

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz 50 mg/25 mg comprimidos EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz 50 mg/25 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 50 mg de captopril y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 106.4 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Descripción general

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos blancos, redondos de 11 mm aprox., convexos ranurados por ambas caras y por los lados.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

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 captopril o hidroclorotiazida por separado.

4.2. Posología y forma de administración

Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz 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 captopril o hidroclorotiazida por separado.

La dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg de captopril y los 25 mg de hidroclorotiazida. Si no se ha conseguido una reducción satisfactoria de la presión arterial, se puede añadir otra medicación antihipertensiva (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

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 mg/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.

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

Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia de Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz en niños.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes que aparecen en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la ECA o a otros fármacos derivados 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 trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz 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).

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 necesario corregir el 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.

Hipersensibilidad/Angioedema: en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA, captopril incluido, se ha observado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. Esta reacción puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con captopril y se debe establecer un control adecuado para asegurar la completa desaparición de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Cuando la inflamación sólo se ha limitado a la cara y los labios, ésta se suele resolver generalmente sin tratamiento, aunque el uso de antihistamínicos ha sido útil para mitigar los síntomas.

El edema angioneurótico asociado con edema laríngeo puede ser fatal. Si aparece en la lengua, glotis o laringe, muy probablemente con obstrucción de las vías respiratorias, se debe administrar inmediatamente algún tratamiento adecuado como una solución de epinefrina subcutánea 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o medidas para asegurar la respiración del paciente.

En los pacientes de raza negra en tratamiento con inhibidores de la ECA se ha presentado una mayor incidencia de angioedema en comparación con los pacientes de otras razas. Los pacientes con historia de angioedema no relacionado con el tratamiento con inhibidores de la ECA pueden presentar un riesgo más elevado de angioedema cuando se encuentran en tratamiento con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p.ej., sirolimús, everolimús, temsirolimús).

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (p.ej., sirolimús, everolimús, temsirolimús) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (p.ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5).

Se ha detectado algún caso de 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 se presentó angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 fueron normales. El angioedema fue diagnosticado por distintos procedimientos tales como un TAC abdominal, ultrasonido o cirugía y los síntomas se resolvieron después de interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA que presentan dolor abdominal (ver sección 4.8).

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.

Hiperpotasemia: Se puede producir Hiperpotasemia durante el tratamiento con inhibidores de la ECA. **Los pacientes** con riesgo de desarrollar hiperpotasemia incluyen aquellos que presentan insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo 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 principios activos asociados con elevaciones del potasio sérico (p.e., heparina y cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol). Si se considera necesario el uso concomitante de la medicación mencionada anteriormente, se recomienda realizar un control regular de los niveles de potasio sérico (ver sección 4.5).

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva/Shock cardiogénico: los inhibidores de la ECA deber 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 ha 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 (p.e., 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 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 han observado proteínas urinarias totales mayores de 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 continúa el tratamiento con captopril como si no. Los parámetros de función renal, como el 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 otro inhibidor de la ECA. En los mismos 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 Sandoz 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.

Embarazo: No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tengan un perfil de seguridad conocido para uso durante el embarazo. Cuando se detecte un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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 monitorización estrecha y frecuente 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 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 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 enérgica, 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.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado: La hidroclorotiazida es una sulfonamida que se ha asociado con una reacción idiosincrásica que resulta en una miopía aguda transitoria y un glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza

visual o un dolor ocular y, habitualmente, aparece durante varias horas hasta una semana tras el inicio del tratamiento. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión.

El tratamiento principal consiste en la interrupción inmediata de la hidroclorotiazida. Si no se logra controlar la presión intraocular podría ser necesario considerar un tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma de ángulo cerrado agudo se pueden incluir los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

Prueba antidopaje: la hidroclorotiazida contenida en este medicamento podría dar un resultado positivo en una prueba antidopaje.

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

Reacciones de fotosensibilidad: Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

COMBINACION DE CAPTOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA

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

Combinación con litio: no se recomienda la administración de Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz con litio ya que se potencia la toxicidad por litio (ver sección 4.5).

Lactosa: Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz contiene lactosa, por lo tanto este medicamento no se debe utilizar en casos de galactosemia congénita, malabsorción de glucosa y galactosa o síndromes de deficiencia de lactasa (enfermedades metabólicas raras).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

CAPTOPRIL

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén: 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).

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: los inhibidores de la ECA atenúan la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (p.e., espironolactona triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contengan potasio puedan provocar un aumento significativo del potasio sérico. 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 o 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 (p.e., 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 otros nitratos, o con otros vasodilatadores, se debe utilizar con precaución.

Agentes alfa-bloqueantes: la utilización concomitante de agentes alfa-bloqueantes puede aumentar los efectos antihipertensivos 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.

Inhibidores de mTOR (p.ej., sirolimús, everolimús, temsirolimús): Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

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.

