ou duas tomas e, se necessário, para 100 mg por dia em uma ou duas tomas.

Insuficiência cardíaca

O tratamento com captopril para a insuficiência cardíaca deve ser iniciado com vigilância clínica rigorosa. A dose inicial usual é de 6,25 mg–12,5 mg, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia. O ajuste para a dose de manutenção (75-150 mg por dia) deve ser realizado com base na resposta do doente, estado clínico e tolerância, até um máximo de 150 mg por dia, em tomas divididas. A dose deve ser aumentada com incrementos e com intervalos de, pelo menos, 2 semanas para avaliar a resposta dos doentes.

Enfarte do miocárdio

- Tratamento a curto prazo: o tratamento com captopril deve iniciar-se no hospital tão cedo quanto possível após o aparecimento de sinais e/ou sintomas em doentes com hemodinâmica estável. Deve ser administrada uma dose teste de 6,25 mg, com uma dose de 12,5 mg administrada 2 horas depois e uma dose de 25 mg administrada 12 horas depois. A partir do dia seguinte, o captopril deve ser administrado numa dose de 100 mg/dia, em duas tomas diárias durante 4 semanas, desde que não se verifiquem reações hemodinâmicas adversas. No final das 4 semanas de tratamento, deve reavaliar-se o estado do doente antes de se tomar uma decisão quanto ao tratamento a seguir na fase do pós-enfarte do miocárdio.

– Tratamento crónico: se o tratamento com o captopril não se tiver iniciado nas primeiras 24 horas do enfarte agudo do miocárdio, sugere-se que o tratamento se inicie entre o 3º e o 16º dia após o enfarte do miocárdio quando se tiverem obtido as condições de tratamento necessárias (hemodinâmica estável e tratamento de qualquer isquémia residual). O tratamento deve iniciar-se no hospital com rigorosa vigilância clínica (particularmente pressão arterial) até que se atinja a dose de 75 mg. A dose inicial tem que ser baixa (ver secção 4.4), em particular se o doente no início do tratamento apresentar uma pressão arterial normal ou baixa. O tratamento deve iniciar-se com a dose de 6,25 mg, seguida de 12,5 mg 3 vezes ao dia durante 2 dias e depois 25 mg 3 vezes ao dia, diariamente, desde que não se verifiquem reações hemodinâmicas adversas. A dose recomendada para a cardioproteção efetiva durante o tratamento a longo prazo é de 75 a 150 mg diariamente em duas ou três doses. Nos casos de hipotensão sintomática, como em insuficiência cardíaca, a dose de diuréticos e/ou outros vasodilatadores concomitantes pode ser reduzida de modo a atingir a dose de estado estacionário do captopril. Quando necessário, a dose de captopril deve ser ajustada em função da resposta clínica do doente. O captopril pode ser usado em combinação com outros tratamentos para o enfarte do miocárdio tais como trombolíticos, betabloqueadores e ácido acetilsalicílico.

Nefropatia diabética do tipo I

Em doentes com nefropatia diabética do tipo I, a dose diária recomendada de captopril é de 75-100 mg em doses divididas. Se for desejável uma redução adicional da pressão arterial pode adicionar-se medicação anti-hipertensora adicional.

Insuficiência renal

Como o captopril é excretado principalmente pelo rim, no doente com compromisso da função renal a dose deve ser reduzida ou o intervalo entre as doses deve ser aumentado. Em doentes com insuficiência renal grave quando é necessário uma terapêutica diurética concomitante é preferível um diurético de ansa (por ex., furosemida) a um diurético tiazídico.

Em doentes com insuficiência renal para evitar a acumulação do captopril pode recomendar-se a dose diária seguinte:

Depuração da creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dose inicial (mg)	dose diária (mg)	Dose máxima diária (mg)
> 40	25-50	150	
21-40	25	100	
10-20	12,5	75	
< 10	6,25	37,5	

Idosos (Idade superior a 65 anos)

Tal como outros anti-hipertensores, deve considerar-se o início da terapêutica com uma dose inicial mais baixa (6,25 mg duas vezes ao dia) em doentes idosos os quais podem ter função renal diminuída e outras disfunções orgânicas (ver acima e secção 4.4).

A dose deve ser ajustada em função da resposta da pressão arterial e ser mantida tão baixa quanto possível para obter o controlo adequado.

