

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisinopril/Hidroclorotiazida ratiopharm 20/12,5 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene lisinopril dihidrato equivalente a 20 mg de lisinopril y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Lisinopril/Hidroclorotiazida ratiopharm 20/12,5 mg: comprimidos blancos redondos (diámetro 8 mm), y ranurados en una cara y marcados con “LH” en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Lisinopril/Hidroclorotiazida ratiopharm en esta combinación de dosis fija (20 mg de lisinopril y 12,5 mg de hidroclorotiazida) está indicada en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con lisinopril (o hidroclorotiazida) administrado solo.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### **Adultos**

La elección de una dosis adecuada para conseguir el efecto antihipertensivo de lisinopril e hidroclorotiazida dependerá de la evaluación clínica del paciente.

Normalmente se recomienda la administración de la combinación de dosis fija de lisinopril/hidroclorotiazida después de la titulación individual de los componentes.

Cuando es clínicamente adecuado, puede considerarse un cambio directo de la monoterapia a la combinación de dosis fija.

Se puede administrar los comprimidos de 20/12,5 mg en pacientes cuya presión sanguínea no se controla adecuadamente con 20 mg de lisinopril administrado solo.

No debe excederse de la dosis máxima diaria de 40 mg de lisinopril y 25 mg de hidroclorotiazida.

##### **Terapia diurética previa**

Puede producirse hipotensión sintomática tras la dosis inicial de la combinación lisinopril/hidroclorotiazida, siendo más probable en pacientes con depleción de volumen y/o de sal como resultado de la terapia previa con diuréticos. La terapia diurética debe suspenderse 2 ó 3 días antes del inicio del tratamiento con la combinación lisinopril/hidroclorotiazida. En pacientes hipertensos en los

cuales el diurético no puede ser interrumpido, el tratamiento con lisinopril debe iniciarse con una dosis de 5 mg. La función renal y el potasio sérico deben ser monitorizados. La posterior posología de lisinopril debe ajustarse de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. Si es necesario se reanudará el tratamiento diurético (ver sección 4.4 y sección 4.5).

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos adecuados para utilizarse en pacientes con insuficiencia renal y no son efectivos para valores de aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min (correspondiente a insuficiencia renal grave).

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

La combinación lisinopril/hidroclorotiazida no debe utilizarse como tratamiento inicial en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con aclaramiento de creatinina >30 y <80 ml/min la combinación lisinopril/hidroclorotiazida puede utilizarse, pero sólo tras la titulación individual de los componentes.

La dosis recomendada de lisinopril, cuando se utiliza solo, en insuficiencia renal leve, es de 5–10 mg.

##### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia no ha sido plenamente establecida. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños.

##### *Pacientes de edad avanzada*

En ancianos es más probable que la función renal esté alterada, por lo que cuando sea necesario deberá ajustarse la dosis. Los ancianos deben ser sometidos a una cuidadosa monitorización para un estudio objetivo y subjetivo de los síntomas de la hipotensión tras la primera dosis.

En estudios clínicos la eficacia y tolerancia de lisinopril e hidroclorotiazida (administrados concomitantemente) fueron idénticas tanto en pacientes hipertensos ancianos como en jóvenes.

##### Forma de administración

La combinación lisinopril/hidroclorotiazida debe tomarse una vez al día.

Al igual que con todos los demás medicamentos que se toman una vez al día, los comprimidos deben tomarse aproximadamente a la misma hora todos los días.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a lisinopril o a alguno de los excipientes o cualquier otro inhibidor de la ECA
- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida o a otros fármacos derivados de la sulfonamida.
- Historia de angioedema asociado a un tratamiento previo con inhibidores de la ECA.
- Edema angioneurótico hereditario/idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Anuria
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de Lisinopril/Hidroclorotiazida ratiopharm con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

Uso concomitante con sacubitrilo/valsartán. Lisinopril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver también las secciones 4.4 y 4.5).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

##### **Hipotensión sintomática**

En pacientes hipertensos sin complicaciones es raro ver hipotensión sintomática, pero es más probable que ocurra si el paciente ha presentado depleción de volumen, por ejemplo, debido a tratamiento con diuréticos, restricción de sal de la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o padece grave hipertensión renina-dependiente (ver secciones 4.5 y 4.8). En dichos pacientes debe realizarse a intervalos apropiados una regular determinación de los niveles de electrolitos en suero. En pacientes con mayor riesgo de hipotensión sintomática, el inicio de la terapia y el ajuste posológico deben ser monitorizados bajo estrecha supervisión médica. Particulares consideraciones deben tenerse en cuenta en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, ya que una disminución excesiva de la tensión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produjese hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y si es necesario, deberían recibir una infusión intravenosa de suero salino. Una respuesta hipotensora transitoria no constituye una contraindicación para dosis posteriores. Tras la restitución de la presión y el volumen sanguíneo efectivos, la restauración del tratamiento a dosis reducidas es posible; utilizar apropiadamente únicamente uno de los principios activos.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca con presión arterial normal o baja, puede producirse un descenso adicional de la presión arterial sistémica con lisinopril. Este efecto es esperado y habitualmente no es una razón para suspender el tratamiento. Si la hipotensión llega a ser sintomática puede ser necesaria una reducción de la dosis o suspensión de lisinopril/hidroclorotiazida.

##### **Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/miocardiopatía hipertrófica**

Al igual que el resto de los inhibidores del ECA, lisinopril debe administrarse con precaución a pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, tal como en la estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

##### **Insuficiencia renal**

Los diuréticos tiazídicos pueden no ser apropiados para utilizar en pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces con valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o menores (se corresponden con insuficiencia renal severa a moderada).

Lisinopril/ hidroclorotiazida no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $\leq$  80 ml/min) hasta que la valoración de los componentes individuales demuestren la necesidad de utilizar las dosis presentes en el comprimido combinado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la hipotensión tras el inicio del tratamiento con inhibidores del ECA puede producir una alteración adicional de la función renal. En esta situación se ha comunicado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis arterial bilateral renal o con estenosis de la arteria en un sólo riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se han observado incrementos de urea en sangre y de

creatinina sérica, normalmente reversibles al suspender el tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también hubiera hipertensión renovascular, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. El inicio del tratamiento en estos pacientes debe realizarse bajo estrecha vigilancia médica con dosis bajas y cuidadosa valoración de la dosis. Ya que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor que contribuye a lo anteriormente mencionado, se monitorizará la función renal durante la primera semana de tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida.

Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renal aparentemente preexistente han desarrollado incrementos transitorios y menores de urea en sangre y creatinina sérica, cuando se ha administrado lisinopril concomitantemente con un diurético.

Esto es más probable en pacientes con alteración real pre-existente. Pudiendo requerirse la reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o lisinopril.

### **Antes de comenzar el tratamiento**

El tratamiento diurético debe ser suspendido durante 2 – 3 días antes de iniciar la terapia con lisinopril/hidroclorotiazida. Si esto no fuera posible, el tratamiento debe comenzar utilizando solo lisinopril, a una dosis de 5 mg.

### **Trasplante renal**

No debe utilizarse, debido a que no hay experiencia con lisinopril en pacientes con trasplante renal reciente.

### **Reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados**

El uso de lisinopril/hidroclorotiazida no está indicado en pacientes que requieren diálisis por insuficiencia renal.

Se han comunicado reacciones anafilácticas en pacientes bajo ciertos procedimientos de hemodiálisis (por ejemplo con membranas de alto flujo AN69 y durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato dextrano) y en tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes debe considerarse la posibilidad de usar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente hipertensivo.

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

En raras ocasiones, pacientes recibiendo inhibidores de la ECA durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano han experimentado reacciones anafilactoides con riesgo para su vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente la administración de los inhibidores de la ECA antes de cada aféresis.

### **Enfermedad hepática**

Los diuréticos tiazídicos deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, debido a que pequeñas alteraciones de fluido y de balance electrolítico pueden precipitar un coma hepático (ver 4.3). En raras ocasiones, los inhibidores de la ECA han estado asociados con un síndrome que empieza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa a necrosis fulminante y (a veces) a la muerte. No se entiende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que reciben lisinopril desarrollen ictericia o presenten elevaciones de enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con lisinopril y recibir un apropiado seguimiento médico.

### **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 inhibidores de la ECA y tiazidas puede agravar la tolerancia a la glucosa. Puede requerirse un ajuste de dosis de los fármacos antidiabéticos orales, incluyendo insulina. Durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA, debe monitorizarse cuidadosamente los niveles de

glucemia en aquellos pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina. Durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse diabetes latente.

Se han asociado incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos con el tratamiento con tiazidas.

En algunos pacientes que reciben tratamiento con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o precipitarse ataques de gota.

Sin embargo, lisinopril puede incrementar la excreción urinaria de ácido úrico y de esta manera atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

### **Desequilibrio electrolítico**

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

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.

En climas cálidos puede aparecer en pacientes edematosos hiponatremia dilucional. El déficit de cloruros es, por lo general, leve y habitualmente no requiere tratamiento. Se ha observado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y pueden causar ligeras elevaciones intermitentes del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto.

Se deberá interrumpir el tratamiento con tiazidas antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

### **Potasio sérico**

Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, la hiperpotasemia puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes con diabetes mellitus y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio (por ej. triamtereno o amilorida) u otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico como heparina, trimetoprim o cotrimoxazol, también conocida como trimetoprim/sulfametoxazol y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y se debe monitorizar el potasio sérico y la función renal (ver sección 4.5). Si se considera adecuada la utilización simultánea de los anteriores agentes, se recomienda una monitorización regular de la concentración sérica de potasio (ver sección 4.5.).

### **Pacientes diabéticos**

En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina deberá vigilarse estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor del ECA (ver sección 4.5.).

### **Hipersensibilidad/Angioedema**

Rara vez se ha comunicado angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluido lisinopril. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos el tratamiento con lisinopril se debe interrumpir inmediatamente e instaurar el tratamiento apropiado y vigilancia para asegurar la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Incluso en los casos en los que sólo se trate de hinchazón de la lengua, sin distrés respiratorio, los pacientes pueden requerir observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede no ser suficiente.

Muy rara vez, se ha comunicado muertes debido a angioedema asociado a edema de laringe o edema de la lengua. Los pacientes en los que esté implicados lengua, glotis o laringe son más propensos a experimentar obstrucción de las vías aéreas, especialmente en aquellos con historial de cirugía de las vías respiratorias.

En tales casos debe administrarse inmediatamente terapia de emergencia. Esta puede incluir administración de adrenalina y/o mantenimiento de las vías aéreas. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta que ocurra la completa resolución de los síntomas.

Los pacientes de raza negra respecto a los de raza blanca presentan una tasa mayor de angioedema causada por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Pacientes con antecedentes de angioedema no relacionada con inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

Pacientes recibiendo tiazidas con historial o no de alergia o asma bronquial, pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad. Con el uso de tiazidas se han notificado casos de exacerbación o activación del lupus eritomatoso sistémico.

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al aumento del riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de lisinopril. El tratamiento con lisinopril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA 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 racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

El riesgo de angioedema también puede aumentar en pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y un activador tisular del plasminógeno (ver sección 4.5).

### **Desensibilización**

Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante un tratamiento de desensibilización (por ejemplo, venenos de himenópteros) han presentado reacciones anafilácticas persistentes. En los mismos pacientes, esas reacciones se han evitado cuando los inhibidores de la ECA se suspendieron temporalmente, pero reaparecieron tras la readministración involuntaria del medicamento.

### **Neutropenia / Agranulocitosis**

Se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y ninguna otra complicación, la neutropenia ha aparecido en raras ocasiones. Después de la suspensión de los inhibidores de la ECA, la neutropenia y la agranulocitosis son reversibles. Lisinopril debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, terapia inmunosupresora, en tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores complicantes, especialmente si hay deterioros previos de la función renal. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en pocos casos no respondieron a tratamiento intensivo con antibióticos. Si lisinopril se emplea en estos pacientes, el recuento periódico de los glóbulos blancos es aconsejable y dichos pacientes deben ser instruídos para informar sobre cualquier signo de infección.

### **Raza**

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina presentan una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra que en los de raza blanca.

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, lisinopril puede ser menos efectivo para reducir la presión sanguínea en pacientes de raza negra que en los de raza blanca, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina.

### **Tos**

Se ha comunicado tos con el empleo de inhibidores del ECA. Característicamente, la tos es no productiva persistente, y cesa después de suspender el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA deberá considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

### **Litio**

No está generalmente recomendada la combinación de inhibidores de ECA y litio (ver sección 4.5).

### **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. Los síntomas incluyen una disminución en la agudeza visual o dolor ocular que ocurre normalmente entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida de visión permanente. El tratamiento principal es interrumpir el tratamiento lo antes posible. Puede ser necesario el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

### **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 Lisinopril/Hidroclorotiazida ratiopharm y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

### **Embarazo**

Durante el embarazo no debe iniciarse tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que la terapia continuada con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar a tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga establecido un perfil de seguridad para su uso en el embarazo. Cuando el embarazo es determinado, el tratamiento con ECA debe suspenderse inmediatamente, y, si es apropiado, comenzar una terapia alternativa (ver secciones 4.3 y 4.6).

### **Test antidoping**

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede producir un resultado analítico positivo en un test antidopaje.

### **Excipientes**

### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Litio**

Se ha informado de incrementos reversibles en la concentración de litio sérico y toxicidad durante su administración concomitante con inhibidores de la ECA. Los agentes diuréticos y los inhibidores de la ECA reducen el aclaramiento renal de litio y representa un alto riesgo de toxicidad por litio. No se recomienda el uso de lisinopril e hidroclorotiazida con litio, y si fuera necesario el uso de la combinación deberá realizarse un control del litio sérico (ver sección 4.4).

### **Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de potasio**

El efecto excretor de potasio de los diuréticos tiazídicos suele verse atenuado por el efecto ahorrador de potasio de lisinopril. Aunque el potasio sérico por lo general permanece dentro de los límites normales, puede ocurrir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con lisinopril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio pueden conducir a aumentos significativos en el potasio sérico especialmente en pacientes con insuficiencia renal. También se debe tener cuidado cuando el lisinopril se administra de forma conjunta con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprim y cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprim actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de lisinopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si está indicado el uso concomitante, deben utilizarse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico.

### **Ciclosporina**

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda la monitorización del potasio sérico.

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y ciclosporina aumenta el riesgo de daño renal.

El uso concomitante de tiazidas y ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones similares a la gota.

### **Heparina**

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda la monitorización del potasio sérico.

### **Torsades de pointes inducida por medicamentos**

Debido al riesgo de hipopotasemia, la administración concomitante de hidroclorotiazida y medicamentos con que inducen torsades de pointes, por ejemplo, algunos antiarrítmicos, algunos antipsicóticos y otros medicamentos conocidos por inducir torsades de pointes debe utilizarse con precaución.

### **Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos, barbitúricos, alcohol**

El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede resultar en una mayor reducción de la presión sanguínea (ver sección 4.4). El uso concomitante de tiazidas con alcohol, barbitúricos o anestésicos puede causar posiblemente un aumento de la hipotensión.

### **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo ácido acetilsalicílico**

La administración crónica de AINES (incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2) puede reducir el efecto antihipertensivo y de los inhibidores de ECA. Los AINES e inhibidores de la ECA pueden ejercer un efecto aditivo sobre el deterioro de la función renal. Estos efectos son normalmente reversibles. En raras ocasiones, puede ocurrir insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con la función renal comprometida como los pacientes de edad avanzada o deshidratados.

### **Oro**

Se han notificado más frecuentemente reacciones nitroides (síntomas de vasodilatación incluyendo sofocos, náuseas, mareos e hipotensión, que puede ser muy grave) seguido la inyección de oro (por ejemplo, aurotiomalato de sodio) en pacientes recibiendo terapia con inhibidores de la ECA.

### **Simpaticomiméticos**

Los simpaticomiméticos puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA.

### **Aminas adrenérgicas**

Hidroclorotiazida puede disminuir la respuesta a las aminas adrenérgicas, como la noradrenalina. Sin embargo, el impacto clínico de este efecto no justifica la exclusión de su uso.

### **Otros agentes antihipertensivos**

El uso concomitante de estos agentes puede incrementar el efecto hipotensor del lisinopril/hidroclorotiazida, el uso concomitante de gliceril trinitrato y otros nitratos o vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

### **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).

La combinación de lisinopril/hidroclorotiazida con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o función renal alterada ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) y no se recomienda en otros grupos de pacientes (ver secciones 4.3 y 4.4).

### **Antidiabéticos**

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede provocar un incremento del efecto hipoglucemiante acompañado de un mayor riesgo de hipoglucemia. Es más probable que aparezca este fenómeno durante las primeras semanas de tratamiento, y en pacientes con insuficiencia renal.

La terapia con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. La necesidad de antidiabéticos, incluida la insulina, puede aumentar, disminuir o no modificarse.

### **Otros medicamentos kaliuréticos, anfotericina B (parenteral), carbenoxona, corticosteroides, corticotropina (ACTH), derivados del ácido salicílico o laxantes estimulantes**

Hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolíticos, particularmente hipopotasemia.

### **Sales de calcio/vitamina D**

Incrementos de niveles séricos de calcio debido a una disminución en su excreción puede ocurrir cuando son administrados simultáneamente con diuréticos tiazídicos. Si se requiere una ingesta adicional de suplementos de calcio o vitamina D, los niveles séricos de calcio deben controlarse regularmente y la dosis debe ajustarse en consecuencia.

### **Glucósidos digitálicos**

La hipocaliemia inducida por un tratamiento con tiazidas puede incrementar la toxicidad de los glucósidos digitálicos (p. ej. aumento de la excitabilidad ventricular).

### **Colestiramina y colestipol**

Pueden retrasar o disminuir la absorción de hidroclorotiazida. Los diuréticos derivados de sulfonamidas deben ser tomados al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de estos medicamentos.

### **Relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo: cloruro de tubocurarina)**

La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de estos agentes.

### **Sotalol**

La hipopotasemia inducida por las tiazidas puede aumentar el riesgo de arritmias inducidas por el sotalol.

### **Diazóxido**

El efecto hiperglucémico del diazóxido puede verse incrementado por el uso concomitante con tiazidas.

### **Amantadina**

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de que se produzcan reacciones adversas al medicamento durante el tratamiento con amantadina.

### **Alopurinol**

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y alopurinol aumenta el riesgo de daño renal y puede conducir a un aumento del riesgo de leucopenia.

### **Lovastatina**

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y lovastatina aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

### **Citostáticos, inmunosupresores, procainamida**

La administración concomitante con inhibidores de la ECA puede conducir a un aumento del riesgo de leucopenia (ver sección 4.4).

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato) y aumentar sus efectos mielosupresores.

### **Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema**

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con inhibidores de mTOR (objetivo de la rapamicina en mamíferos) (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus), inhibidores de NEP (endopeptidasa neutra) (p. ej. racecadotril), vildagliptina o un activador tisular del plasminógeno puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

#### *Inhibidores de la ECA*

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

Las pruebas epidemiológicas referentes al riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no han sido concluyentes; sin embargo no puede descartarse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere necesario continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tengan un perfil de seguridad establecido para usar en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe ser suspendido inmediatamente, y, si es apropiado, debe comenzarse un tratamiento alternativo. Es conocido que la exposición prolongada a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal neonatal, hipotensión, hipercalemia). (Ver sección 5.3). Si se han producido exposiciones a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar controles por

ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deber ser estrechamente observados por hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Hidroclorotiazida*

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción de la hidroclorotiazida su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentarias y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del balance electrolítico y trombocitopenia.

No debe utilizarse hidroclorotiazida 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.

No debe utilizarse hidroclorotiazida para la hipertensión esencial en la mujer embarazada excepto en situaciones raras donde otro tratamiento no podría utilizarse.

#### Lactancia

##### *Inhibidores del ECA*

Debido a la falta de información relacionada con el uso de lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, Lisinopril/Hidroclorotiazida ratiopharm no está recomendado, siendo preferible un tratamiento alternativo con un mejor perfil de seguridad durante la lactancia, especialmente cuando está lactando un recién nacido o un bebé prematuro.

#### *Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se excreta en leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis elevadas causando diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se usa Lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, las dosis deberán mantenerse lo más bajas posible.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Al igual que otros antihipertensivos, la combinación lisinopril/hidroclorotiazida puede tener un efecto de leve a moderado en la habilidad para conducir y utilizar máquinas. Especialmente al inicio del tratamiento o cuando se modifica la dosis, y también cuando se emplea esta combinación con alcohol, pero estos efectos dependen de la susceptibilidad del individuo.

Se debe tener en cuenta que cuando se conduzca vehículos o se utilice maquinaria, pueden aparecer mareos o cansancio.

### **4.8. Reacciones adversas**

Se han informado y observado las siguientes reacciones adversas debidas al tratamiento con lisinopril y/o hidroclorotiazida con las siguientes frecuencias:

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)

Los efectos adversos más frecuentemente reportados son tos, mareos, hipotensión y dolor de cabeza que puede aparecer de 1 a 10% de los pacientes tratados. En estudios clínicos, los efectos adversos has sido normalmente leves y transitorios, y en la mayoría de los casos no han requerido interrupción del tratamiento.

#### *Lisinopril*

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Raras	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito
Muy raras	Depresión médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia agranulocitosis (ver sección 4.4.), anemia hemolítica, linfadenopatía
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Muy raras	Enfermedad autoinmune
Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas/anafilactoides
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Raras	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Poco frecuentes	Hiperpotasemia
Raras	Hiponatremia
Muy raras	Hipoglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes	Alteraciones del sueño, cambios de humor, síntomas depresivos, alucinaciones
Raras	Confusión mental
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Vértigos, dolor de cabeza, síncope
Poco frecuentes	Parestesia, vértigo, alteraciones del gusto, accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)
Raras	Sensación de olfato alterado
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	Infarto de miocardio posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes con alto riesgo (ver sección 4.4.), palpitaciones, taquicardia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Efectos ortostáticos (incluyendo hipotensión ortostática)
Poco frecuentes	Síndrome de Raynaud
Frecuencia no conocida	Rubor
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Tos(ver sección 4.4)
Poco frecuentes	Rinitis
Muy raras	Broncoespasmo, sinusitis, alveolitis alérgica / neumonía eosinofílica
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Diarrea, vómitos
Poco frecuentes	Náuseas, dolor abdominal e indigestión

Raras	Sequedad de boca
Muy raras	Pancreatitis, angioedema intestinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Muy raras	Hepatitis ya sea hepatocelular o colestásica, ictericia e insuficiencia cardíaca (ver sección 4.4)*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad / edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4). Rash, prurito
Raras	Urticaria, alopecia, psoriasis
Muy raras	Diaforesis, pénfigus, necrolisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens - Johnson, eritema multiforme, pseudomioma cutáneo **
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Disfunción renal
Raras	Uremia, insuficiencia renal aguda
Muy raras	Oliguria/anuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes	Impotencia
Raras	Ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes	Astenia, fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Poco frecuentes	Aumentos en sangre de urea, aumentos séricos de creatinina, aumento de las enzimas hepáticas y bilirrubina

\*En muy raras ocasiones, se ha informado que en algunos pacientes, el indeseable desarrollo de hepatitis ha evolucionado a fallo hepático. Los pacientes recibiendo lisinopril/hidroclorotiazida que desarrollen ictericia o elevaciones marcadas de enzimas hepáticas, deberían interrumpir el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida y recibir un adecuado seguimiento médico.

\*\*Se ha informado de un síntoma complejo que puede incluir uno o más de los siguientes: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares positivos (ANA), elevación del nivel de sedimentación de las células rojas, eosinofilia y leucocitosis, rash, fotosensibilidad y otras manifestaciones dermatológicas pueden ocurrir.

*Hidroclorotiazida* (frecuencia no conocida):

Muy raras

<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)
--	--

Frecuencia no conocida

<b>Infecciones e infestaciones</b>	Sialadenitis
------------------------------------	--------------

<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipocaliemia, alcalosis hipoclorémica e hipomagnesemia), incremento de colesterol y triglicéridos, gota.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Inquietud, depresión, trastornos del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Pérdida de apetito, parestesias, fotosensibilidad
<b>Trastornos oculares</b>	Xantopsia, visión borrosa transitoria, derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Vértigo
<b>Trastornos cardíacos</b>	Hipotensión postural
<b>Trastornos vasculares</b>	Angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Distress respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Ictericia (ictericia colestásica intrahepática)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, reacciones cutáneas como lupus eritematoso, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilácticas, necrólisis epidérmica tóxica.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Espasmos musculares, debilidad muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Disfunción renal, nefritis intersticial
<b>Trastornos generales</b>	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).

Se han notificado casos de derrame coroideo con defecto del campo visual después del uso de tiazidas y diuréticos similares a las tiazidas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## 4.9. Sobredosis

Se dispone de datos limitados sobre la sobredosis en humanos. Los síntomas asociados a sobredosis con inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteración de los electrolitos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado para la sobredosis es una infusión intravenosa de suero fisiológico. Si se produce hipotensión grave, el paciente se situará en posición de shock. Si está disponible, puede considerarse el tratamiento con infusión de angiotensina II y/o catecolaminas vía intravenosa. Si la ingestión es reciente, tome medidas con el propósito de eliminar el lisinopril (por ejemplo: emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). Lisinopril puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis (ver sección 4.4). El uso de un marcapasos está indicado para bradicardias resistentes al tratamiento. Los signos vitales, niveles de electrolitos en suero y las concentraciones de creatinina deben vigilarse con frecuencia.

Síntomas adicionales de sobredosis con hidroclorotiazida son incremento en la diuresis, pérdida de conciencia (incluyendo coma), convulsiones, parestias, arritmias cardíacas e insuficiencia renal.

Bradicardia o reacciones extensivas vagales deben ser tratadas administrando atropina.

Si se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar arritmias cardíacas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA (ECA: enzima convertidora de angiotensina) y diuréticos tiazídicos, código ATC: C09B A03

Los comprimidos de lisinopril/hidroclorotiazida son una combinación a dosis fijas de lisinopril, un inhibidor de la ECA, e hidroclorotiazida, un diurético tiazídico, y tiene efectos antihipertensivos y diuréticos. Lisinopril e hidroclorotiazida se usan solos y en combinación para el tratamiento de la hipertensión. Los efectos antihipertensivos de ambos componentes son aproximadamente aditivos. Lisinopril puede reducir la pérdida de potasio asociada con hidroclorotiazida.

#### Mecanismo de acción

Lisinopril es un inhibidor de la peptidil dipeptidasa. Ésta inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de angiotensina I al péptido vasoconstrictor, angiotensina II. La angiotensina II además estimula la secreción de aldosterona por el cortex adrenal. La inhibición de la ECA se traduce en una disminución de las concentraciones de angiotensina II vasoconstrictora activa en el tejido y el plasma, que resulta en una disminución de la actividad vasopresora y en la reducción de la secreción de aldosterona. Este descenso puede resultar en un incremento de la concentración de potasio sérico. La eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina da como resultado un aumento de la actividad de la renina plasmática.

Si bien el mecanismo a través del que lisinopril reduce la presión sanguínea se cree se debe principalmente a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lisinopril es antihipertensivo incluso en pacientes con niveles bajos de renina.

Como la ECA también degrada la bradiquinina, un péptido vasodilatador, la inhibición de la ECA da como resultado un aumento de la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína-quinina (y por lo tanto, la activación del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo juegue un papel en los efectos terapéuticos de lisinopril y sea responsable parcialmente de ciertos efectos adversos.

En pacientes hipertensos, lisinopril reduce la presión arterial en decúbito supino y de pie sin un aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca. En estudios hemodinámicos, lisinopril provocó una reducción significativa de la resistencia arterial periférica. Por lo general, no hubo cambios clínicamente relevantes en el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular.

En la mayoría de los pacientes, el inicio del efecto antihipertensivo fue de aproximadamente 1-2 horas después de la administración oral de lisinopril, y el efecto máximo se alcanzó generalmente después de aproximadamente 6-8 horas. El efecto reductor máximo de la presión arterial de una dosis definida de

lisinopril fue generalmente evidente después de 3-4 semanas. A la dosis diaria recomendada, el efecto antihipertensivo se mantiene incluso durante la terapia a largo plazo. Dejar de tomar lisinopril durante un corto periodo de tiempo no conduce a un aumento rápido y excesivo de la presión arterial (rebote).

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

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

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

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

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

Hidroclorotiazida es una benzotiadiazida con efecto diurético y antihipertensivo. Los diuréticos tiazídicos actúan inhibiendo la reabsorción de sodio en el túbulo renal distal. Esto incrementa la excreción de sodio y cloruro en la orina y en menor medida, la excreción de potasio y magnesio, aumentando así la producción de orina y ejerciendo un efecto antihipertensivo. Hidroclorotiazida causa una baja excreción de bicarbonato y la excreción de cloruro excede la excreción de sodio. Se puede desarrollar acidosis metabólica con hidroclorotiazida.

Al igual que otros ácidos orgánicos, hidroclorotiazida se secreta activamente en el túbulo proximal. El efecto diurético se mantiene en acidosis metabólica o alcalosis metabólica.

Se discuten como mecanismos del efecto antihipertensivo de la hidroclorotiazida un balance de sodio alterado, una reducción del agua extracelular y del volumen plasmático, un cambio en la resistencia vascular renal y una respuesta reducida a la norepinefrina y la angiotensina II. Las tiazidas generalmente no afectan la presión arterial en pacientes normotensos.

Si se utilizan otros medicamentos antihipertensivos, puede producirse una reducción adicional de la presión arterial.

El tiempo de inicio de la actividad diurética es aproximadamente de 2 horas. La actividad diurética alcanza un pico después de las 4 horas y es mantenida durante 6 a 12 horas. El efecto antihipertensivo solo ocurre después de 3 a 4 días y puede durar hasta una semana después del final del tratamiento. Por encima de una cierta dosis, los diuréticos tiazídicos alcanzan una meseta en términos de efecto terapéutico mientras que las reacciones adversas continúan multiplicándose. Cuando el tratamiento es inefectivo, el incremento de la dosis más allá de la dosis recomendada no es útil y a menudo aumenta las 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. 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 ( $\geq 50.000$  mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE.

Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La combinación en comprimido es bioequivalente a los dos fármacos administrados de forma individual.

### *Lisinopril*

Lisinopril es un inhibidor de la ECA oral que posee un grupo activo no sulfidrilo.

#### Absorción

Tras la administración oral de lisinopril, el pico de las concentraciones séricas se produce sobre las 7 horas, aunque existe tendencia a un pequeño retraso en el tiempo en que se tarda en llegar a las concentraciones séricas pico en pacientes con infarto agudo de miocardio. En base a la recuperación urinaria, la media de absorción de lisinopril es aproximadamente del 25% con una variabilidad interpacientes de 6-60% sobre el rango de dosis estudiada (5-80 mg). La biodisponibilidad absoluta se reduce aproximadamente un 16% en pacientes en insuficiencia cardiaca.

La absorción de lisinopril no está afectada por la presencia de alimentos.

#### Distribución

No parece que lisinopril se una a otras proteínas séricas más que a la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Estudios en ratas indican que lisinopril cruza mal la barrera hematoencefálica.

#### Eliminación

Lisinopril no sufre metabolismo y es excretado inalterado en la orina. En dosis múltiple lisinopril tiene una vida media acumulativa efectiva de 12,6 horas. El aclaramiento de lisinopril en sujetos sanos es aproximadamente 50ml/min. La disminución de las concentraciones séricas exhibe una fase terminal prolongada, lo cual no contribuye a una acumulación del medicamento. Esta fase terminal probablemente representa una unión saturable a la ECA y no es proporcional a la dosis.

#### Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática en pacientes cirróticos dio lugar a una disminución en la absorción (alrededor del 30% determinada en orina recuperada) pero a un aumento en la exposición (aproximadamente 50%) comparado con sujetos sanos debido a la disminución del aclaramiento.

#### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal disminuye la eliminación de lisinopril, que es excretado vía renal, pero esta disminución se vuelve clínicamente importante sólo cuando el rango de filtración glomerular es menor de 30 ml/min. En insuficiencia renal a moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) significa que el AUC se incrementó solamente en un 13%, mientras que un incremento 4,5 veces mayor a la media fue observado en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 5-30 ml/min).

Lisinopril se puede eliminar por diálisis. Durante 4 horas de hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de lisinopril disminuyen alrededor del 60 %, con un aclaramiento de diálisis entre 40 y 55 ml/min.

#### Insuficiencia cardiaca

Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen una mayor exposición a lisinopril cuando se compara con sujetos sanos (un incremento en el AUC alrededor de un 125%), pero en bases a la recuperación urinaria de lisinopril, hay un reducción en la absorción de aproximadamente un 16% comparado con sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada tienen mayores niveles de sangre y valores más altos para el área bajo la curva (aumentados aproximadamente un 60%) en comparación a sujetos jóvenes.

### *Hidroclorotiazida*

#### Absorción

Después de la administración oral, hidroclorotiazida se absorbe en un 60-75%.

Las concentraciones plasmáticas máximas de hidroclorotiazida de 70 ng/ml se alcanzaron a las 1,5- 4 horas después de la administración oral de 12,5 mg de hidroclorotiazida, de 142 ng/ml a las 2-5 horas después de la administración oral de 25 mg de hidroclorotiazida y de 260 ng/ml a las 2-4 horas después de la administración oral de 50 mg de hidroclorotiazida.

#### Distribución

Hidroclorotiazida se une en un 65% a las proteínas plasmáticas.

#### Eliminación

Hidroclorotiazida se excreta casi completamente por vía renal sin cambios (> 95%), después de una dosis oral única, el 50-70% de la dosis se excreta en 24 horas, cantidades detectables aparecen en la orina después de solo 60 minutos.

La vida media de eliminación es de 6-8 horas. En la insuficiencia renal, hay una disminución de la excreción y una prolongación de la vida media. El aclaramiento renal de hidroclorotiazida muestra una estrecha correlación con el aclaramiento de creatinina. En pacientes con filtrados residuales (< 10 ml/min TFG), solo el 10% de la dosis administrada pudo detectarse en la orina. Estudios recientes apuntan a vías de eliminación extrarrenal compensatorias (bilis).

No hubo cambios relevantes en la farmacocinética de hidroclorotiazida en la cirrosis hepática. No se dispone de estudios sobre la cinética en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica.

La biodisponibilidad de hidroclorotiazida después de la administración oral es de aproximadamente un 70%. La coadministración de dosis múltiples de lisinopril e hidroclorotiazida tiene poco a ningún efecto sobre su biodisponibilidad.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción. Los inhibidores de la ECA como clase, han demostrado la inducción de efectos adversos al final del desarrollo fetal, dando lugar a muerte fetal y efectos congénitos, afectando particularmente al cráneo. También se ha informado de fetotoxicidad, retraso intrauterino del crecimiento y conducto arterioso patente. Se piensa que estas anomalías en el desarrollo se deben, en parte a una acción directa de los inhibidores de la ECA en el sistema renina-angiotensina fetal, y en parte a la isquemia resultante de la hipotensión materna y la disminución del flujo sanguíneo feto-placentario y la entrega de oxígeno/nutrientes al feto.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Manitol.

Dihidrato fosfato hidrógeno cálcico.

Almidón de maíz pregelatinizado.

Croscarmelosa de sodio.

Estearato de magnesio.

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC/PVDC/aluminio. Frasco de polipropileno con una tapa de rosca de LDPE y un desecante

Formatos:

Blister:

10, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 50x1 (blister unidosis perforado), 100x1 (blister unidosis perforado) y 500 x 1 (blister unidosis perforado) comprimidos.

Frasco de polipropileno: 100 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,  
Alcobendas, 28108 - Madrid

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

65.829

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

Fecha de la primera autorización: 04.04.2003

Fecha de la última revalidación: 04.07.2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2023

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/>