

monitoramento médico. Dose inicial de 6,25 ou 12,5 mg, três vezes ao dia, pode minimizar o efeito hipotensivo. Os pacientes deverão ser cuidadosamente acompanhados durante as primeiras duas semanas de tratamento e sempre que a dose de captopril e/ou diurético for aumentada. A hipotensão por si só não é uma razão para a interrupção da administração de captopril. A magnitude da queda de pressão é maior no início do tratamento e este efeito se estabiliza no prazo de uma ou duas semanas. Este efeito geralmente volta aos níveis de pré-tratamento sem diminuição da eficácia terapêutica no prazo de dois meses.

Morbidade e mortalidade fetal / neonatal

Quando usados na gravidez durante o segundo e terceiro trimestres, os inibidores da ECA podem causar danos ao desenvolvimento e mesmo morte fetal. Quando a gravidez for detectada, captopril deve ser descontinuado o quanto antes.

Insuficiência hepática

Em raras ocasiões, os inibidores da ECA têm sido associados com uma síndrome que se inicia com icterícia coléstatica e progride para uma necrose hepática fulminante e morte (algumas vezes). Os mecanismos desta síndrome não são conhecidos. Pacientes recebendo inibidores da ECA que desenvolveram icterícia ou elevações acentuadas das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com inibidores da ECA e receber acompanhamento médico apropriado.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

A segurança e a eficácia do captopril em crianças não foram estabelecidas. Os inibidores da ECA (por exemplo captopril) são considerados mais efetivos na redução da pressão arterial em pacientes com atividade de renina plasmática normal ou alta. Como a atividade de renina plasmática parece diminuir com o aumento da idade, pacientes idosos podem ser menos sensíveis aos efeitos hipotensores dos inibidores da ECA. Entretanto, concentrações séricas aumentadas de inibidores da ECA resultantes de diminuição da função renal relacionada com a idade, podem compensar para a menor concentração de renina. Contudo, alguns pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos hipotensores destes medicamentos e podem requerer cuidado quando receberem um inibidor da ECA.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

PACIENTES EM TERAPIA COM DIURÉTICOS: pacientes tomando diuréticos e principalmente aqueles no quais a terapia com diuréticos foi instituída recentemente, bem como aqueles com intensas restrições dietéticas de sal ou em diálise, poderão apresentar, ocasionalmente, uma redução brusca da pressão arterial, geralmente na primeira hora após terem recebido a dose inicial de captopril.

AGENTES COM ATIVIDADE VASODILATADORA: drogas com atividade vasodilatadora deverão ser administradas com cuidado, considerando-se o uso de dosagens menores.

AGENTES QUE AFETAM A ATIVIDADE SIMPÁTICA: agentes que afetam a atividade simpática (p. ex., agentes bloqueadores ganglionares ou agentes bloqueadores de neurônios adrenérgicos) devem ser usados com cautela.

AGENTES QUE AUMENTAM O POTÁSSIO SÉRICO: agentes poupadores de potássio, tais como espinolactona, triatereno ou amilorida, ou suplementos de potássio, deverão ser administrados apenas para hipocalcemia documentada e, então, com cautela, já que podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Os substitutos do sal contendo potássio deverão ser também usados com cautela.

INIBIDORES DA SÍNTESE ENDÓGENA DE PROTAGLANDINAS: há relatos de que a indometacina pode reduzir o efeito anti-hipertensivo do captopril, principalmente em casos de hipertensão com renina baixa. Outros agentes anti-inflamatórios não-esteroides (p. ex., ácido acetilsalicílico) também podem apresentar este efeito.

LÍLIO: relata-se aumento dos níveis séricos de lítio e sintomas de toxicidade do lítio em pacientes recebendo concomitantemente lítio e inibidores da ECA. Estas drogas devem ser administradas com cuidado e recomenda-se monitorização frequente dos níveis séricos de lítio. Se um diurético for usado concomitantemente, os riscos de toxicidade pelo lítio aumentam.

Interações alimentares:

A presença de alimentos no tubo gastrointestinal reduz a absorção em 30% a 40%, devendo, portanto, ser administrado 1 hora antes das refeições.

Alterações de exames laboratoriais:

Acetona urinária – pode resultar em falso positivo.

Eletrólitos do soro - Hipercalcemia: principalmente em pacientes com insuficiência renal. Hiponatremia: principalmente em pacientes sob dieta com restrição de sal ou sob tratamento concomitante com diuréticos.

Ureia/creatinina sérica - elevação transitória dos níveis de ureia e creatinina sérica principalmente em pacientes volume ou sob diálise ou com hipertensão renovascular.

Hematológica - ocorrência de títulos positivos de anticorpo, antinúcleo.

Testes de função hepática - podem ocorrer elevações das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina sérica.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOSAS

DERMATOLÓGICAS: erupções cutâneas, frequentemente com prurido e algumas vezes com febre, artralgia e eosinofilia, ocorreram em cerca de 4 a 7% dos pacientes, geralmente durante as primeiras quatro semanas de terapia. O prurido, sem erupção, ocorre em cerca de 2% dos pacientes. Relata-se também, lesão associada e reversível do tipo penfigoide e reações de fotossensibilidade. Relata-se raramente rubor ou palidez (< 0,5% dos pacientes).

CARDIOVASCULARES: poderá ocorrer hipotensão. Taquicardia, dores no peito e palpitações foram, cada uma delas, observadas em aproximadamente 1% dos pacientes. Angina pectoris, infarto do miocárdio, síndrome de Raynaud e insuficiência cardíaca congestiva ocorreram em taxas < a 0,3% dos pacientes.

GASTROINTESTINAIS: aproximadamente 2 a 4% dos pacientes (dependendo da dose e do estado renal) apresentaram alteração do paladar.

HEMATOLÓGICAS: pode ocorrer neutropenia/agranulocitose, assim como casos de anemia, trombocitopenia e pancitopenia.

IMUNOLÓGICAS: relata-se angioedema envolvendo as extremidades, face, lábios, membranas mucosas, língua, glote ou laringe em aproximadamente 0,1% dos pacientes. O angioedema envolvendo as vias aéreas superiores pode provocar obstrução fatal das vias aéreas.

RESPIRATORIAS: foi relatada tosse em 0,5-2% dos pacientes tratados com captopril em estudos clínicos.

RENAIS: cada uma das reações adversas citadas a seguir, foram relatadas raramente (< 0,2%) e sua relação com o uso da droga é incerta: insuficiência renal, dano renal, síndrome nefrótica, poliúria, oligúria e frequência urinária. Relata-se proteinúria.

Não foi possível determinar com exatidão a incidência ou a relação causal para os efeitos colaterais citados abaixo:

Gérgas: astenia, ginecomastia.

Cardiovasculares: parada cardíaca, acidente/insuficiência cérebro-vascular, distúrbios de ritmo, hipotensão ortostática, síncope.

Dermatológicas: pénfigo bolhoso, eritema multiforme (incluindo síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa.

Gastrointestinais: pancreatite, glosite, dispepsia.

Hematológicas: anemia, incluindo as formas aplástica e hemolítica.

Hepatobiliares: icterícia, hepatite, incluindo raros casos de necrose e colestase.

Metabólicos: hiponatremia sintomática.

Musculo-esqueléticos: mialgia, miastenia.

Nervosos/psiquiátricos: ataxia, confusão, depressão, nervosismo, sonolência.

Respiratórios: broncoespasmo, pneumonite eosinofílica, rinite.

Órgãos dos sentidos: perda da audição.

Urogenitais: impotência.

Assim como ocorre com outros inibidores da ECA, relatou-se uma síndrome que inclui: febre, mialgia, artralgia, nefrite intersticial, vasculite, erupção ou outras manifestações dermatológicas, eosinofilia e hemossedimentação elevada.

MORTALIDADE E MORBIDADE FETAL/NEONATAL: o uso de inibidores da ECA durante o 2º e 3º trimestres da gravidez tem sido associado com dano fetal e neonatal e morte.

SUPERDOSE

A correção da hipotensão deve ser a principal preocupação. Enquanto que o captopril pode ser removido da circulação do adulto pela hemodiálise, os dados sobre a eficácia da hemodiálise para remover a droga da circulação de recém-nascidos ou crianças são inadequados. A diálise peritoneal não é eficaz na remoção do captopril; não há informação com relação à transplúso como alternativa para a remoção da droga da circulação geral.

ARMAZENAGEM

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M. S. nº 1.0235.0454

Farm. Resp.: Dr. Roneol Caza de Dio - CRF-SP nº 19.710

Registrado por: EMS S/A.

Rod. Jomalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assav - CEP 1386-901 - Hortolândia/SP
CNPJ: 57.507.378/0003-65 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A.

S. B. do Campo/SP

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"



089265

captopril



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 12,5 mg. Caixa com 15, 30 e 60 comprimidos.
Comprimidos de 25 mg. Caixa com 15, 16, 28, 30, 60 comprimidos.
Comprimidos de 50 mg. Caixa com 15, 16, 28, 30, 60 comprimidos.
Embalagens Fracionáveis: 60 e 90 comprimidos para a concentração de 12,5 mg.
90 comprimidos para a concentração de 25 mg e 50 mg.

Via de administração: uso oral

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 12,5 mg contém:
captopril 12,5 mg
excipientes* q.s.p. 1 cm.
* lactose monodratada, celulose microcristalina, ácido esteárico, estearato de magnésio, amido pré-gelatinizado.

Cada comprimido de 25 mg contém:
captopril 25 mg
excipientes* q.s.p. 1 cm.
* lactose monodratada, celulose microcristalina, ácido esteárico, estearato de magnésio, amido pré-gelatinizado.

Cada comprimido de 50 mg contém:
captopril 50 mg
excipientes* q.s.p. 1 cm.
* lactose monodratada, celulose microcristalina, ácido esteárico, estearato de magnésio, amido pré-gelatinizado.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO: Captopril é um agente anti-hipertensivo.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO:

HIPERTENSÃO: o captopril é indicado para o tratamento da hipertensão.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: o captopril é indicado no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva em associação com diuréticos e digitálicos. O efeito benéfico de captopril na insuficiência cardíaca não requer a presença de digitálicos.

INFARTO DO MIOCARDIO: o captopril é indicado como terapia pós-infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis, com disfunção ventricular esquerda assintomática ou sintomática, para melhorar a sobrevida, protelar o início da insuficiência cardíaca sintomática, reduzir internações por insuficiência cardíaca e diminuir a incidência de infarto do miocárdio recorrente e as condutas de revascularização coronariana.

NEFROPATIA DIABÉTICA: o captopril é indicado para o tratamento de nefropatia diabética (proteinúria > 500 mg/dia) em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente. Nestes pacientes, o captopril previne a progressão da doença renal e reduz sequelas clínicas associadas (diálise, transplante renal e morte).

RISCOS DO MEDICAMENTO: a presença de alimentos no tubo gastrointestinal reduz a absorção em 30% a 40%, devendo, portanto, ser administrado 1 hora antes das refeições.

O produto é contraindicado para pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula, ou a qualquer outro inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO: o captopril deve ser tomado uma hora antes das refeições. A dose deve ser individualizada.

HIPERTENSÃO: o início da terapia exige ponderação de recentes tratamentos anti-hipertensivos, da extensão da elevação da pressão sanguínea, da restrição de sal e outras circunstâncias clínicas.

Se possível, interromper a droga anti-hipertensiva, que o paciente estava tomando anteriormente, uma semana antes de iniciar o tratamento com captopril.

A dose inicial de captopril é de 50 mg uma vez ao dia ou 25 mg duas vezes ao dia. Se não houver uma redução satisfatória da pressão sanguínea após duas ou quatro semanas, a dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia ou 50 mg duas vezes ao dia. A restrição concomitante do sódio pode ser benéfica quando o captopril for empregado isoladamente.

Se a pressão sanguínea não for satisfatoriamente controlada após uma a duas semanas nessa dose (e o paciente ainda não estiver tomando um diurético), deverá ser acrescentada uma pequena dose de diurético do tipo liazídico (p. ex.: 25 mg ao dia de hidroclorotiazida). A dose de diurético poderá ser aumentada em intervalos de uma a duas semanas até que seja atingida sua dose anti-hipertensiva usual máxima.

Se o captopril estiver sendo introduzido em um paciente sob diureticoterapia, o tratamento com captopril deverá ser iniciado sob rigorosa supervisão médica. Se for necessária uma redução subsequente da pressão sanguínea, a dose de captopril poderá ser aumentada pouco a pouco (enquanto persistindo com o diurético) e um esquema de dosagem de três vezes ao dia poderá ser considerado. A dose de captopril no tratamento da hipertensão normalmente não excede 150 mg/dia. Uma dose diária máxima de 450 mg de captopril não deverá ser excedida.

Para pacientes com hipertensão grave (ex.: hipertensão acelerada ou maligna), quando uma descontinuação temporária da terapia anti-hipertensiva atual não é viável ou desejável, ou quando a titulação imediata para níveis de pressão arterial mais baixos for indicada, o diurético deverá ser mantido, mas outras medicações anti-hipertensivas concomitantes deverão ser interrompidas e a posologia do captopril deverá ser iniciada imediatamente, em 25 mg duas a três vezes ao dia, sob rigoroso controle médico.

Quando necessário, devido ao estado clínico do paciente, a dose diária do captopril poderá ser aumentada, a cada 24 horas ou menos, sob monitoramento médico contínuo, até que uma resposta pressórica sanguínea satisfatória seja obtida ou a dose máxima de captopril seja atingida. Neste regime, a adição de um diurético mais potente, p. ex., a furosemida, também pode ser indicada.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: o início da terapia exige ponderação da terapia diurética recente e da possibilidade de uma depleção sal/volume grave. Em pacientes com pressão arterial normal ou baixa, que tenham sido vigorosamente tratados com diuréticos e que possam estar hiponatremicos e/ou hipovolêmicos, uma dose inicial de 6,25 ou 12,5 mg duas ou três vezes ao dia, poderá minimizar a magnitude ou a duração do efeito hipotensor (ver Advertências - Hipotensão); para estes pacientes, a titulação da posologia diária usual pode então ocorrer dentro dos próximos dias.

Para a maioria dos pacientes, a dose diária inicial usual é 25 mg duas ou três vezes ao dia. Após uma dose de 50 mg duas ou três vezes ao dia ter sido atingida, aumentos subsequentes na posologia devem ser retardados, quando possível, durante pelo menos duas semanas, para se determinar se ocorre uma resposta satisfatória.

A maioria dos pacientes estudados apresentou uma melhora clínica satisfatória com uma dose diária de 150 mg ou menos. Uma dose máxima diária de 450 mg de captopril não deverá ser excedida.

O captopril geralmente deve ser usado em conjunto com um diurético e digitálicos. A terapia com captopril precisa ser iniciada sob rigoroso monitoramento médico.

INFARTO DO MIOCARDIO: a terapia deve ser iniciada três dias após o episódio de infarto do miocárdio. Após uma dose inicial de 6,25 mg, a terapia com captopril deverá aumentar para 35 mg/dia em doses divididas, 3 vezes ao dia conforme tolerado. A dose deve ser aumentada para 75 mg/dia administrados em doses divididas, 3 vezes ao dia conforme a tolerabilidade, durante os dias seguintes, até que se atinja a dose-alvo final de 150 mg/dia em doses divididas, 3 vezes ao dia administrados durante as várias semanas seguintes.

Se houver ocorrência de hipotensão sintomática, pode ser necessária uma redução da dose. As tentativas subsequentes para atingir a dose de 150 mg/dia deverão ser baseadas na tolerabilidade do paciente ao captopril. O captopril pode ser utilizado em pacientes submetidos a outras terapias pós-infarto do miocárdio, p. ex., com trombolíticos, ácido acetilsalicílico ou betabloqueadores.

NEFROPATIA DIABÉTICA: em pacientes com nefropatia diabética, a dose diária recomendada de captopril é de 75 mg em doses divididas, 3 vezes ao dia.

Se uma redução adicional da pressão arterial é necessária, outros agentes anti-hipertensivos, tais como diuréticos, agentes bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, agentes que atuam centralmente ou vasodilatadores, podem ser usados conjuntamente com o captopril.

AJUSTE DA DOSE PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL: doses divididas de captopril 75 a 100 mg/dia são bem toleradas em pacientes com nefropatia diabética e insuficiência renal leve a moderada.

Devido ao fato de o captopril ser excretado principalmente pelos rins, a velocidade de excreção é reduzida em pacientes com função renal comprometida. Portanto, estes pacientes poderão responder a doses menores ou menos frequentes.

Sendo assim, para pacientes com insuficiência renal significativa, a dose diária inicial de captopril deverá ser reduzida e incrementos

BU-1015 / LAETUS 205



menores devem ser utilizados para titulação, que deverá ser bastante lenta (intervalos de uma a duas semanas).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS: informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: tosse seca persistente, dor de cabeça, diarreia, perda do paladar, fadiga e náusea.

CONDIUTA EM CASO DE SUPERDOSE: a correção da hipotensão deve ser a principal preocupação. Em caso de superdosagem, procure socorro médico.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO: manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. O número do lote e as datas de fabricação e validade deste medicamento estão carimbados na embalagem do produto. Nunca utilize medicamentos com prazo de validade vencido.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O exato mecanismo de ação do captopril ainda não foi completamente elucidado. O captopril é o primeiro de uma nova classe de agentes anti-hipertensivos, os inibidores competitivos específicos da enzima conversora de angiotensina I (ECA). Esta última é responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II, o captopril é eficiente também no controle da insuficiência cardíaca (IC). Seus efeitos benéficos sobre a hipertensão arterial e a IC parecem resultar principalmente da supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em concentrações séricas diminuídas de angiotensina II e aldosterona. Entretanto, não há uma correlação consistente entre os níveis da renina e a resposta à droga. A redução de Angiotensina II leva a uma secreção diminuída de aldosterona e, como resultado, podem ocorrer pequenos aumentos de potássio sérico, juntamente com perda de sódio e fluidos.

A ECA é idêntica à bradquininase e o captopril também pode interferir na degradação da bradiginina, provocando aumento da concentração de bradiginina ou prostaglandina E2. Reduções máximas da pressão arterial são frequentemente observadas 60 a 90 minutos após administração oral. A duração do efeito é relacionada à dose. A redução da pressão arterial pode ser progressiva, podendo levar várias semanas para obter efeito terapêutico máximo. Os efeitos hipotensores do captopril e dos diuréticos tiazídicos são aditivos. A pressão arterial é reduzida com a mesma intensidade, tanto na posição ereta, quanto supina. Os efeitos ortostáticos e taquicardia são infrequentes, porém, podem ocorrer em pacientes com depleção de volume. Não foi observado nenhum aumento abrupto da pressão arterial após a interrupção súbita de captopril.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrou-se reduções significativas da resistência vascular periférica (sistêmica) e da pressão arterial (pós-carga), redução da pressão capilar pulmonar (pré-carga) e da resistência vascular pulmonar. Demonstrou-se aumento do débito cardíaco e do tempo de tolerância ao exercício (TTE). Estes efeitos icônicos e hemodinâmicos ocorrem após a primeira dose e parecem persistir durante todo o período da terapia. Observou-se melhor clínica em alguns pacientes onde efeitos hemodinâmicos agudos foram mínimos.

O captopril promoveu insulino-dependência progressiva e da deterioração da função do ventrículo esquerdo, e a inibição da ativação neuro-humoral. Os efeitos do tratamento com captopril sobre a manutenção da função renal são adicionais a qualquer benefício alcançado a partir da redução da pressão arterial. Nos pacientes com diabetes mellitus e microalbuminúria, o captopril reduziu a taxa de excreção da albumina e atenuou o declínio da taxa de filtração glomerular durante 2 anos de tratamento.

Logo após a administração de uma dose terapêutica oral, a absorção de captopril é rápida e o pico sanguíneo é obtido em 1 hora. A presença de alimentos no tubo gastrointestinal reduz a absorção em 40%, devendo, portanto, ser administrado 1 hora antes das refeições. A absorção mínima média de captopril é de 75%. Aproximadamente de 25% a 30% da droga circulante encontra-se unida às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é de 0,7 + 0,4 L/kg. O captopril atravessa a barreira placentária, mas não atravessa a barreira hemato-encefálica em quantidades significativas. O captopril sofre biotransformação hepática reduzida na insuficiência hepática. Em um período de 24 horas, aproximadamente 95% da dose absorvida é eliminada pela urina, de 40% a 50% como droga inalterada; a maior parte da droga restante é eliminada como metabólitos (dímero dissulfeto de captopril e dissulfeto captopril-cisteína). A meia-vida aparente de eliminação aparente no sangue é, provavelmente, menor que 3 horas. O comprometimento renal pode resultar em acúmulo da droga. O captopril é excretado no leite materno.

INDICAÇÕES

Reduz a pressão arterial nos casos de:

HIPERTENSÃO: o captopril é indicado para o tratamento da hipertensão.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: o captopril é indicado no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva em associação com diuréticos e digitálicos. O efeito benéfico de captopril na insuficiência cardíaca não requer a presença de digitálicos.

INFARTO DO MIOCÁRDIO: o captopril pós-infarto é indicado como terapia pós-infarto em pacientes clinicamente estáveis, com distúrbio ventricular esquerda assintomática ou sintomática, para melhorar a sobrevivência, proter o início da insuficiência cardíaca sintomática, reduzir internações por insuficiência cardíaca e diminuir a incidência de infarto do miocárdio recorrente e as condutas de revascularização coronariana.

NEFROPATIA DIABÉTICA: o captopril é indicado para o tratamento de nefropatia diabética (proteinúria > 500 mg/dia) em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependentes. Nestes pacientes, o captopril previne a progressão da doença renal e reduz sequelas clínicas associadas (diálise, transplante renal e morte).

CONTRAINDICAÇÕES

O produto está contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade prévia ao captopril ou qualquer outro inibidor da enzima conversora de angiotensina (ex.: um paciente que tenha apresentado angioedema durante a terapia com qualquer outro inibidor da ECA).

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Este medicamento deve ser administrado por via oral. Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

POSOLOGIA

O captopril deve ser tomado uma hora antes das refeições. A dose deve ser individualizada.

HIPERTENSÃO: o início da terapia exige ponderação de recentes tratamentos anti-hipertensivos, da extensão da elevação da pressão sanguínea, da restrição de sal e outras circunstâncias clínicas.

Se possível, interromper a droga anti-hipertensiva, que o paciente estava tomando anteriormente, uma semana antes de iniciar o tratamento com captopril.

A dose inicial de captopril é de 50 mg uma vez ao dia ou 25 mg duas vezes ao dia. Se não houver uma redução satisfatória da pressão sanguínea após duas ou quatro semanas, a dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia ou 50 mg duas vezes ao dia. A pressão concomitante do sódio pode ser benéfica quando o captopril for empregado isoladamente.

Se a restrição sanguínea não for satisfatoriamente controlada após uma a duas semanas nessa dose, e o paciente ainda não estiver tomando um diurético, deverá ser acrescentada uma pequena dose de diurético do tipo tiazídico (p. ex.: 25 mg ao dia de hidroclorotiazida). A dose de diurético poderá ser aumentada em intervalos de uma a duas semanas até que seja atingida sua dose anti-hipertensiva usual.

Se o captopril estiver sendo introduzido em um paciente sob diureticoterapia, o tratamento com captopril deverá ser iniciado sob rigorosa supervisão médica. Se for necessária uma redução subsequente da pressão sanguínea, a dose de captopril poderá ser aumentada pouco a pouco (enquanto persistindo com o diurético) e um esquema de dosagem de três vezes ao dia poderá ser considerado. A dose de captopril no tratamento da hipertensão normalmente não excede 150 mg/dia. Uma dose diária máxima de 450 mg de captopril não deverá ser excedida.

Para pacientes com hipertensão grave (ex.: hipertensão acelerada ou maligna), quando uma descontinuação temporária da terapia anti-hipertensiva atual não é viável ou desejável, ou quando a titulação imediata para níveis de pressão arterial mais baixos for indicada, o diurético deverá ser mantido, mas outras medicações anti-hipertensivas concomitantes deverão ser interrompidas e a posologia do captopril deverá ser iniciada imediatamente, em 25 mg duas a três vezes ao dia, sob rigoroso controle médico. Quando necessário, devido ao estado clínico do paciente, a dose diária do captopril poderá ser aumentada, a cada 24 horas ou menos, sob monitoramento médico contínuo, até que uma resposta pressórica sanguínea satisfatória seja obtida ou a dose máxima de captopril seja atingida. Neste regime, a adição de um diurético mais potente, p. ex., a furosemida, também pode ser indicada.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: o início da terapia exige ponderação da terapia diurética recente e da possibilidade de um depleção sanguínea grave, que tenham sido vigorosamente tratados com diuréticos e que possam estar hiponatremicos e/ou hipovolêmicos, uma dose inicial de 6,25 ou 12,5 mg duas ou três vezes ao dia, poderá minimizar a magnitude ou a duração do efeito hipotensor (ver Advertências – Hipotensão); para estes pacientes, a titulação da posologia diária usual pode então ocorrer dentro dos próximos dias.

Para a maioria dos pacientes, a dose diária inicial usual é 25 mg duas ou três vezes ao dia. Após uma dose de 50 mg duas ou três vezes ao dia ter sido atingida, aumentos subsequentes não há de ser retardados, quando possível, durante pelo menos duas semanas, para se determinar se ocorre uma resposta satisfatória.

A maioria dos pacientes estudados apresentou uma melhoria clínica satisfatória com uma dose diária de 150 mg ou menos. Uma dose máxima diária de 450 mg de captopril não deverá ser excedida.

O captopril geralmente deve ser usado em conjunto com um diurético e digitálicos. A terapia com captopril precisa ser iniciada sob

rigoroso monitoramento médico.

INFARTO DO MIOCÁRDIO: a terapia deve ser iniciada três dias após o episódio de infarto do miocárdio. Após uma dose inicial de 6,25 mg terapia com captopril deverá ser aumentada para 37,5 mg/dia em doses divididas, 3 vezes ao dia conforme tolerado. A dose deve ser aumentada para 75 mg/dia administrados em doses divididas, 3 vezes ao dia conforme a tolerabilidade, durante os dias seguintes, até que se atinja a dose-alvo final de 150 mg/dia em doses divididas, 3 vezes ao dia administrados durante as várias semanas seguintes.

Se houver ocorrência de hipotensão sintomática, pode ser necessária uma redução da dose. As tentativas subsequentes para atingir a dose de 150 mg/dia deverão ser baseadas na tolerabilidade do paciente ao captopril. O captopril pode ser utilizado em pacientes submetidos a outras terapias pós-infarto do miocárdio, p. ex., com trombolíticos, ácido acetilsalicílico ou betabloqueadores.

NEFROPATIA DIABÉTICA: em pacientes com nefropatia diabética, a dose diária recomendada de captopril é de 75 mg em doses divididas, 3 vezes ao dia.

Se uma redução adicional da pressão arterial é necessária, outros agentes anti-hipertensivos, tais como diuréticos, agentes bloqueadores de beta-adrenorreceptores, agentes que atuam centralmente ou vasodilatadores, podem ser usados conjuntamente com o captopril.

AJUSTE DA DOSE PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL: doses divididas de captopril 75 a 100 mg/dia são bem toleradas em pacientes com nefropatia diabética e insuficiência renal leve a moderada.

Devido ao fato de que o captopril é excretado principalmente pelos rins, a velocidade de excreção é reduzida em pacientes com função renal comprometida. Portanto, estes pacientes poderão responder a doses menores ou menos frequentes.

Sendo assim, para pacientes com insuficiência renal significativa, a dose diária inicial de captopril deverá ser reduzida e incrementos menores devem ser utilizados para titulação, que deverá ser bastante lenta (intervalos de uma a duas semanas).

ADVERTÊNCIAS

Generais

Insuficiência renal

HIPERTENSÃO: alguns pacientes com doença renal, principalmente com grave estenose de artéria renal, apresentaram aumentos da ureia e creatinina sérica após a redução da pressão sanguínea com captopril. A redução da posologia do captopril é/ou deve ser considerada em tais pacientes.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: cerca de 20% dos pacientes apresentam elevações estáveis da ureia e creatinina sérica 20% acima do normal ou do patamar de referência, com tratamentos prolongados realizados com captopril. Menos de 5% dos pacientes, geralmente aqueles com graves doenças renais pré-existentes, necessitaram a descontinuação do tratamento devido aos valores progressivamente crescentes de creatinina.

HIPERCALEMIA: elevações no potássio sérico foram observadas em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo-se o captopril. O risco de desenvolvimento de hipercalemia, quando em tratamento com inibidores da ECA, existe em pacientes com insuficiência renal, diabetes *mellitus* e naqueles usando concomitantemente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou outras drogas associadas com aumentos de potássio sérico (p. ex.: heparina).

Relata-se tosse com o uso de inibidores da ECA. Caracteristicamente, esta é uma tosse persistente e não produtiva e desaparece após a descontinuação da terapia. A tosse induzida por inibidor da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia / Anestesia

Em pacientes cirúrgicos ou durante a anestesia com agentes que produzem hipotensão, o captopril irá bloquear a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. Se a hipotensão ocorrer e for considerada como sendo devido a este mecanismo, poderá ser corrigida pela expansão de volume.

Gravidez

Categoria C (primeiro trimestre): não há estudos adequados em mulheres. O benefício potencial pode justificar o risco potencial. Categoria D (segundo e terceiro trimestres): há evidências de risco em fetos humanos. Só usar se o benefício potencial justificar o risco potencial.

(vide Advertências – Morbidade e mortalidade fetal/neonatal)

Lactantes

Concentrações de captopril no leite materno correspondem a 1% daquelas existentes no sangue materno. Devido ao potencial do captopril em causar reações adversas graves nos lactantes, deve-se tomar uma decisão entre se descontinuar a amamentação ou suspender o medicamento, levando-se em conta a importância do captopril para a mãe.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do captopril em crianças não foram estabelecidas.

Observou-se angioedema em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo-se o captopril. Se o angioedema envolver a língua, glote ou laringe poderá ocorrer a obstrução das vias aéreas e ser fatal. A terapia de emergência deverá ser instituída imediatamente. O inchaço confinado à face, membranas mucosas da boca, lábios e extremidades geralmente desaparecem com a descontinuação do captopril; alguns casos necessitaram de terapia médica.

Reações anafiláticas durante dessensibilização

Dois pacientes sob tratamento com outro inibidor da ECA submetendo-se a um tratamento de dessensibilização com veneno de Hymenoptera, sofreram reações anafiláticas com risco de vida. Nestes mesmos pacientes, as reações foram evitadas quando a administração do inibidor da ECA foi temporariamente interrompida, mas elas reapareceram quando de uma nova administração.

Portanto, cuidado é necessário em pacientes tratados com inibidores da ECA e sob tais procedimentos de dessensibilização.

Reações anafiláticas durante diálise de alto fluxo / exposição a membranas de alérese de polipropileno

Reações anafiláticas têm sido relatadas em pacientes hemodialisados com membrana de diálise de alto fluxo, tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Reações anafiláticas também têm sido relatadas em pacientes sob alérese de lipoproteínas de baixa densidade com absorção de sulfato de dextrano. Nestes pacientes, deve-se considerar a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma diferente classe de medicamentos.

Neutropenia / Agranulocitose

A neutropenia é muito rara (< 0,02%) em pacientes hipertensos com disfunção renal normal (Cr_e < 1,6 mg/dl, sem doença vascular de colágeno). Em pacientes com algum grau de insuficiência renal (creatinina sérica de pelo menos 1,6 mg/dl) mas sem doença vascular de colágeno, o risco da neutropenia em estudos clínicos foi de cerca de 0,2%. O uso concomitante de alopurinol e captopril foi associado à neutropenia. Em pacientes com doenças vasculares de colágeno (ex.: lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma) e insuficiência renal, a neutropenia ocorreu em 3,7% dos pacientes em estudos clínicos. Relata-se neutropenia geralmente após 3 meses do início da administração do captopril. Exames da medula óssea em pacientes com neutropenia mostraram consistentemente hipoplasia mielóide, frequentemente acompanhada por hipoplasia eritroide e diminuição no número de megacariócitos (ex.: medula óssea hipoplásica e pancitopenia), algumas vezes foram observados anemia e trombocitopenia. Em alguns casos, houve aumento da dose após duas ou três semanas de captopril e, em outros casos, a descontinuação de captopril e as infecções graves se limitaram aos pacientes clinicamente complicados. Cerca de 13% dos casos de neutropenia tiveram um fim fatal, mas quase todas as fatalidades ocorreram em pacientes gravemente enfermos, com doenças vasculares de colágeno, insuficiência renal, insuficiência cardíaca ou terapia immunossupressora, ou uma combinação destes fatores agravantes. Se o captopril for utilizado em pacientes com insuficiência renal, deve-se realizar contagem de leucócitos e contagens diferenciais antes do início do tratamento e a intervalos aproximados de 2 semanas durante o primeiro mês e, depois disso, periodicamente. Em pacientes com doença vascular de colágeno ou que estejam expostos a outras drogas que conhecidamente afetam os leucócitos ou a resposta imunológica, principalmente quando há insuficiência renal, o captopril deverá ser empregado, com cuidado, apenas após uma avaliação do risco e benefício. Já que a interrupção da administração do captopril e de outras drogas geralmente leva ao pronto restabelecimento da contagem leucocitária a valores normais, quando da confirmação da neutropenia (contagem de neutrófilos < 1.000/mm³), o médico deverá suspender o captopril e acompanhar cuidadosamente o paciente.

Proteinúria

Proteína urinária total superior a 1 g/dia foi observada em cerca de 0,7% dos pacientes tomando captopril. Cerca de 90% dos pacientes afetados apresentavam evidências de doença renal anterior ou receberam doses relativamente elevadas de captopril (acima de 150 mg/dia), ou ambos. Pacientes com doença renal anterior ou aqueles recebendo captopril em doses superiores a 150 mg deverão fazer uma avaliação das proteínas urinárias antes do tratamento (feita na primeira urina da manhã) e depois realizar o teste periodicamente.

Hipotensão

Raramente observou-se hipotensão excessiva em pacientes hipertensos, mas é uma consequência possível do uso de captopril em indivíduos com alto volume de plasma (tais como aqueles tratados com diuréticos) ou naqueles pacientes que estão sendo submetidos à diálise renal. Na hipertensão a chance de ocorrer efeitos hipotensores com as doses iniciais de captopril podem ser minimizadas pela descontinuação do diurético ou pelo aumento da ingestão de sal, aproximadamente 1 semana antes do início do tratamento com captopril ou iniciando-se a terapia com doses pequenas (6,25 ou 12,5 mg). Pode ser aconselhável um acompanhamento médico por pelo menos 1 hora após a dose inicial. Uma resposta hipotensora transitória após a administração para doses subsequentes que podem ser administradas sem dificuldades uma vez que a pressão se eleva. Na insuficiência cardíaca, quando a pressão sanguínea foi normal ou baixa, registrou-se diminuições transitórias na pressão sanguínea média superiores a 20% em cerca da metade dos pacientes. É mais provável que esta hipotensão transitória ocorra após qualquer das várias doses iniciais e geralmente é bem tolerada, sendo assintomática ou produzindo breve sensação de cabeça leve. Devido à queda potencial da pressão arterial nestes pacientes, a terapia deverá ser iniciada sob rigoroso