População pediátrica

A eficácia e a segurança do captopril não foram totalmente estabelecidas. O uso de captopril em crianças e adolescentes deve iniciar-se com rigorosa vigilância clínica. A dose inicial de captopril é de cerca de 0,3 mg/kg de peso corporal. Em doentes que requerem precauções especiais (crianças com disfunção renal, prematuros, recém-nascidos e lactentes, porque a função renal não é a mesma das crianças mais velhas e adultos) a dose inicial deve ser apenas 0,15 mg captopril/kg peso. Geralmente, em crianças o captopril é administrado 3 vezes ao dia, mas a dose e o intervalo entre as doses deve ser adaptado em função da resposta do doente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a outro inibidor da ECA.

História de angioedema associado a terapêutica prévia com inibidor da ECA.

Edema angioneurótico hereditário/idiopático.

Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Captopril Bluepharma com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão:

Raramente é observada hipotensão em doentes hipertensos sem complicações. É mais provável que ocorra hipotensão sintomática em doentes hipertensos com depleção de volume e/ou sódio por terapêutica diurética intensa, restrição dietética do sal, diarreia, vômitos, em hemodiálise ou em doentes com insuficiência cardíaca. A depleção do volume e/ou sódio deve ser corrigida antes da administração do inibidor ECA e deve considerar-se uma dose inicial mais baixa.

Insuficiência cardíaca:

Na insuficiência cardíaca em que a pressão arterial está normal ou baixa, foram reportadas diminuições transitórias da pressão arterial média superiores a 20% em cerca de metade dos doentes.

Os doentes com insuficiência cardíaca têm um risco maior de hipotensão e quando se inicia o tratamento com um inibidor ECA recomenda-se uma dose inicial mais baixa. Em doentes com insuficiência cardíaca recomenda-se precaução sempre que se aumenta a dose de captopril ou de diurético.

Tal como outros anti-hipertensores, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com isquemia cardiovascular ou doença cerebrovascular pode aumentar o risco de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Se se desenvolver hipotensão, o doente deve ser colocado em posição de supino. Pode ser necessária a reposição do volume com soro fisiológico intravenoso.

Hipertensão renovascular:

Há um risco aumentado de hipotensão e de insuficiência renal quando doentes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria do único rim funcionante são tratados com inibidores da ECA. Pode ocorrer perda da função renal com apenas ligeiras alterações na creatinina sérica. Nestes doentes o tratamento deve iniciar-se sob rigorosa vigilância clínica com doses baixas, ajustes posológicos cuidadosos e monitorização da função renal.

Após redução da pressão arterial com captopril, alguns doentes com doença renal, particularmente aqueles com estenose grave da artéria renal, apresentaram aumentos no nitrogénio ureico e na creatinina sérica. Estes aumentos são normalmente reversíveis após descontinuação da terapêutica. Pode ser necessária a redução da posologia de captopril e/ou descontinuação do diurético.

Insuficiência renal:

Em casos de insuficiência renal (depuração da creatinina ≤ 40 ml/min), a dose inicial de captopril tem de ser ajustada em função da depuração da creatinina (ver secção 4.2), e em

função da resposta do doente ao tratamento. Nestes doentes a monitorização, por rotina, do potássio e da creatinina constituem um procedimento normal.

Hipersensibilidade/angioedema:

Edema angioneurótico das extremidades, face, lábios, membranas mucosas, língua, glote ou laringe foram notificados em doentes tratados com inibidores ECA, incluindo captopril. Estes efeitos podem ocorrer em qualquer altura do tratamento. Quando tal se verificar, Captopril Bluepharma deve ser imediatamente interrompido e o doente deve ser adequadamente monitorizado até se assegurar completa resolução dos sintomas.

Quando o edema está confinado à face e lábios, a condição geralmente resolve-se sem tratamento, embora os anti-histamínicos possam ser úteis no alívio dos sintomas. O angioedema associado a edema da laringe pode ser fatal. Quando há envolvimento da língua, glote ou laringe, suscetível de causar obstrução das vias aéreas, deve ser administrada imediatamente terapia apropriada, como solução de epinefrina 1:1000 (0,3 ou 0,5 ml) e/ou medidas para assegurar a desobstrução das vias aéreas.

