

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisinopril/Hidroclorotiazida Combix 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.

Cada comprimido de Lisinopril/ Hidroclorotiazida Combix contiene 21,78 mg de lisinopril dihidrato (equivalentes a 20 mg de lisinopril) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Lisinopril/Hidroclorotiazida Combix 20 mg/12,5 mg comprimidos EFG: comprimidos de color blanco o blanquecino, redondos, biconvexos, ranurados por una cara y lisos por la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

La combinación en dosis fijas lisinopril/hidroclorotiazida comprimidos está indicada para el tratamiento de la hipertensión en pacientes en los que no se consigue un control suficiente de la presión arterial con cualquiera de sus dos componentes en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Hipertensión esencial

La selección de la dosis antihipertensiva idónea de lisinopril e hidroclorotiazida dependerá de la valoración clínica del paciente.

Lisinopril e hidroclorotiazida deben tomarse una vez al día. Al igual que sucede con otros medicamentos que se toman una vez al día, lisinopril/hidroclorotiazida debe tomarse a la misma hora aproximadamente cada día.

La administración de la combinación en dosis fijas de lisinopril e hidroclorotiazida se recomienda habitualmente después de un período de ajuste posológico con ambos componentes por separado.

Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar pasar directamente de la monoterapia a la combinación a dosis fijas.

Los comprimidos de 20mg/12,5 mg están indicados en pacientes en los que no se consigue un control suficiente de la presión arterial con 20 mg de lisinopril en monoterapia.

No debe superarse una dosis diaria de 40 mg de lisinopril/25 mg de hidroclorotiazida.

Insuficiencia renal

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos apropiados para pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces cuando el aclaramiento de creatinina es de 30 ml/min o menor (es decir, insuficiencia renal moderada o grave).

La combinación de lisinopril e hidroclorotiazida no debe usarse como tratamiento inicial en pacientes con insuficiencia renal.

La combinación de lisinopril e hidroclorotiazida puede usarse en pacientes con aclaramiento de creatinina mayor de 30 y menor de 80 ml/min, pero sólo después de ajustar cada componente por separado. Cuando se usa en monoterapia, la dosis recomendada de lisinopril en la insuficiencia renal leve es de 5 a 10 mg.

Tratamiento previo con diuréticos

Después de la primera administración de la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida puede presentarse hipotensión sintomática, más probable en caso de depleción de sal y/o volumen como consecuencia del tratamiento diurético previo. 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.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en las personas de edad avanzada.

En los estudios clínicos, la eficacia y tolerabilidad de lisinopril e hidroclorotiazida, administrados de forma conjunta, fueron similares en pacientes hipertensos jóvenes y ancianos.

Lisinopril, en un rango posológico diario de 20 a 80 mg, fue igualmente efectivo en pacientes hipertensos de edad avanzada (65 años de edad o superior) y no mayores hipersensibles, la monoterapia con lisinopril fue tan efectiva a la hora de reducir la presión arterial diastólica como la de hidroclorotiazida o la de atenolol. En los estudios clínicos, la edad no afectó a la tolerabilidad de lisinopril.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a lisinopril, a cualquiera 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 sulfamida.
- Antecedentes de angioedema con el tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres de la gestación (véanse las 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 con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60ml/min/1,73m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión sintomática

Rara vez se observa hipotensión sintomática en los pacientes hipertensos sin complicaciones y es más probable que suceda en aquellos con hipovolemia, p. ej., por tratamiento diurético, restricción de sal en la alimentación, diálisis, diarrea o vómitos, o en los que tienen una hipertensión grave dependiente de la renina (ver secciones 4.5 y 4.8). Los electrolitos séricos deberían determinarse periódicamente a intervalos adecuados en estos pacientes. En los pacientes con un riesgo aumentado de hipotensión sintomática, el inicio del tratamiento y el ajuste posológico deben realizarse bajo estricta supervisión médica. Se aplican consideraciones semejantes a los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que un descenso excesivo de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Cuando aparece hipotensión, el paciente debe situarse en decúbito supino y, en caso necesario, recibir una infusión intravenosa de solución salina fisiológica. La respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para la administración posterior. Después de restaurar el volumen sanguíneo eficaz y la presión es posible reinstaurar el tratamiento en dosis reducidas, o utilizarse cualquiera de los componentes solos de la forma apropiada.

Pacientes con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica

Al igual que sucede con otros vasodilatadores, Lisinopril/hidroclorotiazida debe administrarse con cautela a pacientes con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos apropiados para pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces cuando el aclaramiento de creatinina es de 30 ml/min o menor (lo que corresponde a una insuficiencia renal moderada o grave).

Lisinopril/hidroclorotiazida no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor o igual a 80 ml/min) hasta que el ajuste de los componentes individuales demuestre la necesidad de las dosis contenidas en el comprimido combinado.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único que han sido tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se han observado aumentos de la urea sanguínea y creatinina sérica, habitualmente reversibles al suspender el tratamiento. Esto es especialmente probable en los pacientes con insuficiencia renal. Cuando también hay hipertensión vasculorrenal, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. En estos casos, el tratamiento debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica con dosis bajas y un ajuste posológico cuidadoso. Dado que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor que contribuya a todo lo anterior, debe vigilarse la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida.

Algunos pacientes hipertensos sin una enfermedad renal preexistente evidente han presentado aumentos de urea sanguínea y creatinina sérica, habitualmente poco importantes y transitorios, cuando lisinopril se administra de forma conjunta con un diurético. Si esto ocurre durante la administración de lisinopril/hidroclorotiazida debe suspenderse su administración. Es posible reinstaurar el tratamiento en dosis reducidas, o utilizarse cualquiera de los componentes sólo de forma apropiada.

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.

Hepatopatía

Las tiazidas deben administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o hepatopatía progresiva, pues cualquier pequeña alteración del equilibrio hidroelectrolítico puede dar lugar a un coma hepático (ver sección 4.3). Rara vez, los inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) la muerte. No se conoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes tratados con lisinopril/hidroclorotiazida que manifiestan ictericia o elevaciones pronunciadas de las enzimas hepáticas deben interrumpir la administración de lisinopril/hidroclorotiazida y ser objeto del seguimiento médico oportuno.

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.

Cirugía/anestesia

En los pacientes que se van a someter a cirugía mayor o durante la anestesia con fármacos productores de hipotensión, lisinopril puede bloquear la formación de angiotensina II, secundaria a la liberación compensadora de renina. Cuando aparece hipotensión y se considera debida a este mecanismo, puede corregirse mediante expansión de volumen.

Efectos metabólicos y endocrinos

Los inhibidores de la ECA y las tiazidas pueden deteriorar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los antidiabéticos, incluida la insulina. En los diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina debe vigilarse estrechamente el control de la glucemia durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede asociarse a elevaciones de las concentraciones de colesterol y triglicéridos

El tratamiento con tiazidas puede precipitar la hiperuricemia y/o gota en determinados casos. No obstante, lisinopril aumenta la eliminación urinaria de ácido úrico y podría atenuar el efecto hiperuricemiante de la hidroclorotiazida.

Desequilibrio electrolítico

Al igual que con cualquier otro paciente tratado con diuréticos, se deben determinar periódicamente los electrolitos séricos a los intervalos apropiados.

Las tiazidas, la hidroclorotiazida entre ellas, puede causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de aviso de desequilibrio de hidroelectrolito son

sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos. Puede aparecer hiponatremia por dilución en pacientes edematosos en climas cálidos. El déficit de cloruro es generalmente leve y no suele requerir tratamiento. Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio y que pueden causar hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar la elevación leve e intermitente del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser un signo de hiperparatiroidismo subyacente. Las tiazidas deben interrumpirse antes de efectuar pruebas de función paratiroidea.

