

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos rosados, redondos, biconvexos con la inscripción “LHZ” en una cara y “32.5” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

La combinación de dosis fijas de lisinopril/hidroclorotiazida está indicada en pacientes en los que la administración única de lisinopril (o hidroclorotiazida) no proporciona un control adecuado de la presión arterial.

4.2. Posología y forma de administración

La elección de la dosis antihipertensiva adecuada de lisinopril e hidroclorotiazida dependerá de la evaluación clínica del paciente.

Normalmente, se recomienda la administración de la combinación de lisinopril/hidroclorotiazida tras la titulación individual de cada componente.

Cuando se considere clínicamente adecuado, se puede cambiar directamente la monoterapia por la combinación fija.

Los comprimidos de 20 mg/12,5 mg se pueden administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente mediante la monoterapia de 20 mg de lisinopril.

No se debe exceder de 40 mg de lisinopril/25 mg de hidroclorotiazida al día.

Como el resto de medicamentos de administración única diaria, los comprimidos deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día.

Dosis en insuficiencia renal

La combinación de lisinopril/hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min.). En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min, puede utilizarse, aunque únicamente tras la monitorización de los componentes por separado.

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg de lisinopril como monoterapia en este grupo de pacientes (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Uso en pediatría

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

Uso en ancianos

Estudios clínicos en la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida no han mostrado variabilidad de eficacia y tolerancia asociada a la edad. Aún así, la función renal de pacientes ancianos está comúnmente disminuida, por lo que se debe ajustar la dosis en caso de necesidad. La dosis debe ajustarse con precaución en ancianos (titulación de los componentes por separado). Ver el apartado anterior de dosis en insuficiencia renal.

4.3. Contraindicaciones

Estenosis arterial renal.

Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver 4.6 Embarazo).

Lactancia (ver 4.6 Lactancia).

Insuficiencia renal y/o hepática grave.

Antecedentes de hipersensibilidad a lisinopril, a cualquiera de los excipientes o a cualquier inhibidor del enzima conversor de angiotensina (ECA).

Antecedentes de hipersensibilidad a hidroclorotiazida o a otros fármacos derivados de la sulfonamida.

Edema angioneurótico relacionado con el tratamiento previo con inhibidores ECA.

Angioedema hereditario o idiopático.

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

Hipotensión

Como sucede con todos los tratamientos anti-hipertensivos, puede aparecer hipotensión sintomática en algunos pacientes.

Esto se observa raramente en pacientes hipertensos sin complicaciones, pero es más probable en presencia de depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis, hipocloremia, hipomagnesemia o hipokaliemia que puedan provenir de terapia diurética previa, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos. En estos pacientes se deberá realizar una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos adecuados.

En pacientes con un mayor riesgo de hipotensión sintomática, el inicio de la terapia y el ajuste posológico deberán monitorizarse bajo estrecha supervisión médica.

Tras la dosis inicial puede producirse hipotensión sintomática, especialmente en pacientes con depleción de volumen y/o salina consecuencia de una terapia diurética. Se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos durante 2-3 días antes de la administración de la combinación de lisinopril / hidroclorotiazida. Si no es posible, se debe iniciar el tratamiento con 2,5 mg de lisinopril sólo.

Debe prestarse especial atención con la administración del tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, ya que, una disminución excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Si se produjese hipotensión, el paciente debe colocarse en decúbito supino y, si fuese necesario, se le administrará una infusión intravenosa de suero salino fisiológico. Una respuesta hipotensora transitoria no constituye contraindicación para dosis posteriores. Tras restaurar la presión y volumen sanguíneo efectivos, puede volverse a iniciar el tratamiento a dosis menores, o con dosis adecuadas de un único componente.

Como con otros vasodilatadores, la combinación de lisinopril/hidroclorotiazida se administrará con precaución en pacientes con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

Las tiazidas no siempre son el tratamiento diurético más apropiado para pacientes con insuficiencia renal, y no son eficaces con valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 30 ml/min (insuficiencia renal moderada o grave).

La combinación de lisinopril/hidroclorotiazida no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 80 ml/min.) hasta que la titulación de los componentes individuales demuestre la necesidad de las dosis presentes en el comprimido combinado.

En algunos pacientes con estenosis arterial renal simple o bilateral o con estenosis arterial en un único riñón funcional, que han sido tratados con inhibidores del ECA, se han observado incrementos de urea y creatinina, normalmente reversibles con la suspensión del tratamiento. Esto es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal. Si además existiera hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal es mayor. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estrecha supervisión médica con dosis bajas y monitorización estricta de la dosis. Debido a que el tratamiento diurético puede contribuir a lo anteriormente mencionado, este tratamiento debe ser suspendido y se monitorizará la función renal durante las primeras semanas de tratamiento con la combinación de lisinopril/hidroclorotiazida.

Algunos pacientes hipertensos sin disfunción renal pre-existente aparente han desarrollado incrementos en los niveles de urea y creatinina, normalmente leves y transitorios con la administración concomitante de lisinopril y un diurético. Si esto ocurriera durante la terapia con la combinación de lisinopril/hidroclorotiazida, el tratamiento combinado debe interrumpirse. Es posible volver a iniciar el tratamiento a dosis menores; o bien administrar de forma adecuada cualquiera de los dos componentes por separado.

Al no haber experiencia de pacientes con trasplante renal tratados con lisinopril, no se recomienda la administración de la combinación en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deberán utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o alteración hepática progresiva, puesto que pequeñas alteraciones del equilibrio hidro-electrolítico pueden precipitar un coma hepático. Raramente se ha asociado a los inhibidores del ECA con un síndrome que se inicia con ictericia colestática y progresa hasta necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Pacientes en tratamiento con inhibidores del ECA que desarrollen ictericia o un notable incremento de los enzimas hepáticos deben interrumpir el tratamiento con el inhibidor del ECA y recibir medicación de continuación adecuada.

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

Existe la 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 aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se recomienda imprescindible a la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión 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.

Cirugía/anestesia

Lisinopril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina en pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que produzcan hipotensión. Si se produce hipotensión como consecuencia de este mecanismo puede corregirse mediante expansión de volumen.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede empeorar la tolerancia a la glucosa. Se recomienda monitorizar con precaución la glucemia en pacientes diabéticos previamente tratados con antidiabéticos orales o insulina, al

menos durante el primer mes de tratamiento con inhibidores ECA. Puede ser necesario ajustar la dosis de los fármacos antidiabéticos, como por ejemplo la insulina.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio provocando alteraciones periódicas y pequeños aumentos de calcio sérico. Una marcada hipercalcemia puede ser síntoma de un hiperparatiroidismo oculto.

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

Aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento con tiazidas puede provocar 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 la hidroclorotiazida.

Balance electrolítico

Como en cualquier paciente que reciba tratamiento antiurético, es aconsejable determinar periódicamente los electrolitos séricos a intervalos regulares. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida pueden causar desequilibrio electrolítico o de fluidos (hipocalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los síntomas asociados a este tipo de desequilibrio son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolores musculares o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos (ver apartado 4.8).

Edema angioneurótico

Angioedema: en pacientes tratados con inhibidores del ECA se ha descrito angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe, particularmente durante las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, raramente desarrollan angioedema grave después de tratamientos de larga duración con un inhibidor del ECA. El tratamiento debe interrumpirse rápidamente.

El angioedema de lengua, glotis o laringe puede ser fatal y requiere terapia de emergencia. El paciente debe ser hospitalizado y observado durante al menos 12 a 24 horas y no debe ser dado de alta hasta que los síntomas hayan desaparecido completamente.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la terapia con inhibidores del ECA, presentan mayor riesgo de padecer angioedema durante el tratamiento.

Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas

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

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

Los pacientes que reciben inhibidores del ECA durante el tratamiento de desensibilización (por ejemplo, picadura de himenóptero) presentan reacciones anafilactoides persistentes. En los mismos pacientes, esas reacciones se evitaron cuando los inhibidores del ECA se suspendieron temporalmente, pero reaparecieron con una re-exposición inadvertida.

Reacciones anafilácticas durante diálisis con membranas de flujo alto/membranas de aféresis lipoproteínica

Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de flujo alto o sometidos a aféresis con lipoproteínas de baja densidad con absorción de sulfato de dextrano. En estos pacientes se deberá tener en cuenta el empleo de un tipo diferente de membrana de diálisis o diferente clase de agente antihipertensivo.

Tos

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

Potasio sérico

El efecto de pérdida de potasio de los diuréticos tiazídicos normalmente se compensa por el efecto de retención de potasio de lisinopril. Durante el tratamiento con inhibidores del ECA los siguientes grupos de pacientes presentan un mayor riesgo de hiperkalemia: pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus, pacientes bajo tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, con suplementos de potasio y/o con sustitutivos salinos que contengan potasio. Se recomienda un control periódico del potasio sérico (ver 4.5, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La combinación de un inhibidor del ECA con un diurético tiazídico no descarta la aparición de hipocalemia. Se recomienda llevar a cabo un control regular de la potasemia.

Neutropenia/Agranulocitosis

El riesgo de neutropenia parece estar relacionado con la dosis y con el tipo de neutropenia y depende del estado clínico del paciente. Raramente se observa en pacientes sin complicaciones pero puede ocurrir en pacientes con algún grado de insuficiencia renal, especialmente cuando se asocia con enfermedad vascular del colágeno, p.ej. lupus eritematoso sistémico, escleroderma y terapia con agentes inmunosupresores. Es reversible tras la interrupción del inhibidor del ECA.

Proteinuria

Puede aparecer proteinuria especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o con dosis relativamente elevadas de inhibidores del ECA.

Diferencias étnicas

Los inhibidores del ECA producen angioedema con mayor frecuencia en pacientes de raza negra que en los de otras razas. Cuando se administra lisinopril, los pacientes afro-caribeños pueden presentar una respuesta reducida.

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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema reninaangiotensina-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).

Litio: en general, no debe administrarse litio concomitantemente con diuréticos o inhibidores del ECA. Los agentes diuréticos y los inhibidores del ECA reducen el aclaramiento de litio y aumentan el riesgo de toxicidad del mismo. Si la combinación se considera necesaria, deberá controlarse el litio sérico cuidadosamente.

Antidiabéticos: La administración concomitante de inhibidores del ECA y antidiabéticos puede provocar un efecto sinérgico en la disminución de glucosa en sangre con mayor riesgo de hipoglicemia. Este fenómeno es más probable durante las primeras semanas de tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal.

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): La administración concomitante con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) puede reducir el efecto antihipertensivo y diurético de los inhibidores del ECA y de los diuréticos tiazídicos. En pacientes con alteraciones de la función renal en tratamiento (AINEs), la co-administración de lisinopril puede originar un deterioro adicional de la función renal.

Alopurinol: La administración concomitante de inhibidores del ECA y alopurinol aumenta el riesgo de insuficiencia renal.

Ciclosporina: La administración concomitante de inhibidores del ECA y ciclosporina aumenta el riesgo de insuficiencia renal e hiperkaliemia.

Lovastatina: La administración concomitante de inhibidores del ECA y lovastatina aumenta el riesgo de hiperkaliemia.

Trimetoprim: La administración concomitante de inhibidores del ECA y tiazidas con trimetoprim aumenta el riesgo de hiperkaliemia.

Glicósidos digitálicos: La hiperkaliemia inducida por el tratamiento con tiazidas puede aumentar el efecto de los glicósidos digitálicos.

Sotalol: La hiperkaliemia inducida por el tratamiento con tiazidas puede aumentar el riesgo de arritmias inducidas por sotalol.

Colestiramina, colestipol: La administración concomitante de colestiramina o colestipol reduce la eliminación de tiazidas en un 85% y 43% respectivamente. Si está indicada la administración concomitante de estos fármacos y la combinación de lisinopril / hidroclorotiazida, la administración deberá espaciarse varias horas.

Antidepresivos tricíclicos/antisicóticos: Pueden aumentar el efecto hipotensor de los inhibidores del ECA.

Fármacos inductores de torsades de pointes: No deberían combinarse con hidroclorotiazida.

Corticosteroides, anfotericina B (parenteral), carbenoxolona, corticotropina (ACTH) o laxantes estimulantes: la hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio hidrolítico, en particular la hipopotasemia.

Otros agentes antihipertensivos: Pueden producirse efectos aditivos.

Simpaticomiméticos: Pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores del ECA; los pacientes deberán monitorizarse con precaución para confirmar que se obtienen los efectos deseados.

Alopurinol, procainamida, citostáticos o agentes inmunosupresores: la administración concomitante con inhibidores del ECA aumenta el riesgo de leucopenia.

Sales de calcio: Pueden aumentarse los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción cuando se administran de forma concomitante con diuréticos tiazídicos.

Otros agentes: Las tiazidas pueden aumentar la respuesta a tubocurarina.

Hemodiálisis: La combinación lisinopril/hidroclorotiazida no está indicada en pacientes que requieren diálisis debido a que se ha detectado una mayor incidencia de reacciones anafilácticas en pacientes dializados con membranas de flujo alto y tratados simultáneamente con un inhibidor del ECA. Esta combinación debe evitarse.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de lisinopril durante el primer trimestre de embarazo. Cuando se programe o se detecte embarazo, deberá instaurarse un tratamiento alternativo tan pronto como sea posible. No se han llevado a cabo estudios controlados con inhibidores del ECA en mujeres embarazadas, pero un número limitado de casos de exposición durante el primer trimestre de embarazo no mostró malformaciones. Se sabe que la exposición prolongada a lisinopril durante el segundo y tercer trimestre induce toxicidad en el feto (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y en neonatos (insuficiencia renal neonatal, hipotensión, hiperkaliemia).

La exposición prolongada de hidroclorotiazida durante el segundo y tercer trimestre puede causar isquemia feto-placentaria y riesgo de retraso en el crecimiento. Además raramente, se han registrado casos de hipoglicemia y trombocitopenia en neonatos en caso de exposición al final del embarazo.

La hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático así como el flujo sanguíneo uteroplacentario. En caso de exposición durante el segundo trimestre de embarazo se recomienda un control ultrasónico craneal y control de la función renal.

Lactancia

Lisinopril/hidroclorotiazida está contraindicada durante la lactancia. Tanto lisinopril como hidroclorotiazida se excretan en la leche materna. Se ha asociado el uso de tiazidas durante la lactancia a un descenso e incluso supresión de la leche materna. Puede producirse hipersensibilidad a los fármacos derivados de sulfonamidas, hipokaliemia e icterus nuclear. Debido a las graves reacciones potenciales de ambos fármacos en los lactantes deberá tomarse una decisión en cuanto a la discontinuación, bien de la lactancia, bien de lisinopril/hidroclorotiazida, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como con otros antihipertensores, puede disminuir la capacidad para conducir, p.ej. al inicio del tratamiento o cuando se modifica la dosis y cuando se usa la combinación con alcohol, pero estos efectos dependen de la susceptibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos son las mismas que las asociadas previamente a lisinopril o hidroclorotiazida por separado.

Frecuentes (>1/100; < 1/10)

Trastornos generales: mareo, que en general respondía a la reducción de dosis y raramente requería interrupción del tratamiento, cefalea y fatiga.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Tos seca y persistente que desaparece al interrumpir el tratamiento.

Trastornos cardíacos: Hipotensión incluyendo hipotensión ortostática

Poco frecuentes (> 1/1000; < 1/100)

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas, vómitos, indigestión, pancreatitis, sequedad de boca.

Trastornos de la piel o tejido subcutáneo: Rash cutáneo

Trastornos del metabolismo y de la alimentación: Gota

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, dolor torácico, calambres musculares y debilidad muscular.

Trastornos del sistema nervioso: Parestesias, astenia

Sistema reproductor y trastornos de las mamas: Impotencia

Raras (> 1/10000; <1/1000)

Trastornos del sistema inmune: Edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver 4.4, Advertencias y precauciones especiales de uso).

Otros: Un complejo sintomático que puede incluir uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, ANA positivo, ESR elevado, eosinofilia, leucocitosis, rash, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Valores de los tests de laboratorio: Las alteraciones de los valores de laboratorio raramente tienen importancia clínica. Ocasionalmente se ha notificado hiperglucemia, hiperuricemia, hiperkaliemia o hipokaliemia. Puede observarse un aumento de la concentración de colesterol y triglicéridos sanguíneos con el tratamiento tiazídico. En pacientes sin evidencia de alteración renal previa, se han observado incrementos, normalmente leves y transitorios, de creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo. Si estos incrementos persisten, normalmente son reversibles con la interrupción del tratamiento. Se ha comunicado depresión de la médula ósea, manifestada como anemia y/o trombocitopenia y/o leucopenia. Se ha comunicado raramente agranulocitosis, aunque no se ha establecido una relación causal con lisinopril / hidroclorotiazida. Frecuentemente se han comunicado pequeñas reducciones de hemoglobina y hematocrito en pacientes hipertensos pero raramente fueron de importancia clínica a menos que coexistiese otra causa de anemia. En raras ocasiones, se han presentado elevaciones de los enzimas hepáticos y/o bilirrubina sérica, pero no se ha establecido una relación causal con lisinopril/ hidroclorotiazida. Raramente se ha observado anemia hemolítica.

Otras reacciones adversas comunicadas con cada uno de los principios activos solos y que pueden ser efectos secundarios potenciales de lisinopril/hidroclorotiazida son:

Hidroclorotiazida: Anorexia, irritación gástrica, estreñimiento, ictericia (ictericia colestática intrahepática), pancreatitis, sialadenitis, vértigo, xantopsia, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angéitis necrotizante (vasculitis cutánea), fiebre, distress respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico incluyendo hiponatremia, espasmo muscular, agitación, visión borrosa transitoria, insuficiencia renal, disfunción renal, arritmias cardíacas, reacciones relacionadas con el lupus eritematoso sistémico, necrólisis tóxica epidérmica y nefritis intersticial.

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

Frecuencia «no conocida»: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Descripción de determinadas reacciones adversas

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

Lisinopril: Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo, taquicardia, angina de pecho, síncope, rubor, reacciones anafilácticas, síndrome de Raynaud, proteinuria, fotosensibilidad, dolor abdominal e indigestión, alteraciones del humor, confusión mental y vértigo; como con otros inhibidores del enzima conversor de angiotensina, se han comunicado trastornos del gusto y también del sueño; se han comunicado broncoespasmo, rinitis, sinusitis, alopecia, urticaria, diaforesis, prurito, soriasis y alteraciones cutáneas graves (incluyendo pénfigo,

necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson y eritema multiforme); también se han comunicado hiponatremia, uremia, oliguria/anuria, disfunción renal, insuficiencia renal aguda, pancreatitis, hepatitis (hepatocelular o colestática), ictericia y anemia hemolítica.

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](http://www.notificaRAM.es).

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con lisinopril/hidroclorotiazida.

El tratamiento es sintomático con corrección de la deshidratación, de los trastornos electrolíticos y de la hipotensión. Vaciado de estómago y lavado gástrico tras la administración reciente. Los pacientes se mantendrán bajo estricta supervisión médica.

Lisinopril: Síntomas de sobredosis: hipotensión, alteración de los electrolitos e insuficiencia renal.

Tras la sobredosis deberá mantenerse al paciente bajo estricto control médico.

Tratamiento de la sobredosis: El tratamiento se determina por la gravedad y naturaleza de los síntomas. Deberán tomarse medidas adecuadas para prevenir la absorción y acelerar la eliminación. Si se produce hipotensión grave, el paciente se situará en posición de shock y se le administrará rápidamente una infusión intravenosa de suero salino fisiológico. Se puede considerar el tratamiento con angiotensina II (si estuviera disponible).

Los inhibidores del enzima conversor de angiotensina se pueden eliminar de la circulación general mediante hemodiálisis. Se deberá evitar el empleo de membranas de diálisis de poliacrilonitrilo de flujo alto.

Se deberán monitorizar frecuentemente los electrolitos y la creatinina sérica.

Hidroclorotiazida: Los signos y síntomas más habituales son los causados por la depleción de electrolitos (hipokaliemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación originada por la diuresis excesiva. Si se han administrado también digitálicos, la hipokaliemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del ECA y diuréticos.
Código ATC: C09BA03

Lisinopril/hidroclorotiazida consiste en una combinación de lisinopril, un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina, e hidroclorotiazida, una tiazida diurética. Ambos compuestos presentan mecanismos de acción complementarios y ejercen un efecto antihipertensivo aditivo.

Lisinopril es un inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa. Inhibe el enzima convertidor de angiotensina (ACE), que cataliza la conversión de angiotensina I al péptido vasoconstrictor, angiotensina II. Angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona a través de la corteza suprarrenal. La inhibición del ECA da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a una disminución de la actividad vasopresora y a una secreción reducida de aldosterona. Esto último puede ocasionar un aumento en la concentración de potasio sérico.

Aunque se cree que el mecanismo a través del cual lisinopril disminuye la presión arterial se debe principalmente a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lisinopril ha mostrado tener acción antihipertensiva incluso en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina. El ECA es idéntico a quininasa II, enzima que degrada la bradiquinina. Todavía no se ha dilucidado si los niveles elevados de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador, juegan un papel en los efectos terapéuticos de lisinopril.

Hidroclorotiazida es un agente antihipertensivo y diurético. Afecta al mecanismo tubular renal distal de la re-absorción de electrolitos y aumenta la excreción de sodio y de cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La pérdida de sodio puede estar acompañada de cierta pérdida de potasio y bicarbonato. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas. Normalmente no afecta la presión arterial normal.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

Cuando se combinan con otros agentes antihipertensivos, se pueden producir descensos adicionales en la presión arterial.

Lisinopril puede atenuar la pérdida de potasio inducida por la hidroclorotiazida.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartán 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 en 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 aliskiren 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 y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El comprimido de la combinación es bioequivalente a la administración separada de cada uno de las sustancias activas.

Absorción: Lisinopril: Aproximadamente un 25% con una variabilidad interpaciente (6-60%) en todas las dosis ensayadas (5-80 mg). La absorción de lisinopril no se ve afectada por la comida.

La concentración sérica máxima se alcanza a las 6-8 horas. El efecto sobre la presión sanguínea se observa tras 1-2 horas. El efecto es máximo tras 6 horas y dura durante al menos 24 horas. Hidroclorotiazida: el efecto diurético aparece en dos horas. El efecto máximo se observa tras 4 horas. El efecto diurético clínicamente adecuado dura 6-12 horas.

Distribución: Unión a proteínas: lisinopril no se une a proteínas plasmáticas distintas al ECA. Un volumen de distribución reducido en los ancianos puede dar lugar a concentraciones plasmáticas mayores que en pacientes más jóvenes.

Semi-vida eliminación: lisinopril: 12 horas tras administración repetida. Hidroclorotiazida: 5 1/2 – 15 horas.

Metabolismo/eliminación: Ambas sustancias activas se eliminan de forma inalterada por los riñones. Aproximadamente un 60% de la hidroclorotiazida administrada por vía oral se elimina en 24 horas.

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.

En estudios en animales, los inhibidores del ECA inducen efectos adversos durante el desarrollo fetal tardío, lo que resulta en muerte fetal y efectos congénitos, que afectan en particular el cráneo. Se ha registrado así mismo fetotoxicidad, retraso del crecimiento intrauterino y ductus arteriosus patente. Estas anomalías del desarrollo parecen ser debidas en parte a la acción directa de los inhibidores del ECA sobre el sistema renina-angiotensina fetal y en parte debida a la isquemia resultante de la hipotensión materna y los descensos del flujo de sangre feto-placenta y de la liberación de oxígeno/nutrientes al feto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol
Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato
Almidón de maíz
Almidón pregelatinizado
Estearato de magnesio
Óxido de hierro rojo (E 172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No precisa condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/ aluminio. Envase conteniendo 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 66.299

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

Agosto de 2004.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2018