Foi reportado que doentes de raça negra a receber tratamento com inibidores ECA têm uma maior incidência de angioedema.

Doentes com história prévia de angioedema não associado a terapêutica com inibidores da ECA podem apresentar um risco mais elevado de angioedema quando recebem inibidores da ECA (ver secção 4.3). Foi reportado raramente angioedema intestinal em doentes a fazer tratamento com inibidores ECA. Estes doentes apresentavam dor abdominal (com ou sem náuseas e vômitos); em alguns casos não existia angioedema facial prévio e os níveis de esterase C-1 estavam normais. O angioedema foi diagnosticado por procedimentos como TAC abdominal, ultrasons ou durante cirurgia, e os sintomas resolveram-se com a interrupção do inibidor ECA. Angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de doentes em tratamento com inibidores ECA e que apresentam dor abdominal (ver secção 4.8).

Uso concomitante de inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Os doentes que tomam concomitantemente inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus) a terapêutica pode aumentar o risco de angioedema (p. ex., inchaço das vias aéreas ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (consultar a secção 4.5).

Tosse:

A tosse foi relatada com o uso de inibidores da ECA. Caracteristicamente, é uma tosse não-produtiva, persistente e resolve após a interrupção do tratamento. Tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte de um diagnóstico diferencial de tosse.

Falência hepática:

Raramente, os inibidores da ECA foram associados com uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e, por vezes, morte. Não está compreendido o mecanismo desta síndrome. Os doentes medicados com inibidores da ECA que desenvolvem icterícia ou aumentos acentuados nas enzimas hepáticas devem

interromper a medicação com inibidores da ECA e devem submeter-se a controlo médico adequado.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno é, portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Hipercaliemia:

Em alguns doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo o captopril, foram observados aumentos do potássio sérico. Os doentes em risco de desenvolver uma hipercaliemia incluem os que têm insuficiência renal, diabetes mellitus e os que concomitantemente usam diuréticos poupadores do potássio, suplementos do potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou os doentes que tomam outros fármacos associados com o aumento do potássio sérico (i.e. heparina, cotrimoxazol também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol). Recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico se for necessário o uso concomitante destes agentes.

Lítio:

Não é recomendada a associação de lítio e de captopril (ver secção 4.5).

Estenose aórtica e da válvula mitral/cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva:

Os inibidores da ECA devem ser usados com precaução em doentes com obstrução da válvula do ventrículo esquerdo e do fluxo e evitados nos casos de choque cardiogénico e de obstrução hemodinamicamente significativa.

Neutropenia/agranulocitose:

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram relatados em doentes medicados com inibidores da ECA, incluindo o captopril. Em doentes com hipertensão e com função renal normal e sem outras complicações, a neutropenia raramente ocorre. O captopril deve ser usado com extrema precaução em doentes com doença vascular do colagénio, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou uma combinação destes fatores, especialmente se se verificar anteriormente o compromisso da função renal. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, as quais em alguns casos não responderam a terapêutica antibiótica intensa.

Se o captopril for usado em tais doentes, recomenda-se fazer contagem dos glóbulos brancos e contagem diferencial antes de iniciar o tratamento, depois de 2 em 2 semanas

nos primeiros 3 meses de tratamento com o captopril e depois periodicamente. Os doentes devem ser informados para relatar qualquer sinal de infecção (i.e. dor de garganta, febre) durante o tratamento, momento em que se deve realizar uma contagem diferencial dos glóbulos brancos. O captopril e outra medicação concomitante (ver secção 4.5) deve ser interrompido se for detetada ou se houver suspeita de neutropenia (neutrófilos menos que 1.000/mm³).

Em doentes com insuficiência renal, a utilização conjunta de alopurinol e captopril foi associada a neutropenia. Em doentes com doença vascular do colagénio (por ex., lúpus eritematoso sistémico e esclerodermia) e compromisso da função renal, a neutropenia verificou-se em 3,7% dos doentes em ensaios clínicos.

Na maior parte dos doentes, os neutrófilos regressam aos valores normais rapidamente após a interrupção do captopril. Cerca de 13% dos casos de neutropenia foram fatais, sendo que a maior parte destes casos verificaram-se em doentes com doença grave, como doença vascular do colagénio, insuficiência renal, insuficiência cardíaca ou terapêutica imunossupressora, ou uma combinação destes fatores.

