

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 50/25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de captopril y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 106,4 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos blancos, redondos, convexos, ranurados en una cara, con un diámetro de 11 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Esta combinación de dosis fijas está indicada en pacientes cuya presión arterial no se ha controlado adecuadamente con cada uno de los componentes captopril e hidroclorotiazida por separado (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 50/25 mg se puede administrar en dosis única diaria o dividida en dos dosis diarias, con o sin alimentos, en los pacientes cuya presión arterial no se ha controlado adecuadamente con cada uno de los componentes por separado (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

La dosis máxima diaria no debe superar los 100 mg de captopril y los 30 mg de hidroclorotiazida. Si no se ha conseguido una reducción satisfactoria de la presión arterial, se puede añadir otra medicación antihipertensiva (ver sección 4.5).

Adultos

La administración de la combinación fija de captopril e hidroclorotiazida se recomienda habitualmente después de un ajuste de la dosis con los componentes individuales. La dosis de mantenimiento habitual es 50/25 mg una vez al día, por la mañana. Se debe considerar un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija cuando sea adecuado clínicamente.

La dosis de 50/25 mg está indicada para su administración una vez al día, ya que la administración de dos comprimidos diarios proporcionaría una dosis elevada y no adecuada de 50 mg de hidroclorotiazida (50 mg/día).

Insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min.: la dosis inicial recomendada es de 25/12,5 mg una vez al día, por la mañana.

La combinación captopril/hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Poblaciones especiales

En los pacientes con depleción de sal/volumen, ancianos y en los pacientes diabéticos, la dosis inicial habitual es de 25/12,5 mg una vez al día.

Niños

No hay ninguna indicación relevante para el uso de Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 50/25 mg en niños.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. o a cualquier otro inhibidor de la ECA o a cualquier otro medicamento derivado de la sulfonamida.
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con fármacos inhibidores de la ECA.
- Edema angioneurótico hereditario/idiopático.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con Captopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril / valsartán (ver también las secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

CAPTOPRIL

Hipotensión

Raramente se ha observado hipotensión en pacientes hipertensos no complicados. Es más probable que ocurra hipotensión sintomática en pacientes hipertensos que presenten depleción de volumen y/o sodio debido a una terapia diurética intensa, restricción de sal en la dieta, diarrea, vómitos o hemodiálisis. Antes de la administración de un inhibidor de la ECA, se debe corregir la depleción de volumen y/o sodio y se debe considerar la administración de una dosis inicial inferior.

Como ocurre con otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la presión arterial en los pacientes con enfermedad cerebrovascular o cardiovascular isquémica puede incrementar el riesgo de infarto de miocardio o de ictus. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina. Puede ser necesaria la depleción de volumen con solución salina normal administrada por vía intravenosa.

Hipertensión renovascular

Hay un riesgo mayor de hipotensión y de insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional se encuentran en tratamiento con inhibidores de la ECA. La pérdida de la función renal puede ir acompañada de cambios leves en los niveles de creatinina sérica. En estos pacientes, se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas, realizar un ajuste de dosis cuidadoso y monitorización de la función renal bajo estrecha supervisión médica.

Hipersensibilidad/ Angioedema

Se ha notificado en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA, incluyendo captopril, aparición de angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En tales casos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con captopril y se debe instaurar una monitorización apropiada para asegurar la correcta resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En aquellos casos donde la hinchazón se ha limitado a la cara y labios, generalmente se ha resuelto sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles para aliviar los síntomas.

El edema angioneurótico asociado con el edema laríngeo puede ser mortal. Cuando esté implicado la lengua, glotis o laringe, puede provocar obstrucción aérea, debe administrarse inmediatamente un

tratamiento apropiado, que puede incluir solución 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) de epinefrina subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea permeable.

Se ha notificado que pacientes de raza negra recibiendo inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema comparado con pacientes de otras razas.

