

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### FICHA TÉCNICA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doneka Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos.

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Doneka Plus contiene 21,8 mg lisinopril dihidrato equivalente a 20 mg de lisinopril anhidro y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Doneka Plus se presenta en forma de comprimidos rosados, redondos, biconvexos con la inscripción “LHZ” en una cara y “32.5” en la otra.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Doneka Plus está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes en los que la terapia combinada es apropiada.

##### 4.2. Posología y forma de administración

###### Posología

La dosis habitual es de 1 comprimido una vez al día. Como el resto de medicamentos de administración única diaria, este medicamento se deberá tomar aproximadamente a la misma hora cada día.

En general, si no se puede alcanzar el efecto terapéutico deseado en un periodo de 2 a 4 semanas con este nivel posológico, la dosis se puede aumentar a 2 comprimidos una vez al día.

###### Poblaciones especiales

###### *Uso en pacientes con la función renal alterada*

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos apropiados para usar en pacientes con alteración renal, no siendo eficaces cuando los valores de aclaramiento de creatinina son de 30 ml/min. o inferiores (es decir, en insuficiencia renal moderada o grave).

Doneka Plus no debe utilizarse como tratamiento inicial en ningún paciente con insuficiencia

renal.

En pacientes con aclaramiento de creatinina de  $>30$  y  $<80$  ml/min., puede utilizarse Doneka Plus, pero sólo después de ajustar la dosificación de cada uno de los componentes por separado.

La dosis inicial de lisinopril recomendada, cuando se emplea sólo en insuficiencia renal leve, es de 5 a 10 mg.

#### *Uso en pacientes tratados con diuréticos*

Puede aparecer hipotensión sintomática, tras la dosis inicial de Doneka Plus; esto es más probable en pacientes con depleción de volumen y/o sal, como consecuencia del tratamiento previo con diuréticos. Deberá interrumpirse el tratamiento con diuréticos 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con Doneka Plus. Si esto no fuese posible, deberá iniciarse el tratamiento con lisinopril solo, en una dosis de 5 mg.

#### *Uso en pacientes de edad avanzada*

En estudios clínicos la eficacia y tolerabilidad de lisinopril e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, fueron similares tanto en pacientes hipertensos de edad avanzada como en jóvenes.

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 en pacientes jóvenes. En pacientes hipertensos de edad avanzada, la monoterapia de lisinopril fue tan efectiva a la hora de reducir la presión arterial diastólica como la de hidroclorotiazida o la de atenolol. En estudios clínicos, la edad no afectó a la tolerabilidad de lisinopril.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lisinopril/hidroclorotiazida en este grupo de pacientes.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al lisinopril, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a la hidroclorotiazida o cualquier otro medicamento derivado de la sulfonamida.
- Antecedentes de reacciones anafilácticas/anafilactoides o angioedema asociado a un tratamiento previo con IECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Uso concomitante de Doneka Plus con sacubitrilo/valsartán. El tratamiento con Doneka Plus no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5).
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6.).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min).
- Anuria.
- Insuficiencia hepática grave.

El uso concomitante de lisinopril/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

### **HIPOTENSIÓN SINTOMÁTICA**

Raramente se ha observado hipotensión sintomática en pacientes hipertensos no complicados, aunque es más probable que ocurra si el volumen de líquidos del paciente ha quedado disminuido, por ejemplo, por terapia diurética, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o tiene una hipertensión grave dependiente de la 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.

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

Si se produjese hipotensión, deberá colocarse al paciente en decúbito supino y, si fuese necesario, se le deberá administrar 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 ser posible volver a iniciar el tratamiento a dosis menores, o con dosis adecuadas de uno solo de los componentes.

En algunos pacientes con fallo cardíaco y presión arterial normal o baja, puede darse un descenso adicional de la presión arterial sistémica con lisinopril. Este efecto es esperado y generalmente no es razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesario una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida.

### **ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA Y MITRAL/MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

Como con otros IECAs, lisinopril se debe administrar con precaución a pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción en la salida del ventrículo izquierdo tal como estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

### **ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL**

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos apropiados para usar en pacientes con alteración renal, no siendo eficaces cuando los valores de aclaramiento de creatinina son de 30 ml/min. o inferiores (es decir, insuficiencia renal moderada o grave).

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

En pacientes con fallo cardíaco, la hipotensión que sigue al inicio del tratamiento con IECAs, puede llevar a un deterioro adicional en la función renal. Se han comunicado casos de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible, en esta situación.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en un único riñón,

que han sido tratados con IECAs, se han observado incrementos de urea sanguínea y creatinina sérica, normalmente reversibles con la suspensión del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también estuviera presente hipertensión renovascular, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estrecha vigilancia médica con dosis bajas y cuidadosa valoración de la dosis. Ya que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anteriormente mencionado, se monitorizará la función renal durante las primeras semanas de tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida.

Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renal preexistente han desarrollado incrementos en urea sanguínea y creatinina sérica, usualmente leves y transitorios cuando se administró lisinopril concomitantemente con un diurético.

Esto es más probable de ocurrir en pacientes con deterioro renal preexistente. Puede requerirse reducción de dosis y/o interrupción del diurético y/o lisinopril.

### **TRATAMIENTO DIURÉTICO PREVIO**

El tratamiento diurético deberá ser interrumpido 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida. Si esto no fuera posible, el tratamiento deberá ser iniciado con una dosis de 5 mg de lisinopril sólo.

### **TRASPLANTE RENAL**

No debe ser utilizado, debido a que no hay experiencia en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a un trasplante renal.

### **REACCIONES ANAFILACTOIDES EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS**

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

Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a ciertos procedimientos de hemodiálisis (por ej., con membranas de flujo alto AN 69 y durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano) y tratados concomitantemente con un IECA. En estos pacientes se deberá tener en cuenta el empleo de un tipo diferente de membrana de diálisis o diferente clase de agente antihipertensivo.

### **REACCIONES ANAFILACTOIDES DURANTE LA AFÉRESIS DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL)**

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

## **INSUFICIENCIA HEPÁTICA**

Las tiazidas deberán utilizarse con precaución en pacientes con función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, puesto que pequeñas alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático (