

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de lisinopril (en forma de dihidrato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos biconvexos de color rosado con la inscripción 'LHZ' en una cara y '32.5' en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La combinación de dosis fijas de lisinopril/hidroclorotiazida está indicada en el tratamiento de la hipertensión esencial 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.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes con la función renal alterada

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 sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Población pediátrica

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

Personas de edad avanzada

Estudios clínicos en la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida no han mostrado variabilidad de eficacia y tolerancia asociada a la edad. Aun así, la función renal de pacientes de edad avanzada 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

- Hipersensibilidad a lisinopril, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).
- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida u otros derivados de sulfonamida.
- Antecedentes de angioedema relacionado con el tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Uso concomitante con terapia con sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Estenosis arterial renal.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6 Lactancia).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Anuria.
- Insuficiencia hepática grave.

El uso concomitante de lisinopril 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 sintomática

Raramente se ha observado hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin complicaciones, aunque es más probable que ocurra si el paciente tiene depleción del volumen de líquidos, por ejemplo, por terapia diurética, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea, vómitos o tiene una hipertensión grave dependiente de renina (ver secciones 4.5 y 4.8). 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 solo.

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.

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 Mylan.

Pacientes con estenosis aórtica y mitral/miocardiopatía hipertrófica

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

Esto es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o suspensión del diurético y/o lisinopril.

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

Tratamiento previo con diuréticos

El tratamiento diurético debe interrumpirse durante 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida. Si no fuera posible, el tratamiento se iniciará con lisinopril solo en dosis de 5 mg.

Trasplante renal

No debe utilizarse, ya que no existe experiencia 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 descrito reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a algunos procedimientos de hemodiálisis (p. ej., con membranas AN 69 de alto flujo y durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano) y tratados simultáneamente con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes debe contemplarse el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o un grupo diferente de antihipertensivos.

Reacciones anafilactoides relacionadas con la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

En casos raros, los pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han presentado reacciones anafilácticas potencialmente mortales. Esos síntomas podrían evitarse mediante la retirada temporal del tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis.

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 (ver sección 4.3). 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 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, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

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.

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.

Desequilibrio electrolítico

Como en cualquier paciente que reciba tratamiento anti diurético, es aconsejable determinar periódicamente los electrolitos séricos a intervalos regulares. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida pueden causar desequilibrio electrolítico o de fluidos (hipocalcemia, 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 sección 4.8).

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.

Hipercalcemia

Se puede producir hipercalcemia durante el tratamiento con un inhibidor de ECA. Entre los pacientes con riesgo de desarrollar hipercalcemia se encuentran aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo o los que usan de forma concomitante diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, o los pacientes que reciban otros principios activos asociados con aumentos del potasio sérico (p. ej., heparina y cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol). Si se considera adecuado el uso concomitante de los agentes mencionados, se recomienda un control periódico del potasio sérico (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 la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido lisinopril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En tales casos, debe interrumpirse el lisinopril de inmediato y establecerse un tratamiento y monitorización apropiados, para asegurar la desaparición completa de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Se requiere observación prolongada de los pacientes, incluso en aquellos casos en los que la inflamación solo afecte a la lengua, sin compromiso respiratorio, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente.

Muy raramente se ha informado de muertes debidas a angioedema asociado a edema laríngeo o de lengua.

Es probable que los pacientes en los que exista afectación de la lengua, glotis o laringe experimenten una obstrucción de las vías aéreas, especialmente aquéllos con un historial de cirugía de las vías aéreas. En tales casos, se deberá administrar con rapidez un tratamiento de urgencia, el cual puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de una vía aérea abierta. El paciente seguirá bajo estrecha supervisión médica hasta que se haya producido una resolución completa y mantenida de los síntomas.

Es posible que los pacientes con antecedentes de angioedema sin relación con un tratamiento inhibidor de la ECA, tengan un mayor riesgo de angioedema mientras reciben uno de estos fármacos (ver sección 4.3).

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con tiazidas, con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Se ha descrito la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Uso concomitante con sacubitrilo/valsartán

La combinación de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals con sacubitrilo/valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.3). No se debe iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitrilo/valsartán, no se debe iniciar el tratamiento

con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

Uso concomitante con otros inhibidores de la EPN (por ejemplo, racecadotril)

El uso concomitante de otros inhibidores de la EPN (por ejemplo, racecadotril) y los inhibidores de la ECA también puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.5). Por tanto, se requiere una cuidadosa valoración de la relación beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la EPN (por ejemplo, racecadotril) en pacientes que toman Lisinopril Mylan Pharmaceuticals.

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus).

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5).

Desensibilización

Los pacientes que reciban inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización (por ejemplo, con veneno de himenópteros) presentan reacciones anafilactoides mantenidas. En esos mismos pacientes, esas reacciones se han evitado suspendiendo temporalmente los inhibidores de la ECA, pero reaparecieron con una reexposición inadvertida.

Neutropenia/agranulocitosis

Se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Rara vez, aparece neutropenia en pacientes con una función renal normal y sin otras complicaciones. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles después de retirar el inhibidor de la ECA. El lisinopril debe utilizarse con extrema precaución en los pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunodepresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, en especial, cuando hay una alteración renal preexistente. Algunos de estos pacientes contraen infecciones graves, que en unos pocos casos no responden a un tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se utilice lisinopril en estos pacientes se aconseja una vigilancia periódica del recuento de leucocitos y se les indicará que notifiquen cualquier signo de infección.

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.

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).

Raza

Los inhibidores de la ECA causan una mayor tasa de angioedema en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Al igual que otros inhibidores de la ECA, el lisinopril podría ser menos eficaz para disminuir la presión arterial en las personas de raza negra que en las de otras razas, debido posiblemente a una mayor prevalencia de estados de renina baja en la población hipertensa negra.

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.

Litio

En general, no se recomienda la combinación de inhibidores de la ECA y litio (ver sección 4.5).

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 hipercalemia: 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 sección 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.

Proteinuria

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

Test antidopaje

Se deberá tener en cuenta que este medicamento contiene hidroclorotiazida, un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros agentes antihipertensivos

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).

El uso conjunto de estos fármacos puede aumentar los efectos hipotensores de lisinopril/hidroclorotiazida. El uso conjunto con nitroglicerina y otros nitratos o vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Litio

En general, no debe administrarse litio concomitantemente con diuréticos o inhibidores de la ECA. Los agentes diuréticos y los inhibidores de la ECA reducen el aclaramiento de litio y aumentan el riesgo de toxicidad del mismo. No se recomienda el uso de la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida con litio,

aunque, si la combinación se considera necesaria, debe realizarse una monitorización cuidadosa de la concentración sérica de litio (ver sección 4.4).

Sacubitrilo/valsartán

El uso concomitante de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que la inhibición concomitante de neprilisina (NEP) y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. No se debe comenzar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán hasta 36 horas después de tomar la última dosis de la terapia con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals. No se debe comenzar el tratamiento con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.4).

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio y otros medicamentos que puedan incrementar los niveles séricos de potasio.

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 (ver sección 4.4).

Medicamentos inductores de torsades de pointes Debido al riesgo de hipopotasemia, la administración conjunta de hidroclorotiazida y medicamentos que induzcan torsades de pointes, por ejemplo, algunos antiarrítmicos, algunos fármacos antipsicóticos y otros fármacos que tienen este efecto conocido, deben usarse con cautela.

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos

El uso conjunto de determinados anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA, puede provocar una reducción adicional de la presión arterial (ver sección 4.4). La hipotensión postural puede agravarse con la ingesta simultánea de alcohol, barbitúricos o anestésicos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo ácido acetilsalicílico

La administración crónica de AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la de la ciclooxigenasa-2) puede reducir el efecto antihipertensivo y diurético de los inhibidores de la ECA, los AINE y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el aumento de la concentración sérica de potasio y pueden provocar un deterioro de la función renal. Este efecto suele ser reversible. Rara vez surge una insuficiencia renal aguda, sobre todo en los pacientes con una función renal comprometida, como las personas mayores o deshidratados.

Oro

Las reacciones nitroides (con síntomas de vasodilatación como sofocos, náuseas, mareos e hipotensión, que pueden ser muy graves) después de la administración de oro parenteral (p. ej., aurotiomalato sódico) se han descrito con mayor frecuencia en pacientes que reciben inhibidores de la ECA.

Simpaticomiméticos

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

Antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos han indicado que la administración conjunta de inhibidores de la ECA y antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orales) puede causar un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece más probable durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en los pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede disminuir la tolerancia a la glucosa. Los requerimientos de medicamentos antidiabéticos incluyendo la insulina en pacientes diabéticos, pueden verse incrementados, disminuidos o no verse afectados.

Activadores tisulares del plasminógeno

El tratamiento simultáneo con activadores tisulares de plasminógeno puede aumentar el riesgo de angioedema.

Amfotericina B (parenteral), carbenoxolona, corticosteroides, corticotropina (ACTH) o laxantes estimulantes

Hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente hipopotasemia. Ésta disminución de potasio por el efecto de la hidroclorotiazida, puede verse potenciada por medicamentos asociados a la pérdida de potasio y la hipopotasemia.

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. Si fuese necesario prescribir suplementos de calcio o vitamina D, deben monitorizarse los niveles séricos de calcio y ajustar la dosis en cada caso.

Glucósidos cardíacos

Existe un aumento del riesgo de intoxicación por glucósidos digitálicos asociado a la hipopotasemia inducida por las tiazidas.

Colestiramina y colestipol

Pueden retrasar o reducir la absorción de hidroclorotiazida. En consecuencia, los diuréticos sulfonamida se tomarán al menos 1 hora antes o 4-6 horas después de la ingestión de estos fármacos.

Relajantes musculares no despolarizantes (p. ej., cloruro de tubocurarina)

La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de estos fármacos pudiendo provocar hiperuricemia y complicaciones tipo gota..

Trimetoprim

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas con trimetoprim aumenta el riesgo de hiperkalemia.

Sotalol

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

Alopurinol

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y alopurinol aumenta el riesgo de leucopenia.

Ciclosporina

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y ciclosporina aumenta el riesgo de insuficiencia renal e hiperpotasemia.

Lovastatina

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

Glicósidos digitálicos

La hiperkalemia inducida por el tratamiento con tiazidas puede aumentar el efecto de los glicósidos digitálicos.

Citostáticos, inmunosupresores y procainamida

La administración concomitante con inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de leucopenia (ver sección 4.4).

Capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Los medicamentos de combinación lisinopril/hidroclorotiazida pueden tener un efecto de leve a moderado sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.7).

Hemodialisis

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 de la ECA. Esta combinación debe evitarse.

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

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)

Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hipercalemia (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 deben 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 de la ECA

Debido a la falta de información relacionada con el uso de lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, lisinopril/hidroclorotiazida 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 causan diuresis intensa que 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 sucede con otros fármacos antihipertensivos, la combinación lisinopril/hidroclorotiazida puede tener una influencia pequeña a moderada en la capacidad para conducir y usar máquinas, en particular al inicio del tratamiento o cuando se modifica la dosis y también cuando se usa en combinación con alcohol.

Al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado y descrito durante el 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 $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más frecuentes son tos, mareos, hipotensión y cefalea, que pueden presentarse entre el 1% y el 10% de los pacientes tratados. En los estudios clínicos, los efectos secundarios han sido leves y transitorios en general y en la mayoría de los casos, no han necesitado la interrupción del tratamiento.

Lisinopril:

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Raros	Descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito.
Muy raros	Depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis (ver sección 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune.
<i>Trastornos endocrinos</i>	

Raros	Secreción inadecuada de hormona antidiurética
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Muy raros	Hipoglucemia.
<i>Trastornos del sistema nervioso y trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes	Mareo, cefalea, síncope.
Poco frecuentes	Parestesias, vértigo, alteraciones del gusto, trastornos del sueño, alteraciones del estado de ánimo.
Raros	Alteraciones olfativas y confusión mental.
Frecuencia no conocida	Síntomas depresivos.
<i>Trastornos cardíacos y vasculares</i>	
Frecuentes	Efectos ortostáticos (incluyendo hipotensión ortostática).
Poco frecuentes	Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundarios a una hipotensión intensa en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4), palpitaciones, taquicardia.
Frecuencia no conocida	Rubor.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes	Tos (ver sección 4.4).
Poco frecuentes	Rinitis.
Muy raros	Broncoespasmo, sinusitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	Diarrea, vómitos.
Poco frecuentes	Náuseas, dolor abdominal e indigestión.
Raros	Sequedad de boca.
Muy raros	Pancreatitis, angioedema intestinal.
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Poco frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina.
Muy raros	Hepatitis, hepatocelular o colestásica, ictericia e insuficiencia hepática (ver sección 4.4). *
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes	Erupción, prurito.
Raros	Hipersensibilidad/edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe (ver sección 4.4), urticaria, alopecia, psoriasis.
Muy raros	Diaforesis, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo. **
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes	Disfunción renal.

Raros	Uremia, insuficiencia renal aguda.
Muy raros	Oliguria/anuria.
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
Poco frecuentes	Impotencia.
Raros	Ginecomastia.
<i>Trastornos endocrinos</i>	
Raros	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Poco frecuentes	Astenia, cansancio.
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Poco frecuentes	Aumento de urea sanguínea, aumento de creatinina sérica, hiperpotasemia.
Raros	Hiponatremia.

*Se ha descrito la evolución adversa de la hepatitis a insuficiencia hepática en algunos casos aislados. Los pacientes tratados con la combinación lisinopril/hidroclorotiazida que manifiestan ictericia o elevaciones pronunciadas de las enzimas hepáticas deben interrumpir la administración de la combinación lisinopril/hidroclorotiazida y ser objeto del seguimiento médico oportuno.

**Se ha descrito un complejo de síntomas que puede incluir uno o más de los siguientes: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, elevación de la velocidad de sedimentación (VSG), eosinofilia and leucocitosis, exantema, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Hidroclorotiazida (frecuencia no conocida):

<i>Infecciones e infestaciones</i>	Sialoadenitis.
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluidas hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia e hipopotasemia), aumento del colesterol y triglicéridos, gota, disminución del apetito.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Intranquilidad, depresión, trastornos del sueño.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Pérdida de apetito, parestesias, sensación de mareo.
<i>Trastornos oculares</i>	Xantopsia, visión borrosa transitoria, derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado.
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Vértigo.
<i>Trastornos cardíacos</i>	Hipotensión postural.
<i>Trastornos vasculares</i>	Angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea).
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Dificultad respiratoria (incluidos la neumonitis y el edema de pulmón).
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Ictericia (ictericia colestática intrahepática).

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Reacciones de fotosensibilidad, erupción, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilactoides, necrólisis epidérmica tóxica.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Espasmos musculares, debilidad muscular.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Disfunción renal, nefritis intersticial.
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).***
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	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).

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los datos existentes en relación con sobredosis en personas son escasos. Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA consisten en hipotensión, shock circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la infusión intravenosa de solución salina fisiológica. Si aparece hipotensión, debe colocarse al paciente en decúbito supino. Si fuera posible, también se puede considerar la infusión de angiotensina II o catecolaminas intravenosas. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas para eliminar el lisinopril (p. ej., inducción del vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes sulfato sódico). Lisinopril puede eliminarse de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). El tratamiento con marcapasos está indicado para la bradicardia resistente al tratamiento. Es necesario vigilar con frecuencia las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

Otros síntomas de la sobredosis de hidroclorotiazida son el aumento de la diuresis, descenso de la conciencia (incl. el coma), convulsiones, parestias, arritmias cardíacas e insuficiencia renal.

La bradicardia o las reacciones vagales extensas deben tratarse administrando atropina.

Si también se ha administrado digital, la hipopotasemia 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.

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 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.

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 hidroclorotiazida.

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).

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 a al ECA. Un volumen de distribución reducido en los ancianos puede dar lugar a concentraciones plasmáticas mayores que en pacientes más jóvenes.

Semivida 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

En base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con administración repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico y en estudios de toxicidad en la reproducción, los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para humanos.

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

Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato, manitol (E421), almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio (E470B), 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 requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Al/PVC conteniendo 28 comprimidos.
Envase Clínico conteniendo 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66437

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

Fecha de la primera autorización: 12/noviembre/2004
Fecha de la última renovación: 11/noviembre/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).