Proteinúria:

Pode ocorrer proteinúria particularmente em doentes com compromisso da função renal ou com doses relativamente altas de inibidores da ECA.

Valores da proteína urinária total superiores a 1 g por dia foram observados em cerca de 0,7% de doentes medicados com captopril. A maioria dos doentes tinha evidência de doença renal prévia ou tinha recebido doses relativamente altas de captopril (superiores a 150 mg/dia), ou ambas as situações. Em cerca de um quinto dos doentes com proteinúria ocorreu síndrome nefrótica. Na maioria dos casos, a proteinúria diminuiu ou desapareceu em seis meses quer se tenha continuado ou não a terapêutica com o captopril. Os parâmetros da função renal, tais como BUN e creatinina estavam alterados raramente em doentes com proteinúria.

Os doentes com doença renal anterior devem fazer a avaliação da proteína urinária (dip-stick na primeira urina da manhã) antes do tratamento e depois periodicamente.

Reações anafiláticas durante dessensibilização:

Reações anafiláticas potencialmente fatais foram relatadas raramente em doentes em tratamento para dessensibilização do veneno de hymenoptera enquanto recebiam outro inibidor da ECA. Nos mesmos doentes, estas reações foram evitadas quando temporariamente se suspendeu o inibidor da ECA, mas reapareceram quando inadvertidamente se reiniciou o tratamento. Como tal recomenda-se precaução em doentes tratados com inibidores da ECA e sujeitos a técnicas de dessensibilização.

Reações anafiláticas durante diálise de alto fluxo/exposição a membranas de aferese de lipoproteínas: foram relatadas reações anafiláticas em doentes hemodialisados com membranas de diálise de alto fluxo ou sujeitos a aferese de lipoproteínas de baixa densidade com absorção pelo sulfato de dextrano. Nestes doentes deve considerar-se o uso de um tipo diferente de membranas de diálise ou outra classe de medicação.

Cirurgia/anestesia:

Pode ocorrer hipotensão em doentes sujeitos a grande cirurgia ou durante o tratamento com anestésicos que se sabe que baixam a pressão arterial, já que o captopril bloqueia a formação de angiotensina II secundária à libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão, esta pode ser corrigida pela expansão de volume.

Diabéticos:

Os níveis de glicemia no doente diabético deverão ser cuidadosamente monitorizados no doente diabético previamente medicado com antidiabéticos orais ou insulina, principalmente durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA.

Diferenças étnicas:

Tal como outros inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o captopril é aparentemente menos eficaz na redução da pressão sanguínea nos doentes de raça negra do que nos doentes que não sejam de raça negra, possivelmente devido a uma incidência superior de estados da renina baixa na população hipertensa de raça negra.

Gravidez:

Os IECA não devem ser iniciados durante a gravidez. Quando utilizados durante a gravidez, os IECA podem provocar lesões ou até mesmo morte no feto em desenvolvimento.

A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

População pediátrica:

Foi notificada a diminuição excessiva, prolongada e imprevisível da tensão arterial e complicações associadas, incluindo oligúria e convulsões.

Este medicamento contém lactose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio:

Os inibidores da ECA atenuam a perda de potássio induzida por diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio (por ex.: espironolactona, triamterene, ou amiloride), suplementos do potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem conduzir a aumentos significantes do potássio sérico. Se a utilização concomitante estiver indicada

devido a hipocaliemia demonstrada, devem ser utilizados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.4).

Diuréticos (tiazídicos ou de ansa):

O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos, a restrição severa de sal ou a diálise podem resultar na depleção de volume e em risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com captopril (ver secção 4.4), especialmente na primeira hora após a dose inicial. Os efeitos hipotensores podem ser reduzidos pela interrupção do diurético, pelo aumento do volume ou ingestão de sal ou pelo início da terapêutica com uma dose baixa de captopril. No entanto, em estudos específicos com hidroclorotiazida ou furosemida não foram observadas interações farmacológicas clinicamente significativas.

Outros fármacos anti-hipertensores:

O captopril tem sido coadministrado com segurança com outros fármacos anti-hipertensores utilizados frequentemente (por ex., betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio de longa duração). O uso concomitante destes fármacos pode aumentar os efeitos hipotensores do captopril.

O tratamento com nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, deve ser usado com precaução, e deve ser utilizada uma dose mais baixa.

Agentes bloqueadores alfa:

O uso concomitante com bloqueadores alfa pode aumentar o efeito anti-hipertensivo do captopril e aumentar o risco de hipotensão ortostática.

Tratamento do enfarte do miocárdio agudo:

O captopril pode ser usado concomitantemente com ácido acetilsalicílico (em doses para cardiologia), trombolíticos, betabloqueadores e/ou nitratos em doentes com enfarte do miocárdio.

Antidepressivos tricíclicos/antipsicóticos:

Os inibidores da ECA podem aumentar os efeitos hipotensivos de certos antidepressivos tricíclicos e de antipsicóticos (ver secção 4.4). Pode ocorrer hipotensão postural.

Alopurinol, procainamida, citostáticos ou fármacos imunossupressores:

A administração concomitante com inibidores da ECA pode conduzir a um risco aumentado de leucopenia, especialmente quando os inibidores da ECA são utilizados em doses superiores às recomendadas.

Simpaticomiméticos:

Podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos dos inibidores da ECA; os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Antidiabéticos:

Estudos farmacológicos mostraram que os inibidores da ECA, incluindo o captopril, podem potenciar os efeitos da insulina e dos antidiabéticos orais, tal como a sulfonilureia

em diabéticos, na redução da glucose sanguínea. Se esta interação muito rara ocorrer, pode ser necessário reduzir a dose do antidiabético durante o tratamento simultâneo com inibidores da ECA.

Lítio:

Aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade foram referidos durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade pelo lítio e potenciar o risco já existente de toxicidade pelo lítio com inibidores da ECA. A utilização do captopril com lítio não é recomendada, mas se a associação for considerada necessária, deve ser realizada a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio (ver secção 4.4).

Anti-inflamatórios não esteroides:

Foi descrito que os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os inibidores da ECA exercem um efeito aditivo no aumento do potássio sérico, enquanto a função renal pode diminuir. Estes efeitos são, em princípio, reversíveis. Pode ocorrer, raramente, falência renal aguda, particularmente em doentes com compromisso da função renal, tais como idosos ou doentes desidratados. A administração crónica de AINEs pode reduzir o efeito anti-hipertensivo de um inibidor da ECA.

Foi igualmente reportado que a indometacina pode reduzir o efeito hipotensor do captopril, especialmente em casos de hipertensão por baixa renina.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda), em comparação com o uso de um único fármaco com ação no sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Química clínica

O captopril pode causar um teste da acetona na urina falso-positivo.

Inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Os doentes em terapêutica concomitante com inibidores de mTOR podem ter risco acrescido de angioedema (consultar a secção 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Os doentes que tomam concomitantemente cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) podem ter risco acrescido de hipercaliemia (consultar a secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A administração de Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de IECA está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3 e secção 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A não ser que a manutenção do tratamento com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido.

A utilização de inibidores ECA durante a gravidez têm sido associados a lesão fetal e neonatal e a morte. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa. A exposição ao IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3). No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secção 4.3 e secção 4.4).

Amamentação

Dados farmacocinéticos limitados demonstraram concentrações muito reduzidas no leite materno (ver secção 5.2). Apesar destas concentrações poderem não ter relevância clínica, a utilização de Captopril Bluepharma não está recomendada durante o aleitamento de crianças pré-termo e nas primeiras semanas após o nascimento, devido ao risco hipotético de efeitos cardiovasculares e renais e à insuficiente experiência clínica. No caso de uma criança mais velha, a utilização de Captopril Bluepharma pela mãe em aleitamento poderá ser considerada, se a terapêutica for necessária para a mãe e a criança for acompanhada de modo a detetar efeitos adversos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como outros anti-hipertensores, a capacidade de conduzir e usar máquinas pode estar reduzida, principalmente no início do tratamento ou quando se modifica a posologia, e também quando utilizado em combinação com bebidas alcoólicas, mas estes efeitos dependem da suscetibilidade individual.

4.8 Efeitos indesejáveis

Na experiência pós-comercialização foram descritas as reações adversas abaixo referidas.

