

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Captopril/Hidroclorotiazida Qualigen 50 mg/25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 75,00 mg lactosa monohidrato y 9,00 mg aceite de ricino hidrogenado.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son elípticos, biconvexos, de color blanco y ranurados en una de sus caras. El comprimido se puede dividir en mitades 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 cada uno de los componentes captopril e hidroclorotiazida por separado.

4.2. Posología y forma de administración

Captopril/Hidroclorotiazida Qualigen 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.

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 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 50mg/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 25/12,5 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 precisa para el uso de Captopril/Hidroclorotiazida en niños.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la ECA o a otros fármacos derivados de 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 Qualigen 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 necesaria la repleción 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 funcionando 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.

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 comunicado 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).

Se ha comunicado 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.

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.

Hiperkalemia: se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, captopril incluido. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperkalemia 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). Si se considera necesario el uso concomitante de la medicación mencionada anteriormente, se recomienda realizar un control regular de los niveles de potasio sérico.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/cardiomiopatía 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 $< 1.000/\text{mm}^3$), 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 $> 1 \text{ g/día}$ 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 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 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.

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).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

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.

COMBINACION DE CAPTOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA

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 diagnostique 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).

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

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

Excipientes:

Este medicamento contiene 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.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

CAPTOPRIL

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 (espironolactona, triamterene 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 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.

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 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.

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

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.

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: la utilización concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida se ha asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Se debe controlar el nivel de electrolitos durante esta administración concomitante. Si es posible, se debe administrar otra clase 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 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.

Exploraciones complementarias: 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

IECAs:

Dados los efectos de los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de Captopril/Hidroclorotiazida durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de Captopril/Hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también sección 5.3.) Si se produce una exposición a inhibidores de la ECA a partir el segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida:

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestres de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentar y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o preeclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen del plasma e hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en la mujer embarazada excepto en las escasas situaciones en las que otro tratamiento no pueda utilizarse.

Lactancia

Captopril:

Datos farmacocinéticos limitados muestran concentraciones muy bajas en la leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de Captopril/Hidroclorotiazida Qualigen durante la lactancia materna de recién nacidos prematuros ni durante las primeras semanas después del parto, por el hipotético riesgo de sufrir efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica.

En el caso de un niño de más edad, el uso de Captopril/Hidroclorotiazida Qualigen en la lactancia materna puede considerarse si este tratamiento se considera necesario para la madre y se vigila que no se producen efectos adversos en el niño.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. La diuresis intensa producida por tiazidas a dosis altas puede inhibir la producción de leche materna. No se recomienda el uso de Captopril/hidroclorotiazida Qualigen durante la lactancia materna, la dosis utilizada 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

La frecuencia se define siguiendo el siguiente criterio: frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)].

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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: hiperkalemia, 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 hepato biliares:

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, polaquiuria.

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)

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 HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

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)

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos cardíacos:

Hipotensión postural, arritmias cardíacas.

Trastornos vasculares:

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 en el lugar de administración:

Fiebre, debilidad.

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: 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 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: captopril y diuréticos, código ATC: C09BA01.

Captopril/Hidroclorotiazida Qualigen 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.

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).

- 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.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina

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.

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 doce mujeres que tomaban 100 mg de captopril oral 3 veces al día, el nivel pico promedio en la leche fue de 4,7 µg/l y se produjo 3,8 horas después de la dosis. Según estos datos, la dosis máxima diaria que puede recibir un niño es menor del 0,002% de la dosis materna diaria.

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
Celulosa microcristalina (E-460i)
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Sílice coloidal hidratada (E-551)
Aceite de ricino hidrogenado
Hipromelosa (E-464)
Dimeticona

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Captopril/Hidroclorotiazida Qualigen se acondiciona en blisters de PVDC/aluminio y se presenta en envases de 30 comprimidos conteniendo cada comprimido 50 mg de captopril y 25 mg de hidroclorotiazida.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Captopril/Hidroclorotiazida Qualigen 50/25 mg comprimidos EFG
Nº Registro: 73.464

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

Febrero 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021