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 sólo 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.

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

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.

Desensibilización

Los pacientes que reciban inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización (p. ej., 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.

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 uso de inhibidores de la ECA. De manera característica, la tos es seca y persistente y desaparece tras suspender el tratamiento. La tos provocada por inhibidores de la ECA debe contemplarse 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).

Embarazo

No debe comenzarse la administración de inhibidores de la ECA durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (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).

Litio

Durante la administración conjunta de litio con inhibidores de la ECA se han comunicado aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y de la toxicidad. Los diuréticos reducen el aclaramiento renal del litio y elevan el riesgo de toxicidad de esta sustancia. No se recomienda el uso de la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida con litio, aunque, si resulta necesaria debe realizarse una monitorización cuidadosa de la concentración sérica de litio (ver sección 4.4).

Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio

El efecto de pérdida de potasio de los diuréticos tiazidas se atenúa normalmente por el efecto conservador de potasio de lisinopril. El uso de suplementos de potasio, fármacos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio puede provocar un incremento significativo del potasio sérico, en particular en los pacientes con insuficiencia renal o diabetes mellitus. Cuando el uso conjunto de lisinopril/hidroclorotiazida y cualquiera de esos fármacos se encuentra indicado, deben utilizarse con precaución y con vigilancia frecuente de la concentración sérica de potasio (ver sección 4.4).

Torsades de pointes inducida por medicamentos

Debido al riesgo de hipopotasemia, la administración conjunta de hidroclorotiazida y medicamentos que induzcan torsades de pointes p. ej., 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).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fármacos antirreumáticos

La administración crónica de AINES (inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico >3 g/día y AINES no selectivos) puede reducir el efecto antihipertensivo y diurético de los inhibidores de la ECA y de los diuréticos tiazida. Además, 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 los ancianos 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.

Otros antihipertensivos

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.

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.

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

La hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente hipopotasemia

Sales de calcio

Cuando se administra con diuréticos tiazídicos puede darse un aumento de la concentración sérica de calcio debido al descenso de su excreción.

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.

Trimetoprim

La administración conjunta de inhibidores de la ECA y tiazidas con trimetoprim aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Sotalol

La hipopotasemia inducida por tiazidas puede aumentar el riesgo de arritmia inducida por sotalol.

Alopurinol

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

Ciclosporina

La administración conjunta de inhibidores de la ECA y ciclosporina aumenta el riesgo de daño renal e hiperpotasemia.

Lovastatina

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

Citostáticos, inmunosupresores y procainamida

La administración conjunta con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de leucopenia (ver sección 4.4).

Alcohol

Cuando se ingiere con alcohol, la combinación lisinopril/hidroclorotiazida puede tener un efecto leve o moderado en la capacidad para conducir y usar máquinas (ver sección 4.7).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda administrar inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los datos epidemiológicos sobre el riesgo de teratogenia tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes. Sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y el tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión o hiperpotasemia). (Ver también sección 5.3, Datos preclínicos sobre seguridad). Si se produce una exposición 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 niños cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente vigilados por si se produce hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida:

Hay poca experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales tampoco son definitivos.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Según el mecanismo de acción farmacológica de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestres puede comprometer la perfusión placentaria del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe usarse para el edema gestacional, la hipertensión del embarazo o la preeclampsia, debido al riesgo de descenso del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, salvo en los casos raros en los que no se pudiera usar otro tratamiento.

Lactancia

Inhibidores de la ECA:

Dado que no existe información sobre el uso de lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, no se recomienda utilizar esta combinación y utilizar otros tratamientos con perfiles de seguridad mejor conocidos durante la lactancia, en especial en lactantes recién nacidos o prematuros.

Hidroclorotiazida:

La hidroclorotiazida pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas que en dosis altas provocan una intensa diuresis pueden inhibir la producción de leche. Por lo tanto, se recomienda no administrar lisinopril/hidroclorotiazida durante este periodo. Si se utiliza lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, las dosis serán las más bajas posibles.

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 un efecto leve o moderado 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. No obstante, estos efectos dependen de la susceptibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos se han observado y descrito durante el tratamiento con lisinopril/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 RAM 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:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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.

Trastornos endocrinos

Raros	Secreción inadecuada de hormona antidiurética
-------	-----------------------------------------------

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raros	Hipoglucemia.
-----------	---------------

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes	Alteraciones del estado de ánimo, síntomas depresivos
Raros	Confusión mental.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes	Mareo, cefalea, síncope.
------------	--------------------------

Poco frecuentes	Parestesias, vértigo, alteraciones del gusto, trastornos del sueño.
Raros	Alteraciones olfativas.
<i>Trastornos cardiacos</i>	
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.
<i>Trastornos vasculares</i>	
Frecuentes	Efectos ortostáticos (incluida la hipotensión ortostática).
Poco frecuentes	Síndrome de Raynaud.
<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 hepatobiliares</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	Exantema, 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 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 desconocida):

<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 e hipopotasemia), aumento del colesterol y triglicéridos, gota.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Intranquilidad, depresión, trastornos del sueño.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Pérdida del apetito, parestesias, sensación de mareo.
<i>Trastornos oculares</i>	Xantopsia, visión borrosa transitoria.
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Vértigo.
<i>Trastornos cardiacos</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 hepato biliares</i>	Ictericia (ictericia colestática intrahepática).
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Reacciones de fotosensibilidad, exantema, 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>Trastornos generales</i>	Fiebre, debilidad.

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: <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, paresia, 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: inhibidor de la ECA (ECA: enzima convertidora de la angiotensina) y diurético tiazida, código ATC: C09B A03

Se trata de una combinación en dosis fijas que contiene lisinopril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) e hidroclorotiazida, un diurético tiazida. Ambos componentes tienen mecanismos de acción complementarios y ejercen un efecto antihipertensivo aditivo.

Lisinopril

Lisinopril es un inhibidor de la peptidil dipeptidasa. Inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que cataliza la conversión de la angiotensina I al péptido vasoconstrictor, angiotensina II. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición de la ECA provoca una reducción de la angiotensina II plasmática, lo que disminuye la actividad vasopresora y la secreción de aldosterona. Este último descenso puede aumentar la concentración sérica de potasio.

Se piensa que el mecanismo por el que el lisinopril reduce la presión arterial consiste fundamentalmente en una supresión del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, si bien lisinopril es antihipertensivo incluso en pacientes con hipertensión con renina baja. La ECA es idéntica a la cininasa II, una enzima que degrada la bradicinina. Se desconoce si los niveles elevados de bradicinina, un péptido vasodilatador potente, participan 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

La hidroclorotiazida es un fármaco diurético y antihipertensivo. Afecta al mecanismo tubular distal renal de reabsorción de electrolitos y aumenta la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis puede acompañarse de una cierta reducción de las concentraciones de potasio y bicarbonato. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas. Las tiazidas no afectan a la presión arterial normal.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración conjunta de lisinopril e hidroclorotiazida afecta poco o nada a la biodisponibilidad de ambos fármacos. El comprimido con la combinación es bioequivalente a la administración conjunta de ambos productos por separado.

Lisinopril

Absorción

Después de la administración oral de lisinopril las concentraciones séricas máximas se alcanzan en unas 7 horas, si bien tendió a observarse un pequeño retraso en el tiempo empleado para alcanzar las concentraciones séricas máximas en pacientes con infarto agudo de miocardio. Basado en la recuperación en orina, la media de la absorción de lisinopril es aproximadamente del 25%, con una importante

variabilidad interpacientes (6%-60%) en todas las dosis estudiadas (5-80 mg). La biodisponibilidad absoluta se reduce aproximadamente el 16% en pacientes con insuficiencia cardiaca.

La absorción de lisinopril no resulta afectada por los alimentos.

Distribución

Lisinopril no parece unirse a otras proteínas séricas, aparte de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).

Los estudios en ratas indican que lisinopril puede atravesar la barrera hematoencefálica.

Eliminación

Lisinopril no se metaboliza y el fármaco absorbido se excreta en su totalidad por orina sin metabolizar.

Tras la administración de varias dosis, lisinopril tiene una semivida eficaz de acumulación de 12,6 horas. El aclaramiento de lisinopril en sujetos sanos es de 50 ml/min. El descenso de las concentraciones séricas muestra una fase terminal prolongada que no contribuye a la acumulación del fármaco. Esta fase terminal representa, probablemente, la unión saturable a la ECA y no es proporcional a la dosis.

Insuficiencia hepática

El deterioro de la función hepática en pacientes cirróticos dio lugar al descenso de la absorción de lisinopril (en torno al 30%, determinado por la recuperación en orina) pero con aumento de la exposición (aproximadamente del 50%) comparado con sujetos sanos, debido al descenso de su eliminación.

Insuficiencia renal

Si bien el deterioro de la función renal disminuye la eliminación de lisinopril, que se excreta a través de los riñones, este descenso puede llegar a ser de trascendencia clínica sólo cuando la filtración glomerular sea menor de 30 ml/min.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de lisinopril en distintos grupos de pacientes renales después de administrar varias dosis de 5 mg

Función renal medida por el aclaramiento de creatinina	n	C_{máx} (ng/ml)	T_{máx} (h)	AUC (0-24 h) (ng•h/ml)	t_{1/2} (h)
> 80 ml/min	6	40,3	6	492 ± 172	6,0 ± 1,1
30 - 80 ml/min	6	36,6	8	555 ± 364	11,8 ± 1,9
5 - 30 ml/min	6	106,7	8	2228 ± 938	19,5 ± 5,2

La media de AUC aumentó en un 13% solamente con aclaramientos de creatinina de 30-80 ml/min, mientras que se han observado incrementos de 4-5 veces del AUC media con aclaramientos de creatinina de 5-30 ml/min.

Lisinopril puede eliminarse mediante diálisis. Durante 4 horas de hemodiálisis las concentraciones plasmáticas de lisinopril disminuyeron como media un 60%, con un aclaramiento en la diálisis de entre 40 y 55 ml/min.

Insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen una mayor exposición a lisinopril cuando se comparan con sujetos sanos (un aumento del AUC como media del 125%), pero basándose en la recuperación del lisinopril en orina puede definirse un descenso de la absorción del 16% aproximadamente comparado con sujetos sanos.

Ancianos

Los pacientes mayores tienen concentraciones sanguíneas más altas y valores también más altos del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (un aumento aproximado del 60%) comparados con pacientes más jóvenes.

Hidroclorotiazida

La semivida plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas cuando las concentraciones plasmáticas se vigilan durante al menos 24 horas.

Al menos el 61% de la dosis se elimina sin metabolizar en 24 horas. La diuresis comienza en 2 horas después de la administración oral de hidroclorotiazida, alcanza el máximo a las 4 horas y dura al menos 6-12 horas.

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la hematoencefálica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Lisinopril e hidroclorotiazida son fármacos que ofrecen una amplia experiencia clínica, tanto individualmente como en combinaciones. Toda la información relevante para el médico prescriptor puede encontrarse en los apartados del Resumen de Características del Producto.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cada comprimido contiene:

Manitol (E421)

Hidrogeno fosfato de calcio anhidro

Almidón de maíz

Almidón de maíz pregelatinizado

Crospovidona

Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVDC/PVC-Aluminio conteniendo 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.

C/ Badajoz, 2. Edificio 2.

28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76.475

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

Septiembre 2012/Diciembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2017

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/>