Estão listadas por classes de sistemas de órgãos, por grau de frequência, utilizando o seguinte critério: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis relatados para a terapêutica com o captopril e/ou inibidores da ECA incluem:

Doenças do sangue e do sistema linfático:

muito raros: neutropenia/agranulocitose (ver secção 4.4), pancitopenia particularmente em doentes com disfunção renal (ver secção 4.4), anemia (incluindo aplástica e hemolítica), trombocitopenia, eosinofilia, doenças autoimunes

Doenças do metabolismo e da nutrição:

pouco frequentes: diminuição do apetite

muito raros: hipercaliemia, hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico:

frequentes: insónia

muito raros: confusão, depressão

Doenças do sistema nervoso:

frequentes: disgeusia, tonturas

pouco frequentes: cefaleias e parestesia

raros: sonolência

muito raros: acidente vascular cerebral, insuficiência vascular cerebral e síncope

Afeções oculares:

muito raros: visão turva

Cardiopatias:

pouco frequentes: taquicardia, arritmia, angina de peito, palpitações

Vasculopatias:

pouco frequentes: hipotensão (ver secção 4.4), síndrome de Raynaud, rubor, palidez, hipotensão ortostática

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

frequentes: tosse seca, irritativa (não produtiva) (ver secção 4.4) e dispneia

muito raros: broncospasmo, rinite, pneumonia eosinofílica

Doenças gastrointestinais:

frequentes: náuseas, vômitos, irritação gástrica, dor abdominal, diarreia, obstipação, boca seca, dispepsia

raros: estomatite/estomatite aftosa, angioedema do intestino delgado

muito raros: glossite, pancreatite

Afeções hepatobiliares:

muito raros: compromisso da função hepática e colestase (incluindo icterícia), hepatite incluindo necrose, enzimas hepáticas aumentadas e aumento da bilirrubina no sangue, aumento da transaminase, aumento da fosfatase alcalina no sangue

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

frequentes: prurido com ou sem exantema, exantema e alopecia

pouco frequentes: angioedema (ver secção 4.4)

muito raros: urticária, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme, fotossensibilidade, eritrodermia, reações penfigóides e dermatite exfoliativa

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

muito raros: mialgia, artralgia

Doenças renais e urinárias:

raros: alterações da função renal incluindo falência renal, poliúria, oligúria, aumento da frequência urinária

muito raros: síndrome nefrótico

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

muito raros: disfunção erétil, ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

pouco frequentes: dor torácica, fadiga, mal-estar, astenia

muito raros: febre

Exames complementares de diagnóstico:

muito raros: proteinúria, eosinofilia, aumento do BUN, creatinina sérica e bilirrubina sérica, diminuição da contagem de plaquetas, títulos positivos de anticorpos antinucleares e aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas:

Os sintomas de sobredosagem são hipotensão grave, choque, letargia, bradicardia, desequilíbrio eletrolítico e falência renal.

Tratamento:

As medidas para evitar a absorção (por ex., lavagem gástrica, administração de adsorventes e sulfato de sódio nos 30 minutos após a ingestão) e acelerar a eliminação devem ser aplicadas se a ingestão for recente.

A principal preocupação é a correção da hipotensão. Caso ocorra, o doente deve ser colocado na posição adequada e deve ser administrado rapidamente suplemento salino e fluidos. Deve ser equacionado o tratamento com angiotensina-II. Bradicardia e reações vagais extensas devem ser tratadas com a administração de atropina. Pode ser considerado o uso de pacemaker. O captopril pode ser removido da circulação por hemodiálise. Captopril não é adequadamente eliminado por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina-angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, código ATC: C09AA01.

O captopril é um inibidor competitivo, altamente específico da enzima de conversão da angiotensina (inibidor da ECA).

Os efeitos benéficos dos inibidores da ECA parecem resultar primariamente da supressão no plasma do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A renina é uma enzima endógena sintetizada pelo rim e libertada na circulação onde converte o angiotensinogénio em angiotensina-I, um decapeptídeo relativamente inativo. A angiotensina-I é então convertida pela enzima de conversão da angiotensina, uma peptidilpeptidase, em angiotensina-II. A angiotensina-II é um vasoconstritor potente, responsável pela vasoconstrição arterial e pressão arterial aumentada, assim como pela estimulação da glândula suprarrenal para produzir aldosterona. A inibição da ECA resulta na diminuição plasmática da angiotensina-II, o que conduz a atividade vasopressora diminuída e a produção de aldosterona reduzida. Apesar desta redução da produção de aldosterona ser pequena, podem ocorrer aumentos pequenos nas concentrações do potássio sérico, assim como perda de sódio e fluidos. A cessação do feedback negativo da angiotensina-II na secreção de renina resulta num aumento da atividade da renina plasmática.

Outra função da enzima de conversão é degradar o potente vasoconstritor peptídeo bradiquinina em metabolitos inativos. Portanto, a inibição da ECA resulta numa atividade aumentada do sistema quinina-kalireína local e circulante o qual contribui para a vasodilatação periférica pela ativação do sistema prostaglandina; é possível que este mecanismo esteja envolvido nos efeitos hipotensivos dos inibidores da ECA e seja responsável por certas reações adversas.

As reduções da pressão arterial geralmente são máximas 60 a 90 minutos após a administração oral de uma dose individual de captopril. A duração do efeito está dependente da dose. A redução na pressão arterial pode ser progressiva, pelo que para atingir os efeitos terapêuticos máximos podem ser necessárias várias semanas de tratamento. Os efeitos redutores da pressão arterial do captopril e diuréticos tiazídicos são aditivos.

Em doentes com hipertensão, o captopril causa uma redução na pressão arterial tanto em supino como em pé, sem induzir qualquer aumento compensatório na frequência cardíaca nem na retenção de líquidos ou sódio.

Em estudos de hemodinâmica, o captopril causou uma redução marcada na resistência arterial periférica. Em geral não houve alterações clinicamente relevantes no débito renal plasmático ou na taxa de filtração glomerular.

Em muitos doentes, os efeitos anti-hipertensivos iniciam-se cerca de 15 a 30 minutos após a administração oral de captopril; os efeitos máximos foram obtidos depois de 60 a 90 minutos. A redução máxima na pressão arterial de uma dose definida de captopril foi visível geralmente após três a quatro semanas.

Na dose diária recomendada, os efeitos anti-hipertensivos persistem mesmo durante o tratamento a longo prazo. A interrupção temporária do captopril não provoca qualquer aumento rápido, excessivo na pressão arterial (rebound). O tratamento da hipertensão com o captopril conduz a uma diminuição na hipertrofia ventricular esquerda.

Os estudos de hemodinâmica em doentes com insuficiência cardíaca mostraram que o captopril causou uma redução na resistência sistémica periférica e um aumento na capacidade venosa. Isto resultou numa redução na pré-carga e na pós-carga (redução na pressão de enchimento ventricular). Além disso, durante o tratamento com o captopril foram observados aumentos do débito cardíaco, do índice cardíaco e da capacidade de tolerância ao esforço.

Num grande estudo controlado por placebo em doentes com disfunção ventricular esquerda ($LVEF \leq 40\%$) após o enfarte do miocárdio observou-se que o captopril (iniciado entre o 3º e o 16º dia depois do enfarte) prolongou o tempo de sobrevivência e reduziu a mortalidade cardiovascular. A redução na mortalidade cardiovascular foi manifestada como um atraso no desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática e uma redução na necessidade de hospitalização por insuficiência cardíaca comparada com o placebo. Houve também uma redução no reenfarte e nas técnicas de revascularização cardíaca e/ou na necessidade de medicação adicional com diuréticos e/ou digitálicos ou um aumento da dose em comparação com o placebo.

A análise retrospectiva mostrou que o captopril reduziu os enfartes recorrentes e as técnicas de revascularização cardíaca (nenhum era critério no estudo).

Outro grande estudo controlado com placebo em doentes com enfarte do miocárdio mostrou que o captopril (administrado nas 24 horas do evento e durante um mês) reduziu significativamente a mortalidade global depois de 5 semanas comparado com o placebo. Os efeitos favoráveis do captopril na mortalidade total ainda eram detetados ao fim de um ano. Não se verificou nenhuma indicação de um efeito negativo em relação à mortalidade precoce no primeiro dia de tratamento.

Os efeitos cardioprotetores do captopril são observados independentemente da idade ou do sexo do doente, da localização do enfarte e dos tratamentos concomitantes com eficácia comprovada durante o período do pós-enfarte (trombolíticos, betabloqueadores e ácido acetilsalicílico).