Pacientes con historial de angioedema no relacionado con el tratamiento con inhibidores de la ECA pueden tener un riesgo aumentado de angioedema mientras reciben inhibidores de la ECA (ver sección 4.3). Raramente se ha notificado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo previamente angioedema facial y los niveles de estearasa C-1 fueron normales. El angioedema se diagnosticó por procedimientos incluyendo un scanner CT abdominal o ultrasonidos o con cirugía y los síntomas se resolvieron al interrumpir el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal se debe incluir en el diagnóstico diferencial en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal (ver sección 4.8).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de captopril. El tratamiento con captopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril / valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores mTOR (p.ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (p.ej., hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

Tos

Se ha comunicado tos con el uso de los inhibidores de la ECA. La tos es no productiva, persistente y desaparece con la interrupción del tratamiento.

Insuficiencia hepática

En raras ocasiones, los fármacos inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestática y que progresa a necrosis hepática fulminante y, a veces, es mortal. El mecanismo productor de este síndrome es desconocido. Si los pacientes tratados con inhibidores de la ECA presentan ictericia o elevaciones marcadas de enzimas hepáticas, se debe interrumpir el inhibidor de la ECA y se debe realizar un seguimiento médico apropiado.

Potasio sérico

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, captopril incluido. Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia incluyen aquellos que presentan insuficiencia renal, diabetes mellitus y los que están tratados concomitantemente con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes que estén tomando otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p.e., heparina, trimetoprima o cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/ sulfametoxazol, antagonistas de la aldosterona, bloqueadores del receptor de la angiotensina). Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/cardiomopatía hipertrófica obstructiva/shock cardiogénico

Los inhibidores de la ECA deben ser utilizados con precaución en pacientes con obstrucción del tracto de salida y de la válvula del ventrículo izquierdo y se deben evitar en casos de shock cardiogénico y de obstrucción hemodinámicamente significativa.

Neutropenia/Agranulocitosis

Se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido captopril. En pacientes con función renal normal y ninguna otra complicación, la neutropenia ha aparecido en raras ocasiones. Captopril debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, en tratamiento con inmunosupresores, con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, especialmente si hay un deterioro previo de la función renal. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que, en pocos casos, no respondieron a un tratamiento antibiótico intensivo.

Si se utiliza captopril en estos pacientes, se recomienda controlar la fórmula y el recuento leucocitario antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento con captopril, y luego periódicamente. Durante el tratamiento se debe avisar a los pacientes para que notifiquen cualquier signo de infección (pe. dolor de garganta, fiebre), ya que en este caso se debería realizar un recuento diferencial de leucocitos. Si se detecta o sospecha neutropenia (recuento de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$), se debe interrumpir el tratamiento con captopril y cualquier otra medicación concomitante (ver sección 4.5). En la mayoría de los pacientes, el recuento de neutrófilos vuelve rápidamente a la normalidad tras la interrupción del tratamiento con captopril.

Proteinuria

Puede aparecer proteinuria, sobre todo en pacientes que presenten deterioro de la función renal previa o con dosis relativamente elevadas de los inhibidores de la ECA.

Se ha observado proteinuria > 1 g/día en, aproximadamente el 0,7% de los pacientes tratados con captopril. La mayoría de los pacientes tenían un trastorno renal previo o recibieron dosis relativamente elevadas de captopril (superiores a 150 mg/día) o ambos. Aproximadamente 1/5 de los pacientes proteinúricos presentaron síndrome nefrótico. En la mayoría de los casos, la proteinuria decrece o desaparece en 6 meses, tanto si se continua el tratamiento con captopril como si no. Los parámetros de función renal como el nitrógeno ureico (BUN) y la creatinina raramente se alteran en los pacientes con proteinuria. Deberá estimarse la proteinuria de los pacientes con enfermedad renal previa (mediante tiras reactivas con la primera orina de la mañana) antes del tratamiento, y periódicamente una vez iniciado éste.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización

En raras ocasiones se han comunicado reacciones anafilactoides prolongadas con riesgo para la vida en pacientes sometidos a tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros mientras recibían tratamiento con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, estas reacciones se evitaron cuando se suspendió temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA, pero reaparecieron con una reestimulación inadvertida. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con inhibidores de la ECA y sometidos a estos procedimientos de desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante la diálisis de alto flujo/exposición de membranas de aféresis de lipoproteínas

Se han comunicado casos de aparición de reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados con membranas de diálisis de alto flujo o sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad con absorción de sulfato de dextrano. En estos pacientes debe considerarse la utilización de otro tipo de membrana de diálisis o de medicación.

Cirugía/Anestesia

Puede aparecer hipotensión en pacientes sometidos a cirugía mayor o durante el tratamiento con agentes anestésicos que reducen la presión arterial. Si aparece hipotensión, se debe corregir mediante la expansión de volumen.

Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos tratados previamente con fármacos antidiabéticos orales o insulina se deben controlar estrechamente los niveles de glucemia, principalmente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Como ocurre con otros inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 50/25 mg es aparentemente menos efectivo en reducir la presión arterial en la población de raza negra comparado con las poblaciones de otras razas debido,

posiblemente, a que en la población de raza negra existe una mayor prevalencia de estados hiporreninémicos.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

HIDROCLOROTIAZIDA

Insuficiencia renal

En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar la aparición de azotemia. En pacientes con alteración de la función renal pueden desarrollarse efectos acumulativos del medicamento. Si la insuficiencia renal progresiva llega a ser evidente, como lo indica el aumento del nitrógeno no proteico, es necesario valorar cuidadosamente el tratamiento, teniendo en consideración si se mantiene o interrumpe el tratamiento diurético (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones en el equilibrio de los fluidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático (ver sección 4.3).

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucémicos orales. Durante la administración de tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Se han asociado aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse un ataque de gota en determinados pacientes en tratamiento con tiazidas.

Desequilibrio electrolítico

Como en cualquier paciente que está recibiendo un tratamiento diurético, debe hacerse una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos adecuados.

Las tiazidas, hidroclorotiazida incluida, pueden producir un desequilibrio de fluidos o de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de advertencia de un desequilibrio de fluidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náuseas o vómitos. Aunque puede aparecer hipopotasemia con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con captopril puede reducir la hipopotasemia inducida por los diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes con diuresis energética, pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5).

La hiponatremia dilucional puede aparecer en pacientes edematosos en climas cálidos. El déficit de cloruros es, por lo general, pequeño y habitualmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario y causar ligeras elevaciones intermitentes del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia elevada puede ser indicio de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de llevar a cabo las pruebas de función paratiroidea.

Se ha observado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar este medicamento y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Prueba antidopaje

El uso de Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm puede dar un resultado positivo en un test antidopaje. El uso de Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm como sustancia dopante puede ser peligroso para su salud.

Otros

Pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con y sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Se ha descrito la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo-agudo

Las sulfonamidas o medicamentos derivados de las sulfonamidas pueden causar una reacción idiosincrásica que de lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, una miopía transitoria y en glaucoma agudo de ángulo cerrado. Aunque la hidroclorotiazida es una sulfonamida, hasta el momento se han notificado casos aislados de glaucoma agudo de ángulo cerrado sin asociación causal definitiva con hidroclorotiazida. Los síntomas incluyen un inicio agudo de pérdida de agudeza visual o dolor ocular y, se produce normalmente a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

COMBINACION DE CAPTOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA

Embarazo

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberían cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga establecido un perfil de seguridad para su uso durante el embarazo. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA cuando se detecte el embarazo, y si es apropiado, se debe comenzar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Riesgo de hipocalcemia

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético tiazídico no excluye la aparición de hipocalcemia. Se deben realizar controles regulares de potasio en sangre.

Combinación con litio

No se recomienda la administración de Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 50/25 mg con litio ya que se potencia la toxicidad por litio (ver sección 4.5).

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

CAPTOPRIL

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque el potasio sérico en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con captopril. Los inhibidores de la ECA atenúan la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contengan potasio pueden provocar un aumento significativo del potasio sérico. Además, se debe tener cuidado cuando captopril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de captopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si debido a una hipopotasemia demostrada se considera indicado el uso concomitante de estos productos, se deberán utilizar con precaución y realizar una vigilancia frecuente del potasio sérico (ver sección 4.4).

Diuréticos (tiazídicos o diuréticos del asa)

El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al inicio del tratamiento con captopril (ver sección 4.4). Los efectos hipotensores pueden reducirse interrumpiendo el diurético, aumentando la ingesta de líquidos o sal e instaurando el tratamiento con una dosis baja de captopril. Sin embargo, no se han encontrado interacciones farmacológicas clínicamente significativas en estudios específicos con hidroclorotiazida o furosemida.

Otros agentes antihipertensivos

Captopril se ha administrado de forma segura con otros agentes antihipertensivos utilizados comúnmente (betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio de acción prolongada). La administración concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de captopril. El tratamiento con nitroglicerina y con nitratos, o con otros vasodilatadores, se debe utilizar con precaución.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos alfa-bloqueantes

El uso concomitante de medicamentos alfa-bloqueantes puede incrementar el efecto antihipertensivo de captopril y aumentar el riesgo de hipotensión ortostática.

Tratamientos para el infarto agudo de miocardio

En pacientes con infarto de miocardio, captopril se puede utilizar concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos, betabloqueantes y/o nitratos.

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos

Los inhibidores de la ECA pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos (ver sección 4.4). Puede aparecer hipotensión postural.

Alopurinol, procainamida, agentes citostáticos o inmunosupresores

Su administración concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de leucopenia, especialmente cuando estos últimos se administran a dosis superiores a las dosis actualmente recomendadas.

Simpaticomiméticos

Pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA; se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes.

Antidiabéticos

Estudios farmacológicos han demostrado que los inhibidores de la ECA, captopril incluido, pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los antidiabéticos orales como la sulfonilurea en los pacientes diabéticos. Si esta interacción muy rara ocurriera, puede ser necesario reducir la dosis del antidiabético durante la administración simultánea con inhibidores de la ECA.

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4). El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p.ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

HIDROCLOROTIAZIDA**Anfotericina B (parenteral), carbenoxolona, corticosteroides, corticotropina (ACTH) o laxantes estimulantes**

La hidroclorotiazida puede intensificar la alteración electrolítica, especialmente la hipocalemia.

Sales de calcio

Se puede producir un aumento en los niveles séricos de calcio debido a una disminución en la excreción, cuando se administran concomitantemente con diuréticos tiazídicos.

Glucósidos cardíacos

Aumenta la posibilidad de toxicidad por digitálicos asociada a hipocalemia inducida por tiazídicos.

Colestiramina y colestipol

Pueden retrasar o disminuir la absorción de hidroclorotiazida. Los diuréticos de tipo sulfonamida deben administrarse al menos una hora antes o de cuatro a seis horas después de estos medicamentos.

Relajantes musculares no despolarizantes (p. ej., cloruro de tubocurarina):

Los efectos de estos agentes pueden ser potenciados por la hidroclorotiazida.

Fármacos asociados con torsades de pointes

Debido al riesgo de hipokalemia se debe tener precaución al administrar hidroclorotiazida con fármacos asociados con torsades de pointes, como por ejemplo algunos antiarrítmicos, algunos antipsicóticos y otros conocidos medicamentos inductores de torsades des pointes.

Carbamazepina

El uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida ha sido asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Durante su uso concomitante se deben monitorizar los electrolitos. Si es posible, se deben utilizar otro tipo de diuréticos.

COMBINACIÓN DE CAPTOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA

Litio

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA se han detectado incrementos reversibles de los niveles séricos de litio y toxicidad por litio. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y potenciar el riesgo ya elevado de toxicidad por litio con inhibidores de la ECA. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de captopril e hidroclorotiazida con litio, pero, si ésta se considerara necesaria, se debe realizar una monitorización cuidadosa de los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos

Se ha descrito que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores de la ECA producen un efecto aditivo en el incremento de los niveles del potasio sérico, mientras que la función renal puede disminuir. En principio, estos efectos son reversibles. Raramente puede ocurrir insuficiencia renal aguda, particularmente en pacientes con función renal comprometida como los ancianos o deshidratados. La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA. La administración de AINEs puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos.

Pruebas de laboratorio

Captopril puede originar falsos positivos en el test de acetona en orina. La hidroclorotiazida puede producir interferencias en el diagnóstico de la prueba de bentiromida. Las tiazidas pueden producir una disminución de las concentraciones de PBI (yodo unido a proteínas) sin que se observen signos de trastorno tiroideo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Teniendo en cuenta los efectos de los componentes individuales en esta combinación en el embarazo, no se recomienda el uso de Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 50/25 mg durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 50/25 mg está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Captopril

El uso de los inhibidores de la ECA no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Las evidencias epidemiológicas relacionadas con el riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo un pequeño aumento en el riesgo no puede descartarse. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberían cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga establecido un perfil de seguridad para su uso durante el embarazo. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA cuando se detecte el embarazo, y si es apropiado, se debe comenzar un tratamiento alternativo. La exposición prolongada a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en el feto (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad en neonatos (insuficiencia renal neonatal, hipotensión, hiperkalemia) (ver sección 5.3). Si se han producido exposiciones a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar controles por ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los niños de

madres que han tomado inhibidores de la ECA deben ser estrechamente observados por riesgo de hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

Existe una experiencia limitada con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo farmacológico de acción de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar daños fetales y neonatales como ictericia, alteración en el balance electrolítico y trombocitopenia.

No debe utilizarse hidroclorotiazida para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen del plasma e hipoperfusión placentar, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

No debe utilizarse hidroclorotiazida para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en aquellas situaciones donde no puede ser utilizado otro tratamiento.

Lactancia

Lactancia:

Captopril

Los datos farmacocinéticos demuestran concentraciones muy bajas en la leche materna (ver sección 5.2).

Aunque estas condiciones parecen ser clínicamente irrelevantes, el uso de Captopril/ Hidroclorotiazida durante la lactancia no está recomendado para recién nacidos prematuros, y en las primeras semanas después del parto por el hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica.

En el caso de niños de mayor edad, puede considerarse el empleo de captopril/ hidroclorotiazida en la madre dando lactancia si este tratamiento es necesario para la madre y no se observa ningún efecto adverso en el niño.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excreta en leche materna en pequeñas cantidades. Tiazidas en altas dosis causando una intensa diuresis pueden inhibir la producción de leche. No está recomendado el uso de captopril/ hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se utiliza captopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, la dosis debe mantenerse lo más baja posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como ocurre con otros agentes antihipertensivos, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse reducida, principalmente al inicio del tratamiento, o cuando se modifica la posología y también en combinación con la ingesta de alcohol, pero estos efectos dependen de la susceptibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Se han observado e informado de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con captopril y/o hidroclorotiazida con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$),

Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$),

Muy raras ($1/10.000$),

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

CAPTOPRIL

A continuación se detallan las reacciones adversas comunicadas con el tratamiento con captopril y/u otro inhibidor de la ECA:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: neutropenia/agranulocitosis (ver sección 4.4), pancitopenia especialmente en pacientes con disfunción renal (ver sección 4.4), anemia (incluyendo anemia aplásica y anemia hemolítica), trombocitopenia, linfadenopatía, eosinofilia, enfermedades autoinmunes y/o test ANA-positivo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raros: anorexia.

Muy raros: hipercalcemia, hipoglucemia (ver sección 4.4).

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: trastornos del sueño.

Muy raros: confusión, depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: alteración del gusto, mareos.

Raros: somnolencia, cefalea y parestesia.

Muy raros: incidentes cerebrovasculares incluyendo ictus y síncope.

Trastornos oculares

Muy raros: visión borrosa.

Trastornos cardíacos

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

Muy raros: parada cardíaca, shock cardiogénico.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión (ver sección 4.4), síndrome de Raynaud, rubor, palidez.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos seca, irritativa (no productiva) (ver sección 4.4) y disnea.

Muy raros: broncoespasmo, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, irritación gástrica, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca.

Raros: estomatitis/ulceraciones aftosas, angioedema intestinal (ver sección 4.4).

Muy raros: glositis, úlcera péptica, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raros: función hepática deteriorada y colestasis (incluyendo ictericia), hepatitis incluyendo necrosis, elevaciones de las enzimas hepáticas y bilirrubina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: prurito con o sin erupción cutánea, erupción cutánea y alopecia.

Poco frecuentes: angioedema (ver sección 4.4).

Muy raros: urticaria, síndrome de Steven Johnson, eritema multiforme, fotosensibilidad, eritroderma, reacciones penfigoides y dermatitis exfoliativa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros: mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Raros: trastornos de la función renal incluyendo fallo renal, poliuria, oliguria, aumento de la frecuencia urinaria.

Muy raros: síndrome nefrótico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: impotencia, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: dolor torácico, fatiga, malestar.

Muy raros: fiebre.

Exploraciones complementarias

Muy raros: proteinuria, eosinofilia, incremento del potasio sérico, descenso del sodio sérico, elevación del nitrógeno ureico (BUN), creatinina sérica y bilirrubina sérica, descensos en hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, test ANA-positivo, elevación de la VSG.

HIDROCLOROTIAZIDA

Infecciones e infestaciones: sialadenitis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Frecuencia no conocida: cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluida la hiponatremia e hipopotasemia), aumento del colesterol y triglicéridos.

Trastornos psiquiátricos

agitación, depresión, trastornos del sueño.

Trastornos del sistema nervioso

pérdida de apetito, parestesia, mareos.

Trastornos oculares

xantopsia, visión borrosa transitoria, derrame coroideo (frecuencia no conocida), miopatía aguda, glaucoma secundario agudo de ángulo cerrado

Trastornos del oído y del laberinto

vértigo.

Trastornos cardíacos

hipotensión postural, arritmias cardíacas.

Trastornos vasculares

angitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Insuficiencia respiratoria (incluida la neumonitis y edema pulmonar).

Muy raros: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales

irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

ictericia (ictericia colestática intrahepática).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

reacciones de fotosensibilidad, erupción cutánea, reacciones cutáneas del tipo lupus eritematoso, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilácticas, necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

espasmo muscular.

Trastornos renales y urinarios

trastornos de la función renal, nefritis intersticial.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

fiebre, debilidad.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTS y CPNM (ver también las secciones 4.45 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis son: aumento de la diuresis, alteraciones electrolíticas, hipotensión severa, inconsciencia (incluyendo coma), convulsiones, paresia, arritmias cardíacas, bradicardia y fallo renal.

Las medidas para prevenir la absorción (por ejemplo, lavado gástrico, la administración de agentes absorbentes y sulfato sódico durante los 30 minutos después de la ingesta) y el agilizar la eliminación, se deben realizar si la ingesta es reciente. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición de shock y se debe administrar rápidamente suplementos de cloruro sódico y de volumen. Se debe considerar el tratamiento con angiotensina-II. La bradicardia o las reacciones vagales extensas se deben tratar administrando atropina. Se debe considerar el uso de marcapasos. Es esencial realizar controles constantes de los niveles de agua, electrolitos, del balance ácido básico y de la glucosa sanguínea. En caso de hipokalemia, es necesario realizar un aporte de potasio.

Captopril se puede eliminar de la circulación por hemodiálisis. No se ha establecido hasta qué grado la hemodiálisis elimina la hidroclorotiazida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), combinaciones, código ATC: C09BA01.

Captopril/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 50/25 mg es una combinación de un inhibidor de la ECA, captopril, y un diurético antihipertensivo, hidroclorotiazida. La combinación de estos agentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en un grado mayor que cada uno de los componentes por separado.

- Captopril es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), es decir, inhibe la ECA, la enzima implicada en la conversión de angiotensina I en angiotensina II – un vasoconstrictor que también estimula la secreción de aldosterona por el córtex adrenal.

Dicha inhibición produce:

- reducción de la secreción de aldosterona,
- aumento de la actividad de la renina plasmática, debido a que la aldosterona ya no ejerce su efecto de retroalimentación negativa,
- disminución de la resistencia periférica total (con un efecto preferente sobre los músculos y los riñones) que no está acompañada de retención de agua y sodio o taquicardia refleja durante el tratamiento a largo plazo. Captopril también ejerce su efecto antihipertensivo en sujetos con concentraciones bajas o normales de renina.

Captopril es eficaz en todos los grados de hipertensión, es decir, leve, moderada o grave. Se observa una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino y de pie.

Después de la administración de una dosis única, el efecto antihipertensivo es evidente a los quince minutos; el efecto máximo se alcanza entre 1 h y 1,5 h tras la administración del fármaco. La duración de su acción es dependiente de la dosis y varía entre 6 y 12 horas.

La presión arterial se normaliza (PAD en posición sentada < 90 mmHg) en pacientes después de dos semanas a un mes del tratamiento, manteniendo el fármaco su eficacia con el tiempo. Los pacientes se clasifican también como respondedores si la PAD en posición sentada disminuye un 10% o más en comparación con la presión arterial inicial.

Cuando se interrumpe el tratamiento no aparece hipertensión de rebote.

El tratamiento de la hipertensión con captopril produce un aumento de la distensibilidad arterial, un aumento del flujo sanguíneo renal sin descenso significativo del filtrado glomerular, y un descenso de la hipertrofia ventricular izquierda.

- Hidroclorotiazida es una tiazida diurética que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el segmento diluyente cortical de los túbulos renales. Aumenta la excreción de sodio y cloruro en la orina y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, aumentando así la diuresis y ejerciendo un efecto antihipertensivo.

El tiempo hasta que se produce la aparición de la actividad diurética es de aproximadamente 2 horas. La actividad diurética alcanza un máximo a las 4 horas y se mantiene durante 6 a 12 horas. Por encima de una determinada dosis, los diuréticos tiazídicos alcanzan una meseta en cuanto a efecto terapéutico, mientras que las reacciones adversas se multiplican. Cuando el tratamiento es ineficaz, el aumento de la dosis por encima de las dosis recomendadas no es de utilidad, y, con frecuencia, aumentan las reacciones adversas.

- La administración concomitante de captopril e hidroclorotiazida en ensayos clínicos produjo reducciones mayores en la presión arterial que cuando se administraba cada uno de los componentes por separado.

La administración de captopril inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona, a la vez que tiende a reducir la pérdida de potasio inducida por la hidroclorotiazida.

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético tiazídico produce un efecto sinérgico, disminuyendo el riesgo de hipopotasemia provocada por el diurético solo.

Eficacia clínica y seguridad

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23 – 1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68 – 4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7 – 2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0 – 4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7 – 10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Captopril se absorbe rápidamente tras la administración oral, obteniéndose concentraciones séricas máximas alrededor de una hora después de la administración. La absorción mínima media es de aproximadamente el 75%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 60-90 minutos. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la absorción en, aproximadamente, 30-40%. Aproximadamente el 25-30% del fármaco circulante está unido a proteínas plasmáticas. La semivida de eliminación aparente del captopril no modificado en la sangre es de, aproximadamente, 2 horas. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina por la orina en 24 horas; el 40-50% es el fármaco no modificado y el resto son metabolitos disulfuro inactivos (disulfuro de captopril y disulfuro de captopril cisteína). La alteración de la función renal puede producir la acumulación del fármaco.

Los estudios en animales indican que captopril no cruza la barrera hematoencefálica de modo significativo. La absorción oral de hidroclorotiazida es relativamente rápida. Se ha observado que la semivida plasmática media en individuos en ayunas es de 5 a 15 horas. La hidroclorotiazida se elimina rápidamente por el riñón y se excreta inalterada ($> 95\%$) por la orina.

Lactancia:

En el informe de 12 mujeres que tomaron 100 g de captopril 3 veces al día y la media en el nivel en la leche fue de 4,7 mg/L y ocurrió 3,8 horas después de la toma de la dosis. Basándose en este dato, la dosis diaria máxima que un lactante debería recibir es menor que 0,002% de la dosis diaria materna.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios realizados con captopril en animales durante la organogénesis no han mostrado ningún efecto teratogénico, no obstante, captopril ha producido toxicidad fetal en algunas especies, incluyendo mortalidad fetal durante los últimos meses de gestación, retraso del crecimiento y mortalidad postnatal en ratas. Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, estearato de magnesio, almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina y ácido esteárico.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister Al/PVC-PVDC de 10, 12, 20, 28, 30, 50, 60 ó 100 comprimidos.

Envases de PP (polipropileno) con tapón de rosca LDPE de 12, 20, 28, 30, 50, 60 ó 100 comprimidos.

No todas las presentaciones se encuentran comercializadas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No se precisan condiciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

c/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.526

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2023