Sales de oro (especialmente por vía intravenosa): riesgo de reacciones nitritoides al inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA(náuseas, hipotensión, rubor, y por último, colapso).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de una forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperkalemia (ver sección 4.4).

HIDROCLOROTIAZIDA

Anfotericina B (parenteral), carbenoxolona, corticosteroides, corticotropina (ACTH) o laxantes estimulantes: la hidroclorotiazida puede intensificar la alteración electrolítica, especialmente la hipopotasemia.

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 hipopotasemia inducida por tiazídicos.

Resinas de 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.e., cloruro de tubocurarina): los efectos de estos agentes pueden ser potenciados por la hidroclorotiazida.

Medicamentos asociados con torsades de pointes: debido al riesgo de hipopotasemia se debe tener precaución al administrar Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz con medicamentos asociados con torsade de pointes, por ejemplo, algunos antiarrítmicos, algunos antipsicóticos y otros medicamentos que se sabe que inducen torsade de pointes.

Carbamazepinas: se ha relacionado el uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida con riesgo de hiponatremia sintomática. Los niveles de electrolitos deben ser controlados durante el tratamiento concomitante. Si es posible, se deberán usar otro tipo de diuréticos.

COMBINACION 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 medicamentos 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

Captopril

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3 y 4.4).

Los hallazgos epidemiológicos al respecto del riesgo de teratogenicidad seguida de la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes, no obstante, no se puede descartar que haya un pequeño aumento del riesgo existente. A menos que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere indispensable, aquellas pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a cualquier otro de los tratamientos anti-hipertensivos que han establecido su perfil de seguridad para el uso durante el embarazo. Cuando se ha confirmado el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA se debe suspender inmediatamente y, si resulta adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Es sabido que la exposición prolongada a captopril durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad en el feto (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y en neonatos (insuficiencia renal neonatal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también 5.3). Se recomienda una revisión por ultrasonidos de la función renal, si la exposición a un inhibidor de la ECA ha tenido lugar

a partir del segundo trimestre del embarazo. Aquellos niños cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deberán vigilarse de cerca el riesgo de hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

Existe experiencia limitada con hidroclorotiazida durante el embarazo especialmente durante el primer trimestre del mismo. Los estudios en animales son insuficientes.

La 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 fetoplacental y puede causar efectos fetales y neonatales tales como ictericia, alteraciones del nivel de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debería utilizarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o preeclamsia debido al riesgo de que disminuya el volumen de plasma o la hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debería utilizarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones excepcionales en las que no se podría utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia

Captopril

Datos farmacocinéticos limitados demuestran concentraciones muy bajas en la leche materna (ver sección 5.2). Aunque dichas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes no se recomienda el uso de Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz durante la lactancia para niños prematuros y durante las primeras semanas tras el parto, debido al hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay experiencia clínica suficiente.

En el caso de que se trate de un niño de más edad, el uso de Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz en mujeres que están amamantando se podría considerar si este tratamiento resulta necesario para la madre y se vigila al niño por si tuviese lugar cualquier efecto adverso.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. La administración de altas dosis de tiazidas provoca intensas diuresis que pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda usar Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz durante la lactancia. Si se usa Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz durante la lactancia, se debe mantener la mínima dosis 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

Las frecuencia de los efectos adversos según la terminología MedDRA es la siguiente:

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: hiperpotasemia, 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 musculo esqueléticos 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 del 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.

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, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Trastornos del oído y del laberinto:

vértigo.

Trastornos cardíacos:

arritmias cardíacas.

Trastornos vasculares:

hipotensión postural, angeitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

insuficiencia respiratoria (incluida la neumonitis y edema pulmonar).

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, necrolisis 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 del lugar de administración:
fiebre, debilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 sobredosificación 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 de sodio 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 de sodio 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 hipopotasemia, 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 Sandoz 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 medicamento. 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 medicamento 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.

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.

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 sólo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Captopril

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 medicamento. Los estudios en animales indican que captopril no cruza la barrera hematoencefálica de modo significativo.

Lactancia

En un estudio realizado en 12 mujeres en tratamiento con captopril 100 mg 3 veces al día, el promedio máximo en el nivel de leche fue de 4,7 µg/L y tuvo lugar 3,8 horas después de la administración de la dosis. En base a estos datos, la dosis máxima diaria que un lactante recibiría sería menor que el 0,002% de la dosis diaria maternal.

Hidroclorotiazida

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.

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 de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a 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,
ácido esteárico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Captopril/Hidroclorotiazida Sandoz 50 mg/25 mg comprimidos:
Blister de PVC/PVDC/Al: 14, 20, 28, 30, 60, 84, 90 y 500 comprimidos en caja de cartón.

No todas las presentaciones se encuentran comercializadas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sin precauciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.545

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

07.06.2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2017

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>