Nefropatia diabética do tipo I

Num ensaio clínico multicêntrico com dupla ocultação controlado com placebo em diabéticos insulino-dependentes (tipo I) com proteinúria, com ou sem hipertensão (foi permitida a administração simultânea de outros anti-hipertensores para controlar a pressão arterial), o captopril reduziu significativamente (por 51%) o tempo para duplicar as concentrações basais de creatinina comparado com o placebo; a incidência de insuficiência renal terminal (diálise, transplante) ou morte foi também significativamente menos frequente nos doentes que receberam o captopril do que nos do placebo (51%). Em doentes com diabetes e microalbuminúria, o tratamento com captopril reduziu a excreção de albumina nos dois anos.

Os efeitos do tratamento com captopril na preservação da função renal são adicionais a qualquer benefício que possa derivar da redução na pressão arterial.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliskireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença

cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O captopril é um fármaco ativo por via oral que não necessita de biotransformação para ter atividade. A absorção mínima média é de cerca de 75%. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se nos 60 a 90 minutos. A presença de alimentos no trato gastrointestinal reduz a absorção em cerca de 30-40%. Aproximadamente 25-30% do fármaco circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

A semivida de eliminação aparente do captopril inalterado no sangue é de cerca de 2 horas. Mais de 95% da dose absorvida é eliminada na urina em 24 horas; 40-50% é fármaco inalterado e o restante são metabolitos disulfito inativos (disulfito de captopril e disulfito-cisteína de captopril). A insuficiência renal pode conduzir a acumulação do fármaco. Portanto, em doentes com compromisso da função renal a dose deve ser reduzida e/ou o intervalo entre doses aumentado (ver secção 4.2).

Os estudos em animais indicam que o captopril não atravessa a barreira hematoencefálica de modo significativo.

Aleitamento: Em doze mulheres a tomar por via oral 100mg de captopril 3 vezes/dia, o valor médio do nível máximo no leite foi de 4,7 µg /L e ocorreu 3,8 horas após a administração da dose. Com base nestes dados, é estimado que a criança em aleitamento receba uma dose diária inferior a 0,002% da dose materna diária.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos em animais realizados durante a organogénese com captopril não mostraram efeito teratogénico, mas o captopril produziu toxicidade fetal em diversas espécies, incluindo mortalidade fetal durante o final da gravidez, atraso no crescimento e mortalidade pós-natal no rato. Com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, de toxicidade de dose repetida, de genotoxicidade e de carcinogenicidade, os dados pré-clínicos não revelaram outros perigos específicos para o ser humano.

6. INFORMACÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Croscarmelose sódica

Celulose microcristalina (E460)

Sílica coloidal anidra

Lactose mono-hidratada
Ácido esteárico

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Material de acondicionamento primário: blisters de PVC-PVDC/ALU ou blisters de ALU/ALU.

Apresentações:

Captopril 25 mg comprimidos: embalagens de 20, 30, 60 e 100 comprimidos

Captopril 50 mg comprimidos: embalagens de 30, 60 e 100 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.
São Martinho do Bispo
3045-016 Coimbra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Captopril Bluepharma 25 mg comprimidos:

Nº de registo: 5913298 - 20 comprimidos, 25 mg, blister de PVC-PVDC/ALU
Nº de registo: 4343992 - 30 comprimidos, 25 mg, blister de PVC-PVDC/ALU
Nº de registo: 5917190 - 60 comprimidos, 25 mg, blister de PVC-PVDC/ALU
Nº de registo: 4344099 - 100 comprimidos, 25 mg, blister de PVC-PVDC/ALU
Nº de registo: 4344198 - 30 comprimidos, 25 mg, blister de ALU-ALU
Nº de registo: 4344297 - 100 comprimidos, 25 mg, blister de ALU-ALU

Captopril Bluepharma 50 mg comprimidos:

Nº de registo: 4344396 - 30 comprimidos, 50 mg, blister de PVC-PVDC/ALU
Nº de registo: 5917299 - 60 comprimidos, 50 mg, blister de PVC-PVDC/ALU
Nº de registo: 4344495 - 100 comprimidos, 50 mg, blister de PVC-PVDC/ALU
Nº de registo: 4344594 - 30 comprimidos, 50 mg, blister de ALU-ALU
Nº de registo: 4344693 - 100 comprimidos, 50 mg, blister de ALU-ALU

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de março de 2003

Data da última renovação: 02 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO