

Nº Ref.: RF86279/07
VEY/HNH/GCHC

**CONCEDE A MEDICAL INTERNATIONAL
LABORATORIES CORPORATION S.A.
(MINTLAB CO. S.A.) EL REGISTRO
SANITARIO F-16954/08 RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO CAPTOPRIL
COMPRIMIDOS 25 mg**

Resolución RW Nº 3054/08

Santiago, 6 de agosto de 2008

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de MEDICAL INTERNATIONAL LABORATORIES CORPORATION S.A. (MINTLAB CO. S.A.), por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 42º del D.S. Nº 1876/95, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **CAPTOPRIL COMPRIMIDOS 25 mg**, para los efectos de su fabricación y distribución en el país; el que será fabricado por Medical International Laboratories Corporation S.A. (Mintlab Co. S.A.); el oficio Ordinario Nº 132 de fecha 22 de Abril de 2008; la carta respuesta respectiva de fecha 30 de Junio de 2008; el acuerdo de la Vigésima Sexta Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Similares, de fecha 18 de julio de 2008; el Informe Técnico respectivo; y

CONSIDERANDO: PRIMERO: que no presenta Estudio de Estabilidad del producto con lotes fabricados por Instituto Farmacéutico Labomed S.A., por lo que se autoriza sólo a Mintlab Co. S.A. como fabricante; SEGUNDO: que en carta de fecha 30 de junio de 2008 acompañó resultados satisfactorios para el estudio de estabilidad de estantería para un período de tiempo de tan sólo 12 meses, por lo que no es posible autorizar un período de eficacia mayor; TERCERO: que el régimen posológico no justifica el límite superior del rango de contenido solicitado para las presentaciones de venta público y muestra médica, por lo que se autorizan hasta 200 unidades posológicas para cada una de estas presentaciones; y,

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 1741 del 01 de Octubre de 2007, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº **F-16954/08**, el producto farmacéutico **CAPTOPRIL COMPRIMIDOS 25 mg**, a nombre de MEDICAL INTERNATIONAL LABORATORIES CORPORATION S.A. (MINTLAB CO. S.A.), para los efectos de su fabricación y distribución en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Medical International Laboratories Corporation S.A. (Mintlab Co. S.A.) ubicado en Nueva Andres Bello Nº 1940, Independencia, Santiago, quien efectuará la distribución como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido contiene:

Captopril
Croscarmelosa sódica
Dióxido de silicio coloidal
Acido estearico
Lactosa monohidrato (spray dried)
Celulosa microcristalina (PH 102)

25,00 mg



c) Periodo de Eficacia: 12 meses, almacenado a no más de 25°C

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina impreso ó caja de cartón con etiqueta impresa que contiene blister de PDVC transparente y aluminio impreso con 1 a 200 comprimidos, más Folleto de Información al Paciente.

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso ó caja de cartón con etiqueta impresa que contiene blister de PDVC transparente y aluminio impreso con 1 a 200 comprimidos, más Folleto de Información al Paciente.

Envase clínico: Estuche de cartulina impreso ó caja de cartón con etiqueta impresa que contiene blister de PDVC transparente y aluminio impreso con 1 a 3.000 comprimidos, más Folleto de Información al Paciente.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Bajo Receta Medica en establecimientos tipo A

2.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 49° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y cumplir lo señalado en la Resolución Exta. N°1439/95.

3.- La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca".

4.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Medical International Laboratories Corporation S.A. (Mintlab Co. S.A.), se responsabilizará del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis.



6.- El titular del registro sanitario, cuando corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las materias primas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 de 1995 del Ministerio de Salud.

7.- MEDICAL INTERNATIONAL LABORATORIES CORPORATION S.A. (MINTLAB CO. S.A.), deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



DR. QF. EDUARDO JOHNSON ROJAS
JEFE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
CISP
SECCIÓN REGISTRO
ARCHIVO



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

CAPTOPRIL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. DENOMINACION.

Nombre : Captopril Comprimidos 25 mg
Principios Activos : Captopril
Forma Farmacéutica : Comprimido

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

2. PRESENTACIÓN:

Cada Comprimido contiene:

Captopril 25 mg

Excipientes: Croscarmelosa Sódica, Dióxido de Silicio Coloidal, Acido Esteárico, Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina.

Envase con X Comprimidos.

3. CATEGORIA:

Hipotensor.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
21 JUL 2008	
Nº Ref..	RF 86.279/07
Nº Registro:	F 16.954/08
Firma Profesional:	

4. INDICACIONES:

Tratamiento de la Hipertensión arterial **y de la insuficiencia cardíaca refractaria**
~~al tratamiento clásico con diuréticos y digital.~~

5. POSOLOGIA

Hipertensión arterial: se sugiere comenzar con 25mg 3 veces por día; dosis que puede ser aumentada a 50mg 3 veces por día. De ser necesaria mayor disminución de la presión arterial, la dosis puede ser aumentada hasta 100mg 3 veces por día, y luego si fuera necesario hasta 150mg 3 veces por día. No se debe sobrepasar la dosis máxima de 450mg diarios.

Insuficiencia cardíaca *: El tratamiento con captopril en la insuficiencia cardíaca debe comenzar bajo estrecha supervisión médica. La dosis inicial habitual es de 6,25 mg a 12,5 mg dos o tres veces al día. El ajuste de dosis hasta la de mantenimiento (75-150 mg/día) se debe realizar según la respuesta del paciente, su estado clínico y tolerancia al fármaco, hasta un máximo de 150 mg al día administrado en dos dosis. La dosis se debe incrementar

gradualmente con intervalos de al menos, 2 semanas para poder evaluar la respuesta del paciente.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

6. FARMACOLOGIA:

Mecanismo de acción: Los efectos beneficiosos del captopril en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca parecen resultar fundamentalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina- aldosterona, produciendo una reducción de las concentraciones séricas de angiotensina II y aldosterona. Sin embargo no existe una correlación consistente entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco. La reducción de angiotensina II produce una disminución de la secreción de aldosterona, y, por ello, se pueden producir pequeños incrementos de potasio sérico, junto con pérdidas de sodio y fluidos.

Como la ECA es idéntica a la bradiquininasa, captopril puede interferir con la degradación de la bradiquinina incrementando las concentraciones de bradiquinina y prostaglandina E2, pudiendo explicar la falta de correlación entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco. Las reducciones de presión sanguínea son habitualmente máximas a los 60-90 minutos de la administración oral de una dosis única de captopril. La duración del efecto es dosis-dependiente. La reducción de la presión sanguínea puede ser progresiva, pudiendo necesitar varias semanas de tratamiento para alcanzar el efecto terapéutico máximo.

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

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

En un grupo de 2.231 pacientes afectados de infarto de miocardio incluidos en el ensayo clínico SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) se ha demostrado que captopril mejora la supervivencia a largo plazo y la evolución clínica en comparación con placebo. Para su inclusión en dicho estudio (multicéntrico randomizado doble ciego, controlado con placebo), los pacientes debían tener entre 21 y 79 años, y presentar disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección <40%) y sin insuficiencia cardíaca manifiesta. El captopril redujo las tasas de: mortalidad total (reducción del riesgo 19% $p=0,022$); mortalidad cardiovascular (reducción del riesgo 21% $p=0,017$), aparición de insuficiencia

cardíaca sintomática tributaria de tratamiento o aumento de dosis con digital y diuréticos (reducción del riesgo 19%, $p=0,008$) o requiriendo el uso de un IECA (reducción del riesgo 35% $p<0,001$); hospitalización por insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo 20% $p=0,034$), infarto de miocardio recurrente (reducción del riesgo 25% $p=0,011$); y necesidad de procedimientos de revascularización coronaria: bypass de arteria coronaria por injerto-CABG- y angioplastia transluminal percutánea coronaria-PTCA- (reducción del riesgo 24% $p=0,014$). Los efectos cardioprotectores del captopril observados en diversos subgrupos, establecidos por edad, sexo, localización del infarto, o fracción de eyección estuvieron en consonancia con los detectados en la población completa. El captopril mejoró la supervivencia y la evolución clínica aún asociado a otros tratamientos administrados tras el infarto de miocardio como trombolíticos, betabloqueantes y ácido acetilsalicílico. Los mecanismos potenciales por los que captopril mejora la supervivencia y la evolución clínica tras un infarto de miocardio incluyen: disminución de la dilatación ventricular izquierda progresiva y del deterioro de la función ventricular izquierda e inhibición de la activación neurohumoral. En un estudio doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo que incluyó 409 pacientes afectados de diabetes mellitus insulino-dependiente y proteinuria con o sin hipertensión asociada (se permitió el uso de los agentes antihipertensivos habituales para lograr el control de la presión arterial), captopril redujo en un 51% el riesgo de incremento de la creatinina sérica ($p<0,01$) y también en un 51% el riesgo de muerte o enfermedad renal terminal tributaria de diálisis o trasplante renal ($p<0,01$). Los efectos protectores de la función renal en pacientes en tratamiento con captopril, son aditivos a los beneficios que pueden derivar de la reducción de la presión arterial. En pacientes con diabetes mellitus y microalbuminuria, captopril reduce la tasa de excreción de albúmina y atenúa la disminución de la tasa de filtración glomerular durante dos años de tratamiento.

7. FARMACOCINETICA

Luego de la administración de una dosis terapéutica oral, la absorción del Captopril es rápida, y el pico sanguíneo se obtiene al cabo de 1 hora. La presencia de alimentos en el tubo gastrointestinal reduce la absorción en 30 % a 40%, por lo que debe administrarse una hora antes de las comidas. La absorción mínima promedio del Captopril es de 75%. En un período de 24 horas, alrededor de 95% de la dosis absorbida es eliminada por la orina, 40 a 50% como droga inmodificada; la mayor parte de la droga restante se elimina como dímero disulfuro de Captopril y como disulfuro de cisteína-Captopril. Alrededor del 25% a 30% de la droga circulante se encuentra unida a las proteínas plasmáticas. La vida media aparente de eliminación es probable que sea menor de 2 horas.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

8. INFORMACIÓN PARA SU PRESCRIPCION:**Reacciones adversas.**

Las reacciones adversas, de muy baja incidencia, pueden agruparse por órganos y aparatos. Renales: proteinuria, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, poliuria, oliguria y aumento de la frecuencia de las micciones. Dermatológicas: rash maculopapular leve, frecuentemente con prurito y, algunas veces, con fiebre. Cardiovasculares: hipotensión, taquicardia, dolor precordial, palpitaciones. Otros efectos: disgeusia, angioedema y tos.

Dosis altas de captopril pueden producir proteinuria y algunos pacientes han presentado un síndrome nefrótico, por esta razón se recomienda efectuar controles periódicos de proteína urinaria. Debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia renal, ajustando la dosis al grado de disfunción renal. No administrar durante el embarazo. Su uso debe ser especialmente controlado cuando se administre a mujeres que amamantan.

Precauciones y advertencias.

En los pacientes con deterioro de la función renal puede requerirse la disminución de las dosis de Captopril o la suspensión del diurético. En pacientes que tomaban Captopril también se ha verificado un aumento del potasio sérico. La tos que sobreviene en algunos pacientes medicados con Captopril es seca, improductiva y persistente, pero se resuelve luego de la suspensión de la terapéutica.

La dosis inicial puede provocar una respuesta hipotensora exagerada en algunos pacientes. Los efectos adversos más frecuentes son: exantema alérgico, fiebre y pérdida del sentido del gusto, esta última es reversible al suspender el medicamento. Menos frecuente es la aparición de neutropenia y agranulocitosis en pacientes con daño renal previo y enfermedad del colágeno, tos, hiperpotasemia, ictericia. Puede ocurrir proteinuria en pacientes con daño renal previo.

Interacciones.

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

Antiácidos: los antiácidos pueden reducir la absorción gastrointestinal del captopril

Antidiabéticos: el captopril y, posiblemente otros inhibidores de la ECA, pueden incrementar la actividad de los antidiabéticos orales con el riesgo correspondiente de hipoglucemia. Esta ha sido observada en pacientes tratados con gliburida o metformina cuando se añadió el captopril a su tratamiento antidiabético.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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

Agentes que modifican la actividad simpática: los agentes que modifican la actividad simpática (por ejemplo, agentes bloqueantes ganglionares o bloqueantes de la neurona adrenérgica) deben utilizarse con precaución.

Agentes que incrementan el potasio sérico: los diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona, triamtereno o amiloride, y los suplementos de potasio sólo se administrarán, y con precaución, en caso de hipopotasemia documentada, ya que pueden producir un incremento del potasio sérico importante. Los sustitutos de la sal que contienen potasio se utilizarán también con precaución.

Digoxina: las concentraciones séricas de digoxina pueden aumentar en un 15-30% en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados al mismo tiempo con captopril. Sin embargo, en un estudio en voluntarios sanos no se observó evidencia de una interacción farmacocinética directa. No está, por tanto, muy clara la significancia clínica de esta interacción.

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: la indometacina puede reducir el efecto antihipertensivo de captopril, especialmente en caso de hipertensión con reninemia baja. Otros agentes AINEs (por ejemplo, salicilatos) pueden tener el mismo efecto.

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

Azatioprina: el uso de inhibidores de la ECA en pacientes hipertensos tratados con azatioprina ha mostrado inducir anemia y leucopenia severa. Debe evitarse el uso de esta combinación siempre que sea posible. Cuando es necesario un tratamiento con azatioprina y ramipril, el paciente deberá ser vigilado cuidadosamente para detectar la posible aparición de la mielosupresión.

Ciclosporina: se han observado algunos casos de insuficiencia renal aguda cuando se añadió fosinopril a pacientes transplantados tratados con ciclosporina. El efecto vasoconstrictor aferente renal de la ciclosporina y a la hipoperfusión renal producida por este fármaco, requiere de una respuesta por parte de la angiotensina II para mantener la velocidad de filtración glomerular. La inhibición de la enzima de conversión puede reducir la función renal. Hay que vigilar estrechamente la función renal en los pacientes que reciben ciclosporina y inhibidores de la ECA simultáneamente.

Probenecid: el probenecid disminuye la secreción renal tubular del captopril, lo que ocasiona una elevación de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Si se administra el probenecid a un paciente estabilizado, puede producirse

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

hipotensión. Esta interacción parece tener menor importancia si el captopril es añadido una vez que el paciente ha sido estabilizado con probenecid

El espino blanco, *Crataegus laevigata* puede reducir la resistencia vascular periférica. El uso de esta planta medicinal en combinación con fármacos antihipertensivos puede ocasionar reducciones adicionales de la presión arterial en algunos individuos y por lo tanto se deberá comprobar con frecuencia la presión arterial en estos pacientes.

Interacción con pruebas de laboratorio: Captopril puede originar falsos positivos en el test de acetona en orina.

Contraindicaciones.

El Captopril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga y a otros inhibidores ECA.

9. INFORMACION TOXICOLOGICA

No hubo evidencia de efectos carcinogénicos en estudios realizados en rata y ratón, de 2 años de duración, en los que se administraron dosis de 50 a 1.350 mg/kg/día de captopril. Los estudios de toxicidad crónica oral se realizaron en rata, ratón, perro y mono.

Los efectos tóxicos relevantes y relacionados con el fármaco incluyen: alteración de la hematopoyesis, toxicidad renal, erosión/ulceración gástrica y alteraciones de los vasos sanguíneos retinianos. En estudios realizados en rata y hámster preñados no se observaron efectos teratogénicos de captopril. Las dosis utilizadas fueron de hasta 150 veces en hámster y 625 veces en rata la máxima recomendada en humanos.

10. BIBLIOGRAFIA

Stockley's Drug Interactions; Electronic version; 2006.

AHFS DRUGS INFORMATION, Electronic Version 2007.

Martindale: The Complete Drug Reference; Electronic Version: 2006.

Monografía Capoten, Agencia Española de Medicamentos,
www.agemed.es*

FOLLETO DE INI
AL PROFES