

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prinivil Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de lisinopril (como dihidrato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son de color amarillo, hexagonales, ranurados en una cara.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial, en pacientes en los que el tratamiento combinado es apropiado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis usual es de 1 comprimido una vez al día. En caso necesario, el tratamiento puede aumentarse a 2 comprimidos en una sola toma al día.

Poblaciones especiales

Pacientes con Insuficiencia Renal

Las tiazidas pueden no ser el diurético apropiado para su uso en pacientes con deterioro renal, no siendo eficaces cuando los valores de aclaramiento de creatinina son de 30 ml/min o inferiores (es decir, insuficiencia renal moderada o grave).

Lisinopril/hidroclorotiazida no debe utilizarse como tratamiento inicial en ningún paciente con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina de >30 y <80 ml/min, puede utilizarse lisinopril/hidroclorotiazida, pero solo después de ajustar la dosificación de cada uno de los componentes por separado.

Pacientes en Tratamiento Previo con Diuréticos

Puede aparecer hipotensión sintomática tras la dosis inicial de lisinopril/hidroclorotiazida; esto es más probable en pacientes con depleción de volumen y/o sal, como consecuencia del tratamiento previo con diuréticos.

Deberá interrumpirse el tratamiento con diuréticos 2-3 días antes de la iniciación del tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida. Si esto no fuese posible, deberá iniciarse el tratamiento con lisinopril solo, en una dosis de 5 mg.

Pacientes de edad avanzada

En estudios clínicos la eficacia y tolerancia de lisinopril e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, fueron similares en pacientes hipertensos ancianos y jóvenes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lisinopril/hidroclorotiazida en niños.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a lisinopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida o a otros fármacos derivados de sulfonamida.
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor del enzima de convertidora de angiotensina.
- Angioedema idiopático o hereditario.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4. y 4.6).
- Pacientes con anuria
- Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con lisinopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).

El uso concomitante de lisinopril/hidroclorotiazida 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

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. Los síntomas incluyen un inicio agudo de pérdida de la agudeza visual o dolor ocular y se produce normalmente a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del medicamento tan rápidamente como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

Hipotensión y Desequilibrio Hidro-Electrolítico:

Como sucede con todos los tratamientos antihipertensivos, puede aparecer hipotensión sintomática en algunos pacientes. Esto fue raramente observado en pacientes hipertensos sin complicaciones pero es más probable en presencia de desequilibrio hidro-electrolítico, por ejemplo, depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipocaliemia que puedan provenir de terapia diurética anterior, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómito intercurrentes. En estos pacientes se debe realizar una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos adecuados.

Si apareciese hipotensión, deberá colocarse al paciente en decúbito supino y, si fuese necesario, se le deberá administrar una infusión intravenosa de suero salino isotónico. La hipotensión transitoria no constituye contraindicación para dosis posteriores. Tras restaurar la presión y volumen sanguíneo efectivos, puede ser posible reinstaurar el tratamiento a dosis menores, o con dosis adecuadas de uno sólo de los componentes.

Deberá prestarse especial atención cuando se administre el tratamiento a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, ya que una disminución excesiva de la presión sanguínea podría provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada. Se recomienda precaución especial en este tipo de pacientes.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/ Cardiomiopatía hipertrófica:

Los inhibidores de la ECA, incluido lisinopril/hidroclorotiazida, deben ser administrados con precaución en pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, tal como la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica.

Deterioro de la Función Renal:

Las tiazidas pueden no ser diuréticos apropiados para el uso en pacientes con deterioro renal y no son eficaces con valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferiores (es decir, insuficiencia renal moderada o severa).

No debe administrarse lisinopril/hidroclorotiazida a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina \leq 80 ml/min) hasta que el ajuste de la dosificación de sus componentes individuales haya mostrado la necesidad de las dosis presentes en el comprimido combinado.

Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renal previa evidente han presentado aumentos pequeños y transitorios de la urea sanguínea y creatinina sérica cuando se administró lisinopril concomitantemente con un diurético. Si esto ocurriese durante el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida, deberá interrumpirse el tratamiento. Puede ser posible volver a iniciar el tratamiento a una dosis reducida; o pueden ser administrados cualquiera de los componentes solos, adecuadamente.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria a un riñón único, tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), se han observado aumentos de urea sanguínea y creatinina sérica, generalmente reversibles al suspender el tratamiento.

Enfermedad Hepática:

Las tiazidas deberán utilizarse con precaución en pacientes con función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, puesto que pequeñas alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Muy raramente, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa a necrosis fulminante y (a veces) a la muerte. No obstante, el mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben lisinopril/hidroclorotiazida y que desarrollan ictericia o elevaciones notables de las enzimas hepáticas deberán suspender el tratamiento con este fármaco y someterse a seguimiento médico adecuado.

Neutropenia/Agranulocitosis

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia aparece ocasionalmente. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la suspensión del inhibidor de la ECA. Lisinopril/hidroclorotiazida se utilizará con gran precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, sobre todo si hay una alteración de la función renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en escasas situaciones no responden al tratamiento antibiótico intensivo. Si se utiliza lisinopril/hidroclorotiazida en estos pacientes, se recomienda controlar de forma periódica los recuentos de leucocitos y deberá indicarse a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección.

Raza

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) producen una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes.

Como los demás inhibidores de la ECA, lisinopril/hidroclorotiazida puede ser menos eficaz para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes, posiblemente por una mayor prevalencia de estados de renina baja en la población hipertensa de raza negra.

Cirugía/Anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor, o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, lisinopril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera debida a este mecanismo, puede corregirse mediante expansión de volumen.

Efectos Metabólicos y Endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, pudiendo requerirse un ajuste de dosis de los fármacos antidiabéticos, incluyendo insulina.

Los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina que empiezan a usar un inhibidor de la ECA, deben ser informados de que vigilen estrechamente la hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado (ver sección 4.5.).

Las tiazidas pueden reducir la excreción del calcio en la orina y pueden causar elevaciones intermitentes y ligeras del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Se deberá interrumpir el tratamiento con tiazidas antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Sin embargo, lisinopril puede aumentar el ácido úrico en orina y por consiguiente atenuar el efecto hiperuricémico de hidroclorotiazida.

El efecto de pérdida de potasio de los diuréticos tiazídicos normalmente se ve atenuado por el efecto de conservación de potasio del lisinopril. El uso de suplementos de potasio, fármacos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, particularmente en pacientes con función renal alterada, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. Si se considera apropiado el uso concomitante de lisinopril/hidroclorotiazida y cualquiera de estos fármacos, deberán usarse con precaución y con frecuente monitorización de potasio sérico.

Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico:

Se ha descrito raramente edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores del enzima de conversión de angiotensina, incluyendo lisinopril. Esto puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, deberá suspenderse rápidamente la administración de lisinopril y establecerse una monitorización apropiada para asegurar la completa desaparición de los síntomas, antes de finalizar la observación del paciente. Incluso en los casos en los que se observa únicamente hinchazón de la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden precisar observación prolongada, ya que el tratamiento con anti-histamínicos y corticoesteroides puede no ser suficiente.

El edema angioneurótico asociado con edema laríngeo puede ser mortal. Aquellos pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe, pueden experimentar obstrucción de las vías aéreas, especialmente aquellos con historial de cirugía de las vías aéreas. Se debe administrar con rapidez la terapia adecuada tal como solución al 1:1000 de adrenalina (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una buena ventilación. El paciente deberá permanecer bajo vigilancia médica estrecha hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Se ha notificado que los pacientes de raza negra que reciben inhibidores del enzima conversor de angiotensina tienen una incidencia más alta de angioedema comparado con otras razas.

En pacientes con historial de angioedema no relacionado con la terapia con inhibidores del ECA, puede aumentar el riesgo de angioedema cuando son tratados con un inhibidor del ECA (Ver sección 4.3).

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

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

En pacientes que reciban tiazidas, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con o sin historial de alergia o asma bronquial. Se ha descrito exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Potasio en sangre

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, heparina, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas mortales. Si el uso concomitante de Prinivil Plus y cualquiera de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, éstos deben utilizarse con precaución y frecuente monitorización del potasio sérico (ver sección 4.5.).

Desensibilización:

Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante tratamiento de desensibilización (por ejemplo, picadura de los himenópteros) han presentado reacciones anafilactoides mantenidas. En los mismos pacientes, esas reacciones se han evitado cuando los inhibidores de la ECA se suspendieron temporalmente, pero reaparecieron con una re-administración inadvertida de la especialidad farmacéutica.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

En raras ocasiones, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Tos

Se ha comunicado tos con el empleo de inhibidores del ECA.

Característicamente, la tos es persistente, no productiva y cesa después de suspender el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores del ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Pacientes en hemodiálisis:

El uso de lisinopril/hidroclorotiazida no está indicado en pacientes que requieran diálisis por insuficiencia renal (Ver sección 4.2). Se ha comunicado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a diálisis con membranas de flujo alto (por ejemplo, AN 69[®]) y tratados concomitantemente con un inhibidor de ECA. En estos pacientes se deberá tener en cuenta el empleo de un tipo diferente de membrana de diálisis o diferente clase de agente antihipertensivo.

Litio

En general, no se recomienda la combinación de litio y lisinopril/hidroclorotiazida (ver sección 4.5.).

Embarazo

Durante el embarazo, no debe iniciarse tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben

cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse 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 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.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda

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

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con lisinopril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe

tener cuidado cuando lisinopril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de lisinopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviere indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuentes del potasio en sangre.

El efecto de pérdida de potasio de los diuréticos tiazídicos normalmente se ve atenuado por el efecto de conservación de potasio lisinopril.

Litio:

Los diuréticos y los inhibidores de la ECA reducen el aclaramiento renal de litio y ayudan a aumentar el riesgo de la toxicidad del mismo, por lo que no está recomendado su uso conjuntamente. Consulte los prospectos de preparados de litio antes de utilizar éstos.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II o de los inhibidores de la ECA podría verse atenuado por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos COX-2.

En algunos pacientes con la función renal alterada (ej. pacientes ancianos o pacientes con hipovolemia incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos) que están siendo tratados con antiinflamatorios no esteroideos incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de la ECA puede ocasionar un mayor deterioro de la función renal incluyendo posible fallo renal agudo. Estos efectos son generalmente reversibles. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con la función renal comprometida.

Otros agentes antihipertensivos

El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de lisinopril/hidroclorotiazida. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede disminuir aún más la presión arterial.

Bloqueo dual del sistema aldosterona-angiotensina-renina:

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 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).

Antidepresivos tricíclicos (Antipsicóticos/Anestésicos)

El uso concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede producir una disminución adicional de la presión arterial (ver sección 4.4.).

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos han indicado que la utilización simultánea de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede producir un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Parece que es más probable que este fenómeno ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con alteración renal. En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina, deberá

vigilarse estrechamente el control glucémico por casos de hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor del ECA.

Oro

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA, incluyendo lisinopril.

Inhibidores selectivos de mTOR (p.ej., temsirolimus, sirolimus, everolimus)

Los pacientes en tratamiento concomitante con un inhibidor selectivo de mTOR (ej. temsirolimus, sirolimus, everolimus) pueden estar ante un riesgo mayor de angioedema (ver sección 4.4).

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4). No se debe administrar Prinivil Plus en las 36 horas previas o posteriores a tomar sacubitril/valsartán, un producto que contiene un inhibidor de neprilisina (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Otros fármacos:

Las tiazidas pueden aumentar la respuesta a la tubocurarina.

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)

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

Ciclosporina

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

Heparina

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Inhibidores de la ECA:

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 tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si la exposición a inhibidores de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los niños de madres que hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente en relación a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida:

Hay una experiencia limitada del uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basado en el mecanismo de acción farmacológica de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentar y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe administrarse en casos de edema gestacional, hipertensión gestacional o preclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión de la placenta, sin un efecto beneficioso durante el transcurso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe administrarse en casos de hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras, en las que no pueda utilizarse otro tratamiento.

Lactancia

Inhibidores de la ECA:

Dado que no hay información disponible sobre el uso de lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, no se recomienda el uso de lisinopril/hidroclorotiazida y, durante la lactancia, son preferibles tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos, especialmente durante la lactancia de recién nacidos o niños prematuros.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta por la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis elevadas que producen diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si lisinopril/hidroclorotiazida se utiliza durante la lactancia, deben mantenerse las dosis lo más bajas posibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las respuestas a la medicación pueden variar de manera individual. Se han notificado ciertos efectos adversos como mareo o cansancio con lisinopril/hidroclorotiazida que podrían afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria de algunos pacientes (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Este medicamento ha sido generalmente bien tolerado. Usualmente las reacciones adversas fueron leves y transitorios, y en la mayoría de los casos, no han requerido la interrupción del tratamiento.

Las reacciones adversas observadas, se limitan a las informadas previamente con lisinopril o hidroclorotiazida.

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

frecuencia no conocida: gota.

Trastornos del sistema nervioso:

frecuentes: mareo, cefalea

poco frecuentes: parestesia.

Trastornos cardiacos:

poco frecuentes: palpitaciones.

Trastornos vasculares:

frecuentes: efectos ortostáticos (incluida hipotensión).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

frecuentes: tos.

Muy rara: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales:

frecuentes: diarrea, vómitos

poco frecuentes: náuseas

raros: sequedad de boca.

Trastornos hepatobiliares:

muy raros: pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

poco frecuentes: erupción.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

frecuencia no conocida: calambres musculares y debilidad.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

poco frecuentes: impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

poco frecuentes: fatiga, astenia

frecuencia no conocida: dolor de pecho.

Hipersensibilidad/Edema angioneurótico:

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se ha informado de un complejo sintomático que puede incluir algunos o todos los siguientes síntomas: test ANA positivo, elevación de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia, leucocitosis, artralgia/artritis, mialgia, fiebre y vasculitis. Se puede presentar también rash, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Hallazgos de laboratorio:

Las variaciones en los parámetros clínicos de laboratorio rara vez han sido de importancia clínica. Ocasionalmente, se han observado hiperglucemia, hiperuricemia e hiper o hipopotasemia. En pacientes sin evidencia de alteración renal previa, se han observado incrementos, normalmente pequeños y transitorios, del nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica. Si estos incrementos persisten, normalmente son reversibles con la interrupción de este medicamento. Frecuentemente se han informado pequeñas

reducciones de hemoglobina y hematocrito en pacientes hipertensos tratados con este medicamento, pero raramente fueron de importancia clínica a menos que coexistiese otra causa de anemia. Raramente, se han presentado elevaciones de los enzimas hepáticos y/o bilirrubina sérica, pero no se ha establecido una relación causal con este medicamento.

Reacciones adversas adicionales notificadas para los componentes individuales que podrían ser reacciones adversas potenciales de este medicamento son:

HIDROCLOROTIAZIDA

Infecciones e infestaciones:

frecuencia no conocida: sialoadenitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

frecuencia no conocida: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, púrpura.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

frecuencia no conocida: anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, alteración del balance electrolítico incluyendo hiponatremia.

Trastornos oculares:

frecuencia no conocida: xantopsia, visión borrosa transitoria, miopía aguda, glaucoma secundario de ángulo cerrado y derrame coroideo.

Trastornos del oído y del laberinto:

frecuencia no conocida: vértigo.

Trastornos vasculares:

frecuencia no conocida: angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

frecuencia no conocida: incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

frecuencia no conocida: irritación gástrica, estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares:

frecuencia no conocida: ictericia (ictericia colestática intrahepática).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

frecuencia no conocida: reacciones de fotosensibilidad, urticaria, reacciones anafilactoides, necrólisis epidérmica tóxica.

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

frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

frecuencia no conocida: espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios:

frecuencia no conocida: insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

frecuencia no conocida: fiebre, debilidad.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

LISINOPRIL

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

muy raros: depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia.

Trastornos endocrinos:

muy raros: síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos psiquiátricos:

poco frecuentes: alteraciones del estado de ánimo

raros: confusión mental.

Trastornos cardiacos:

poco frecuentes: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4.), taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

muy raros: broncospasmo.

Trastornos gastrointestinales:

poco frecuentes: dolor abdominal.

Trastornos hepaticos:

muy raros: hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

poco frecuentes: prurito

raros: urticaria, alopecia

muy raros: diaforesis, pseudolinfoma cutáneo de relación causal desconocida.

Trastornos renales y urinarios:

frecuentes: disfunción renal

raros: uremia, insuficiencia renal aguda

muy raros: oliguria/anuria.

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

No existe información específica acerca del tratamiento de la sobredosificación con lisinopril/hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de soporte. Se debe suspender la administración de lisinopril/hidroclorotiazida y observar cuidadosamente al paciente. Se sugiere corregir por los procedimientos usuales, la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y la hipotensión. Si la administración es reciente, se tomarán medidas para eliminar lisinopril/hidroclorotiazida (p. ej., inducción de vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). El lisinopril puede eliminarse de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4.).

LISINOPRIL

En humanos se dispone de datos limitados de sobredosis. Los síntomas asociados a sobredosis de los inhibidores de la ECA pueden ser hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de suero fisiológico. Si se produce hipotensión, deberá colocarse al paciente en posición de shock. En caso de estar disponible, también puede considerarse el tratamiento con una perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la utilización de un marcapasos. Deberán controlarse con frecuencia las constantes vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y creatinina.

HIDROCLOROTIAZIDA

Los signos y síntomas más comunes observados son aquellos causados por la depleción electrolítica (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) y por la deshidratación resultante de una diuresis excesiva. En el caso de administración conjunta con digitalis, la hipokaliemia puede acentuar arritmias cardíacas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inhibidores del ECA combinaciones, inhibidores del ECA y diuréticos. Código ATC: C09BA03.

Lisinopril

Mecanismo de acción

El enzima de conversión de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I a la sustancia vasoconstrictora angiotensina II. Después de la absorción, lisinopril inhibe el ECA; esta inhibición da lugar a una disminución de la cantidad de angiotensina II en plasma, que conduce a un aumento en la actividad de la renina plasmática (debido a la eliminación de la regulación feed-back negativa para la liberación de renina) y a una menor secreción de aldosterona.

El ECA es idéntico a quininasa II, por lo que lisinopril puede también bloquear la degradación de bradiquinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, el papel que éste juega en los efectos terapéuticos de lisinopril permanece sin elucidar. Mientras el mecanismo a través del cual lisinopril disminuye la presión arterial se cree que es debido principalmente a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial, lisinopril es antihipertensivo incluso en pacientes hipertensos con niveles bajos de renina.

Efectos farmacodinámicos

La administración de lisinopril a pacientes hipertensos da lugar a una reducción de la presión arterial tanto en posición decúbito supino como de pie, sin causar taquicardia compensadora.

Generalmente no se observaron síntomas de hipotensión postural, aunque serían de esperar en pacientes con disminución del volumen circulante y/o déficit de sal (ver sección 4.4).

En la mayoría de los pacientes estudiados, el efecto antihipertensivo de lisinopril se inició 1-2 h después de la administración de una dosis individual por vía oral, y se llegó a la disminución máxima de la presión en 6 h.

A las dosis únicas diarias recomendadas, el efecto antihipertensivo se ha mantenido hasta 24 h.

El efecto antihipertensivo de lisinopril se ha mantenido durante los tratamientos prolongados. Al suspender bruscamente su administración, la presión arterial no ha aumentado con rapidez ni ha sobrepasado significativamente sus valores anteriores al tratamiento.

En los estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica, con poco o ningún cambio del gasto o de la frecuencia cardíaca. En un estudio en pacientes hipertensos, tras la administración de lisinopril, aumentó el flujo sanguíneo renal, y no varió el índice de filtración glomerular.

Eficacia clínica y seguridad

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

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana.

VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

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

Mecanismo de acción

Hidroclorotiazida es un diurético y un agente antihipertensivo, afecta al mecanismo de la reabsorción renal de electrolitos en el túbulo distal; aumenta la excreción de sodio y cloruros en cantidades equivalentes aproximadamente. La natriuresis puede ir acompañada de cierta pérdida de potasio, magnesio y bicarbonato.

Efectos farmacodinámicos

Después de la administración oral, la diuresis comienza en las primeras 2 h, con un máximo a las 4 h, aproximadamente, y dura unas 6-12 h.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de piel no-melanoma (CPNM): con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ (hidroclorotiazida) y el CPNM.

En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC (carcinoma basocelular) y 8.629 casos de CCE (carcinoma de células escamosas) 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 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).

Lisinopril/hidroclorotiazida

Mecanismo de acción

Hidroclorotiazida es un agente diurético y antihipertensivo que aumenta la actividad de la renina plasmática. Aunque lisinopril solo es un agente antihipertensivo incluso en pacientes hipertensos con niveles bajos de renina, la administración concomitante de hidroclorotiazida en estos pacientes conduce a una reducción mayor en la presión arterial.

Efectos farmacodinámicos

Al administrar al mismo tiempo lisinopril y diuréticos tiazídicos sus efectos antihipertensivos fueron aditivos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En estudios clínicos, las concentraciones séricas máximas de lisinopril se produjeron a las 6-8 h después de la administración oral. Las concentraciones séricas descendentes mostraron una prolongada fase terminal que no contribuyó a una acumulación del fármaco. Esta fase terminal probablemente representa una saturación de la fijación al ECA, y no fue proporcional a la dosis. Al parecer, lisinopril no se une a ninguna otra proteína plasmática.

Lisinopril no sufre metabolismo significativo y se excreta inalterado predominantemente por la orina. En base a la recuperación urinaria en los estudios clínicos, la absorción de lisinopril fue aproximadamente el 25% de la dosis administrada. La absorción de lisinopril se vio influida por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.

Tras dosis múltiples, lisinopril exhibió una vida media efectiva de acumulación de 12 h.

En individuos mayores sanos (65 años y mayores), una dosis única de lisinopril de 20 mg produjo concentraciones séricas mayores que las observadas en adultos sanos jóvenes a los que se administró una dosis similar. En otro estudio, se administraron dosis únicas diarias de 5 mg de lisinopril durante 7 días consecutivos a voluntarios sanos jóvenes y viejos, y a pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardiaca congestiva. Las concentraciones máximas séricas de lisinopril el día 7 fueron mayores en voluntarios sanos de edad avanzada que en los jóvenes, e incluso mayores en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardiaca congestiva.

Los estudios en ratas indicaron que lisinopril cruza escasamente la barrera hematoencefálica.

Cuando se monitorizaron los niveles plasmáticos de hidroclorotiazida durante al menos 24 h, la vida media plasmática se observó que variaba entre 5,6 y 14,8 h. Hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina rápidamente por el riñón; al menos el 61% de la dosis oral se elimina inalterado en las primeras 24 h. Hidroclorotiazida cruza la barrera placentaria, pero no cruza la barrera hematoencefálica.

Dosis múltiples concomitantes de lisinopril e hidroclorotiazida no tienen efecto o presentan muy escaso efecto sobre la biodisponibilidad de ambos fármacos. El comprimido de la combinación es bioequivalente a la administración concomitante de las dos entidades por separado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Lisinopril

Toxicidad general

La seguridad del lisinopril ha sido ampliamente investigada en animales de laboratorio. La DL50 por vía oral en ratones y ratas fue mayor de 20 g/Kg.

En la rata y el perro, la toxicidad del lisinopril parece estar relacionada principalmente con una exageración de sus efectos farmacológicos. Hubo una amplia diferencia entre las dosis terapéuticas en el hombre y las dosis tóxicas en los animales. La relación de la dosificación no tóxica en perros (5 mg/Kg/día) fue más de seis veces mayor en esta especie tan sensible que una dosificación recomendada en seres humanos de 40 mg diarios.

En el hombre, con una dosificación de 40 mg diarios la concentración plasmática máxima de lisinopril fue de 468 ng/ml, mucho menor que la concentración de 11,370 ng/ml producida por una dosis nefrotóxica en perros.

Los principales signos de toxicidad en los perros estuvieron relacionados con cambios de la función renal (aumento de las concentraciones séricas de nitrógeno ureico y de creatinina), asociados en algunos casos a degeneración tubular. En las ratas no se observó esta última alteración, pero sí hubo aumentos del nitrógeno ureico en el suero.

Los trastornos de la función renal representan probablemente una hiperazoemia prerrenal inducida por la actividad farmacológica del lisinopril. La administración complementaria de solución salina aminoró o evitó la toxicidad de lisinopril en ratas y en perros, lo cual también sugiere que la toxicidad está basada en su mecanismo de acción.

Hidroclorotiazida

Toxicidad general

En estudios de toxicidad aguda y crónica, se encontró que la hidroclorotiazida tiene una toxicidad relativamente baja. La DL50 aguda en ratones fue mayor de 10 g/Kg. Los perros toleraron por lo menos 2 g/Kg por vía oral sin mostrar signos de toxicidad.

Lisinopril/Hidroclorotiazida

La combinación de lisinopril e hidroclorotiazida no fue mutagénica en una prueba de mutación microbiana con *Salmonella typhimurium* (prueba de Ames) o con *Escherichia coli*, con o sin activación metabólica, ni en una prueba progresiva de mutación en células pulmonares de hámster chino. En una prueba de elución alcalina *in vitro* con hepatocitos de rata, la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida no provocó roturas de la cadena sencilla de ADN, tampoco aumentó las aberraciones cromosómicas en una prueba *in vitro* en células de ovario de hámster chino ni en un estudio *in vivo* en médula ósea de ratón.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E-421), hidrogeno fosfato de calcio dihidratado, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, óxido de hierro amarillo (E-172) y estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Prinivil Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos se presenta en envase de 28 comprimidos. Envase blíster de PVC/Al. Cada comprimido contiene 20 mg de lisinopril y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.
Vía Complutense, 140
28805 Alcalá de Henares (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 59.583

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

3 Febrero 1993

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2022

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/>