

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO	CESPLON PLUS®
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	CESPLON PLUS®: cada comprimido contiene 50 mg de captopril (DCI) y 25 mg de hidroclorotiazida (DCI).
3. FORMA FARMACÉUTICA	Comprimidos ranurados.
4. DATOS CLÍNICOS	4.1 Indicaciones terapéuticas CESPLON PLUS® está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes en los que la asociación de las dos sustancias (captopril e hidroclorotiazida) es adecuada. 4.2 Posología y forma de administración La dosificación debe ser individualizada, en función de la respuesta del paciente. Adultos y ancianos: La dosis habitual es de un comprimido administrado una vez al día. CESPLON PLUS® puede administrarse como terapia de inicio o tras la titulación previa de sus componentes por separado. Debido a que el efecto completo de una dosis puede no lograrse hasta las 6-8 semanas de tratamiento, los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de 6 semanas, a menos que la situación clínica precise de un ajuste rápido. Generalmente, las dosis diarias de captopril no deben superar los 150 mg y las de hidroclorotiazida los 50 mg. Se aconseja no sobrepasar los 2 comprimidos diarios de CESPLON PLUS®. En ancianos debe administrarse la mínima dosis posible, en algunos casos es suficiente medio comprimido al día. Insuficiencia renal: Debido a que captopril e hidroclorotiazida se excretan principalmente por vía renal, la tasa de excreción en pacientes con insuficiencia renal está reducida. Por lo tanto, estos pacientes pueden responder a dosis inferiores o menos frecuentes de CESPLON PLUS®. En pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) no se recomienda utilizar la combinación de captopril-hidroclorotiazida, ya que es preferible la administración de diuréticos del asa (p. ej. furosemida) en lugar de diuréticos tiazídicos (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Uso pediátrico: No se ha establecido la eficacia y seguridad en este grupo de edad. Los casos publicados en la literatura médica son limitados; la dosificación utilizada, en relación al peso, fue generalmente comparable o inferior a la utilizada en adultos. Los lactantes, especialmente los recién nacidos, pueden ser más susceptibles a los efectos adversos hemodinámicos de captopril. Se han comunicado descensos en la presión arterial excesivos, prolongados e impredecibles con sus complicaciones asociadas, incluidas oliguria y convulsiones. CESPLON PLUS® sólo debe utilizarse en niños si no han resultado efectivas otras medidas para el control de la presión arterial. 4.3 Contraindicaciones CESPLON PLUS® está contraindicado en: - embarazo y lactancia (ver 4.6) - pacientes con hipersensibilidad a captopril o a otros inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (ECA) (por ejemplo, pacientes que hayan presentado angioedema durante la terapia con otro inhibidor de la ECA). - pacientes con estenosis aórtica u oclusión del flujo sanguíneo. - pacientes con hipersensibilidad previa a hidroclorotiazida u otros fármacos derivados de las sulfamidas. - la hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes anúricos. 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo CAPTOPRIL Angioedema: Se han observado angioedemas de extremidades, cara, labios, mucosas, lengua, glotis o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo captopril. Si el angioedema afecta a la lengua, glotis o laringe, puede producir obstrucción de las vías aéreas y desencadenar la muerte. Se instaurará tratamiento de urgencia con la administración de una solución de adrenalina subcutánea al 1:1000. Los casos de hinchazón limitados a cara, mucosa oral, labios y extremidades, generalmente se resuelven suprimiendo el tratamiento con captopril; algunos casos precisan tratamiento médico. Reacciones anafilactoides durante la desensibilización: Dos pacientes que recibían tratamiento de desensibilización con hymenoptera venom, sufrieron reacciones anafilactoides graves mientras recibían otro inhibidor de la ECA (enalapril). En los mismos pacientes, estas reacciones se evitaron cuando se interrumpió temporalmente la administración del inhibidor de la ECA, pero reaparecieron cuando se volvió a administrar de forma involuntaria. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con inhibidores de la ECA que sufran estos procesos de desensibilización. Reacciones anafilactoides durante la diálisis de alto flujo/aféresis de lipoproteínas: Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados con membranas de diálisis de alto flujo al ser tratados con inhibidores de la ECA. También se han detectado reacciones anafilactoides en pacientes que estaban siendo tratados mediante aféresis de lipoproteínas de baja densidad por absorción con sulfato de dextrano. En estos pacientes, debe considerarse la utilización de otro tipo de membrana de diálisis o bien la utilización de otra clase de medicación. Neutropenia/Agranulocitosis: la incidencia de neutropenia observada en pacientes hipertensos con función renal normal (Cr_s < 1,6 mg/dl), y no afectos de enfermedad vascular del colágeno es muy baja; en los ensayos clínicos, tan sólo ha aparecido en un paciente de los 8.600 incluidos. En pacientes con algún grado de insuficiencia renal (Cr_s =1,6 mg/dl) pero sin enfermedad vascular del colágeno, el riesgo de neutropenia observada en los ensayos clínicos fue de 1 por cada 500. En pacientes con insuficiencia renal, la utilización de alopurinol concomitantemente con captopril se relaciona con la aparición de neutropenia. En pacientes con enfermedades vasculares del colágeno (p. e., lupus eritematoso sistémico, esclerodermia) e insuficiencia renal se presentó neutropenia en un 3,7% de los pacientes participantes en ensayos clínicos. Generalmente, la neutropenia se ha detectado dentro de los tres meses siguientes al inicio de la terapia con captopril. El recuento de neutrófilos se normaliza a las dos semanas de la retirada de captopril y las infecciones graves se limitaron a pacientes clínicamente complejos. Aproximadamente, un 13% de las neutropenias fueron fatales, pero casi todos los casos se produjeron en pacientes con enfermedades graves, con enfermedades vasculares del colágeno, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o terapia inmunosupresora, o una combinación de estos factores. La evaluación del paciente hipertenso o con insuficiencia cardíaca debe incluir siempre la valoración de la función renal. Si se utiliza captopril en pacientes con deterioro significativo de la función renal debe evaluarse el recuento leucocitario, previamente al inicio de la terapia y con intervalos de 2 semanas durante 3 meses, y luego periódicamente. Captopril debe utilizarse tras valorar la relación beneficio/riesgo y con precaución, en pacientes con enfermedad vascular del colágeno o que están expuestos a otros fármacos que puedan afectar a la serie blanca o a la respuesta inmune, y específicamente cuando existe alteración de la función renal. Debe advertirse a los pacientes tratados con captopril, que deben comunicar cualquier signo de infección (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre). Si se sospecha infección, debe realizarse un recuento leucocitario inmediatamente.

Como la supresión de la terapia con captopril y otros fármacos origina por lo general una rápida restitución del recuento normal de las células blancas, si se confirma la existencia de neutropenia (<1000 neutrófilos/mm³), se debe interrumpir la administración de CESPLON PLUS" y seguir de cerca la evolución del enfermo.

Proteinuria: Se ha observado proteinuria >1 g/día en el 0,7% de los pacientes en tratamiento con captopril. El 90% de estos pacientes mostraba evidencia de nefropatía previa, había recibido dosis relativamente altas de captopril (>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 y la creatinina raramente se alteran en los pacientes con proteinuria.

Deberá estimarse la proteinuria de los pacientes con enfermedad renal previa o que reciban más de 150 mg/día de captopril (mediante tiras reactivas en la primera orina de la mañana) antes del tratamiento y periódicamente una vez iniciado éste.

Hipotensión: En raras ocasiones se observó hipotensión grave en pacientes hipertensos, pero es una consecuencia posible del uso de captopril en pacientes con depleción hidrosalina (p.e., los tratados intensamente con diuréticos), con insuficiencia cardíaca o en diálisis.

Insuficiencia renal:

En pacientes con hipertensión arterial tratada con captopril, en especial los pacientes que padecen estenosis severa de la arteria renal, se han producido incrementos del nitrógeno ureico y la creatinina sérica tras reducirse la presión arterial con captopril.

De aparecer este síndrome, puede ser preciso reducir la dosis de captopril y/o suspender el diurético.

Insuficiencia hepática: Raramente se han asociado los IECA a un síndrome que se inicia con ictericia colestásica y progresa a necrosis hepática fulminante y que a veces es mortal. El mecanismo productor de este síndrome es desconocido.

En los pacientes tratados con IECA en quienes aparezcan ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas debe suspenderse el IECA y se debe realizar un seguimiento médico apropiado.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones del potasio en algunos pacientes tratados con IECA, captopril incluido.

Los pacientes con riesgo de desarrollar hipercalemia al ser tratados con IECA son: los afectos de 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 con otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p.e., heparina).

Tos: Se ha descrito tos con el uso de inhibidores de la ECA. Suele ser no productiva, persistente y cede al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia: En pacientes sometidos a cirugía mayor, o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, captopril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si aparece hipotensión y se considera producida por este mecanismo, podría corregirse mediante expansores del volumen plasmático.

Desequilibrio electrolítico: Deben realizarse, a intervalos adecuados, determinaciones periódicas de los electrolitos séricos para detectar posibles alteraciones de los niveles de electrolitos.

HIDROCLOROTIAZIDA

Insuficiencia renal: las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal grave. En estos pacientes, las tiazidas pueden precipitar la aparición de hiperazoemia. 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 o nitrógeno ureico en sangre (BUN), es necesario valorar cuidadosamente la terapia, teniendo en consideración si se mantiene o discontinúa la terapia diurética.

Insuficiencia hepática: las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, puesto que ligeras alteraciones de fluidos o del equilibrio electrolítico pueden precipitar la aparición de coma hepático.

Hipopotasemia: Puede producirse hipopotasemia, especialmente ante la diuresis enérgica, o cuando existe cirrosis grave.

La interferencia con la ingesta de electrolitos vía oral también contribuye a la hipopotasemia. La hipopotasemia puede incrementar la sensibilidad o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos (por ejemplo, aumento de la irritabilidad ventricular). Debido a que captopril reduce la producción de aldosterona, la terapia concomitante con captopril reduce la hipopotasemia inducida por el diurético. Algún paciente podría necesitar suplementos de potasio y/o comidas con gran contenido en potasio.

Desequilibrio electrolítico: todos los pacientes en tratamiento con tiazidas deben ser controlados para detectar posibles signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico, como pueden ser: hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, e hipopotasemia.

Las determinaciones de electrolitos séricos y úricos son particularmente importantes en los pacientes que vomitan excesivamente o que reciban fluidos parenterales. Los signos y síntomas de advertencia de las alteraciones en los niveles de electrolitos o fluidos incluyen: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

El defecto de cloruros es generalmente leve y normalmente no necesita de tratamiento específico excepto bajo circunstancias extraordinarias (como en enfermedad renal o hepática). La hiponatremia dilucional puede aparecer en pacientes con edema en climas cálidos; la terapia adecuada es la restricción de agua, más que la administración de sal, excepto en raras ocasiones cuando la hiponatremia es amenazante para la vida. En la depleción de sal, la terapia de elección es el reemplazamiento adecuado.

Las tiazidas disminuyen la excreción de calcio. Se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroides con hipercalemia e hipofosfatemia en algunos pacientes con terapia tiazídica prolongada. No se han observado las complicaciones típicas del hiperparatiroidismo, como litiasis renal, resorción ósea, y ulceración péptica. Debe discontinuarse el tratamiento con tiazidas antes de realizar los test de función del paratiroides.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio; esto puede producir hipomagnesemia.

Alteraciones metabólicas: Puede aparecer hiperuricemia o gota manifiesta en determinados pacientes en tratamiento con tiazidas.

La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante la administración de tiazidas.

Las tiazidas pueden disminuir los niveles de yodo unido a proteína (PBI) sérico sin signos de alteraciones de los tiroides.

Lupus eritematoso sistémico: Se ha descrito la posibilidad de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

Otros: Pueden aparecer reacciones de sensibilidad con hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

Generalmente, no debe administrarse litio junto con diuréticos.

Los efectos antihipertensivos de diuréticos tiazídicos pueden verse aumentados en pacientes post-simpatectomía.

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

CAPTOPRIL

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

Es conveniente realizar supervisión médica durante al menos una hora después de la dosis inicial. Si apareciera hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si fuera necesario, infusión intravenosa salina. La respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que pueden ser administradas sin dificultad una vez que la presión arterial ha aumentado tras la expansión volumétrica.

Agentes vasodilatadores: Si es posible se debe interrumpir el tratamiento con fármacos vasodilatadores antes de iniciar la terapia

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

Agentes que modifican la actividad simpática: Los agentes que modifican la actividad simpática (p.e., agentes bloqueantes adrenérgicos ganglionares o periféricos) deben utilizarse con precaución. Los medicamentos bloqueantes beta-adrenérgicos aumentan el efecto antihipertensivo del captopril, pero la respuesta total es menor que la aditiva.

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

Litio: Se han detectado incrementos de los niveles séricos de litio y síntomas de intoxicación en pacientes en tratamiento concomitante con IECA. Estos fármacos deben ser coadministrados con precaución y se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de litio.

HIDROCLOROTIAZIDA

Litio: los agentes diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y aumentan el riesgo de toxicidad por litio. La hidroclorotiazida debe ser coadministrada con precaución y se recomienda realizar controles frecuentes de litio sérico.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: pueden potenciar la hipotensión ortostática inducida por los diuréticos tiazídicos.

Anfotericina B, corticosteroides o corticotrofina (ACTH): la hidroclorotiazida puede intensificar la alteración electrolítica, especialmente la hipopotasemia.

Anticoagulantes orales: puede ser necesario un ajuste en la dosis del anticoagulante, debido a que la hidroclorotiazida puede disminuir sus efectos.

Medicamentos para el tratamiento de la gota: puede ser necesario un ajuste en la dosis del antigotoso, debido a que la hidroclorotiazida puede incrementar el nivel de ácido úrico en sangre.

Otros fármacos antihipertensivos: (p.e., agentes bloqueantes adrenérgicos, ganglionares o periféricos) puede ser necesario un ajuste de la dosis debido a que la hidroclorotiazida puede potenciar sus efectos.

Antidiabéticos (orales e insulina): puede ser necesario un ajuste en la dosis debido a que las tiazidas pueden elevar los niveles sanguíneos de la glucosa.

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.

Glucósidos cardiacos: aumenta la posibilidad de toxicidad por digitálicos asociada a hipopotasemia inducida por tiazídicos.

Colestiramina y colestipol HCl: pueden retrasar o disminuir la absorción de hidroclorotiazida. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse al menos una hora antes o de cuatro o seis horas después.

Diazóxido: aumenta el efecto hiperglucémico, hiperuricémico y antihipertensivo cuando se administra concomitantemente con diuréticos tiazídicos.

Relajantes musculares no despolarizantes, preanestésicos y anestésicos utilizados en cirugía (p.e., cloruro de tubocurarina, galamina) : la hidroclorotiazida puede potenciar los efectos de estos agentes, requiriendo, por tanto, un ajuste de la dosis.

Metenamina: debido a la alcalinización de la orina, este fármaco puede disminuir la eficacia de la hidroclorotiazida.

Aminas presoras (p.e., norepinefrina): disminuye la sensibilidad arterial, pero no lo suficiente como para impedir la eficacia del agente presor. Usar con precaución en pacientes que tomen las dos medicaciones y vayan a someterse a operación quirúrgica.

Si es posible, interrumpir la administración de la hidroclorotiazida una semana antes de la intervención.

Probenecid o sulfipirazona: es necesario un incremento en la dosis de estos agentes debido al posible efecto hiperuricemiante de la hidroclorotiazida.

CAPTOPRIL E HIDROCLOROTIAZIDA

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: La indometacina puede reducir el efecto antihipertensivo de captopril, especialmente en caso de hipertensión con reninemia baja. Otros agentes AINES (p.e., ácido acetil salicílico) pueden tener el mismo efecto. En algunos pacientes, la administración de agentes anti-inflamatorios no esteroideos pueden reducir el efecto diurético, natriurético, y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos.

Inhibidores de la MAO: aumenta los efectos hipotensores haciendo necesario el ajuste de uno o ambos agentes.

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

La hidroclorotiazida puede producir interferencias en el diagnóstico del test de bentiromida.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: Categoría C (primer trimestre) y D (segundo y tercer trimestre).

Si se administran durante el 2º y 3er trimestre del embarazo, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (grupo al que pertenece captopril) pueden causar daño y muerte fetal. Si se detecta embarazo, CESPLON PLUS® debe suspenderse lo antes posible.

El uso de inhibidores de la ECA durante el segundo o tercer trimestre de embarazo se ha asociado con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, fallo renal reversible o irreversible, y muerte. También se ha descrito oligohidramnios, presumiblemente como resultado de un descenso en la función renal del feto; en estos casos de oligohidramnios se ha asociado a contractura fetal de las extremidades, deformación craneofacial y desarrollo de pulmón hipoplásico. También se han descrito casos de partos prematuros, retraso de crecimiento intrauterino y "ductus arteriosus" persistente, aunque no está claramente relacionado con la exposición a inhibidores de la ECA.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón. Debido a la posible aparición de efectos adversos graves en el feto, que incluyen ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y otras posibles reacciones adversas observadas en el adulto, debe valorarse la relación beneficio/riesgo para la madre y el feto.

Lactancia: Tanto captopril como hidroclorotiazida se excretan en la leche materna. Debido a la posible aparición de reacciones adversas graves inducidas por CESPLON PLUS® en lactantes, deberá tomarse la decisión entre interrumpir el tratamiento o interrumpir la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de CESPLON PLUS® para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Debe advertirse a los pacientes sobre el manejo de maquinaria peligrosa, incluidos automóviles, hasta que estén seguros de que el tratamiento con el medicamento no afecta a su capacidad para desempeñar dichas actividades.

4.8 Reacciones adversas

CAPTOPRIL

Los datos referentes a la incidencia de efectos indeseables están basados en los ensayos clínicos realizados en 7000 pacientes aproximadamente.

Dermatológicas: Rash, con frecuencia asociado a prurito y en ocasiones con fiebre, artralgias y eosinofilia, pudiendo aparecer durante las cuatro primeras semanas de tratamiento. Suele ser maculopapular y raramente urticarial. Generalmente el rash es leve y desaparece en pocos días reduciendo la dosis, con tratamiento antihistamínico a corto plazo y/o supresión del tratamiento; la remisión puede producirse incluso si se continúa con captopril. Puede aparecer prurito sin rash. Entre el 7% y el 10% de los pacientes con rash cutáneo mostraron eosinofilia y/o títulos de ANA positivos. También se ha detectado una lesión reversible tipo penfigoide y fotosensibilidad. En raras ocasiones apareció rubor o palidez.

Cardiovasculares: Se han observado taquicardia, dolor torácico y palpitaciones en un 1% de los pacientes. En menos del 0.3% de los pacientes, angina de pecho, infarto de miocardio, síndrome de Raynaud, insuficiencia cardíaca congestiva,

e hipotensión ortostática.

Gastrointestinales: Disgeusia: Se ha detectado en un 2-4% de los pacientes. Esta insuficiencia gustativa es reversible y normalmente autolimitada (2-3 meses) incluso si se mantiene el tratamiento. La pérdida de peso puede estar asociada a la pérdida del gusto.

Hematológicas: Neutropenia/agranulocitosis. Se han presentado casos de trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

Inmunológicas: Se ha detectado angioedema afectando a las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe en un 0,1% de los pacientes. El angioedema que afecta las vías respiratorias superiores ha provocado en algún caso obstrucción fatal de estas vías.

Respiratorias: Tos: Se observó en el 0,5-2% de los pacientes.

Renales: Proteinuria (1%). Se han visto raramente (<0.2%) insuficiencia renal, síndrome nefrótico, poliuria, oliguria y polakiuria.

Las siguientes reacciones adversas se observaron en un 0.5-2 % de los pacientes sin presentarse con mayor frecuencia en el grupo placebo o en otros tratamientos usados en ensayos clínicos controlados: irritación gástrica, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, estreñimiento, úlcera aftosa, úlcera péptica, mareo, cefalea, malestar general, fatiga, insomnio, sequedad de boca, disnea, alopecia, parestesias.

Otras reacciones adversas descritas desde que se comercializó el fármaco se describen a continuación por sistemas corporales.

En estos casos, no puede asegurarse la incidencia o la casual relación con el fármaco.

Generales: astenia, ginecomastia.

Cardiovasculares: parada cardíaca, accidente/ insuficiencia cerebrovascular, arritmias, hipotensión ortostática, síncope.

Dermatológicos: pénfigo bulloso, eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliativa.

Gastrointestinales: pancreatitis, glositis, dispepsia.

Hematológicos: anemia, incluyendo aplásica y hemolítica.

Hepatobiliares: ictericia, hepatitis, incluyendo casos raros de necrosis, colestasis.

Metabólicos: hiponatremia sintomática.

Musculoesqueléticos: mialgia, miastenia.

Neurológicos/Psiquiátricos: ataxia, confusión, depresión, nerviosismo, somnolencia.

Respiratorios: broncoespasmo, neumonitis eosinófila, rinitis.

Sentidos: visión borrosa.

Urogenitales: impotencia sexual.

Como con los demás IECA, se ha descrito un síndrome que incluye: fiebre, mialgia, artralgia, nefritis intersticial, vasculitis, rash u otras manifestaciones dermatológicas, eosinofilia y elevación de la VSG.

HIDROCLOROTIAZIDA

Gastrointestinales: anorexia, irritación gástrica, náuseas, vómitos, calambres, diarrea, estreñimiento, ictericia (ictericia colestática intrahepática), pancreatitis y sialoadenitis se ha asociado a la administración de hidroclorotiazida.

Sistema nervioso central: mareos, vértigo, parestesias, cefaleas y xantopsia.

Hematológicas: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

Reacciones de hipersensibilidad: púrpura, fotosensibilidad, rash, urticaria, anguitis necrotizante (vasculitis; vasculitis cutánea), fiebre, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y reacciones anafilácticas.

Otras: hiperglicemia, glucosuria, hiperuricemia, espasmos musculares, debilidad, desasosiego y visión borrosa transitoria.

Siempre que las reacciones adversas sean moderadas o graves, deberá reducirse la dosis de tiazidas o retirar la terapia.

Valores anormales en las pruebas de laboratorio

Electrolitos séricos: hiperpotasemia sobre todo en pacientes con insuficiencia renal e hiponatremia sobre todo en pacientes sometidos a una dieta con restricción de sodio o en tratamiento concomitante con diuréticos.

Pruebas de la función renal: elevaciones transitorias de BUN o creatinina, especialmente en pacientes con depleción de sal o volumen o están afectos de hipertensión renovascular.

Pruebas de función hepática: elevaciones de las transaminasas hepáticas, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina sérica.

Pruebas hematológicas: se ha descrito la aparición de anticuerpos antinucleares positivos.

4.9 Sobredosificación

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Debería suprimirse la terapia con CESPLON PLUS® y monitorizar al paciente.

Se sugieren medidas que incluyen la inducción de émesis y/o lavado gástrico y corrección de la deshidratación, desequilibrios electrolíticos e hipotensión, así como el mantenimiento de la respiración.

Deberán instaurarse las medidas necesarias para mantener la hidratación, el balance electrolítico, la respiración y la función renal y cardiovascular, por los procedimientos habituales establecidos.

Captopril puede ser eliminado de la circulación sanguínea mediante hemodiálisis, pero en neonatos y niños no hay datos suficientes sobre su eficacia para recomendarla. La diálisis peritoneal no es eficaz, y no existen datos sobre la eficacia de la plasmáferesis.

No se conoce el grado de aclaramiento de hidroclorotiazida por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La administración de captopril produce una reducción de la resistencia arterial periférica en pacientes hipertensos sin cambios, o incrementos, en el rendimiento cardíaco. Hay un incremento del flujo sanguíneo renal tras la administración de captopril y normalmente sin variar la tasa de filtración glomerular.

Las reducciones de presión sanguínea son habitualmente máximas a los 60-90 minutos de la administración oral de una dosis única de captopril. La duración del efecto es dosis-dependiente y se extiende por la presencia de diuréticos tiazídicos. El efecto total de la dosis administrada puede no aparecer hasta las 6-8 semanas de tratamiento. Los efectos de reducción de la presión sanguínea de captopril y de los diuréticos tiazídicos son aditivos.

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

Estudios en ratas y gatos demuestran que captopril no atraviesa la barrera hematoencefálica.

La administración de hidroclorotiazida produce un aumento de diuresis en dos horas y un efecto pico a las cuatro horas.

Su acción persiste durante seis a doce horas.

Mecanismo de acción

Los efectos beneficiosos de captopril en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca parecen resultar fundamentalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo no existe una correlación consistente entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco. La angiotensina II produce una estimulación de la secreción de aldosterona por la médula adrenal, por lo que puede contribuir a la retención de sodio y fluidos.

Captopril impide la conversión de angiotensina I en angiotensina II por inhibición de la ECA, una peptidil-dipeptidó carboxihidrolasa.

Como la ECA es idéntica a la bradiquininasa, captopril puede interferir con la degradación del péptido, bradiquinina. El aumento de las concentraciones de bradiquinina y prostaglandina E2 pueden tener un papel en el efecto terapéutico de captopril.

La reducción de angiotensina II origina un descenso en la secreción de aldosterona, y, como resultado, un pequeño aumento en los niveles de potasio sérico con pérdida de sodio y fluidos.

El efecto antihipertensivo persiste durante un período de tiempo mayor que el propiamente relacionado con la inhibición de ECA circulante. No se conoce si el ECA presente en el endotelio vascular es inhibido durante más tiempo que el ECA circulante.

Las tiazidas afectan el mecanismo renal tubular de la reabsorción electrolítica. La dosificación terapéutica máxima de todas las tiazidas es aproximadamente la misma dentro de su potencia diurética.

Las tiazidas aumentan la excreción de sodio y cloro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis produce una pérdida secundaria de potasio y bicarbonato.

El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas es desconocido. Las tiazidas no afectan a la presión arterial normal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de dosis terapéuticas de captopril, se absorbe rápidamente alcanzándose el pico de niveles plasmáticos aproximadamente en una hora. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la absorción en un 30-40%; por tanto, captopril debe administrarse una hora antes de la ingesta. Basado en el marcaje con carbono 14, el porcentaje mínimo de absorción es aproximadamente del 75%. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina por orina en un período de 24 horas; del 40 al 50% como fármaco inalterado; el resto como dímeros de captopril por formación de puentes disulfuro y captopril -cisteína conjugados mediante una unión disulfuro.

Aproximadamente el 25-30% del fármaco circula unido a las proteínas plasmáticas. La vida media aparente de eliminación sanguínea de la radiactividad total es probablemente inferior a 3 horas. No es posible determinar por el momento la vida media de captopril no metabolizado, pero probablemente es menor de 2 horas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal puede producirse acumulación de captopril.

Hidroclorotiazida: la absorción oral de hidroclorotiazida es relativamente rápida. La vida media en plasma en individuos en ayunas es aproximadamente de 2,5 horas. La hidroclorotiazida se elimina rápidamente por el riñón, y se excreta no metabolizada (>95%) en orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de efectos carcinogénicos en estudios realizados en rata y ratón, de 2 años de duración, en los que se administraron dosis de 50 a 1350 mg/Kg/día de captopril.

Los estudios de toxicidad crónica oral se realizaron en rata, ratón, perro y mono. Los efectos tóxicos relevantes y relacionados con el fármaco incluyen: alteración de la hematopoyesis, toxicidad renal, erosión/ulceración gástrica y alteraciones de los vasos sanguíneos retinianos.

En estudios realizados en rata y hámster preñados no se observaron efectos teratogénicos de captopril. Las dosis utilizadas fueron de hasta 150 veces en hámster y 625 veces en rata la máxima recomendada en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Cada comprimido de CESPLON PLUS® contiene: lactosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, color FD&C amarillo n°6 laca, estearato magnésico y ácido esteárico.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Período de validez

Los comprimidos de CESPLON PLUS® conservados en su envase original son estables durante 36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener los envases bien cerrados para evitar la humedad. Evitar las temperaturas superiores a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente y PVP

Blisters formados por una cara de aluminio y otra de PVC.

Cada envase contiene 30 comprimidos. PVP 16,36 €, PVP IVA 17,01 €.

7. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Especialidad farmacéutica con receta médica.

8. NOMBRE Y DOMICILIO PERMANENTE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona

TEXTO REVISADO

Enero 2000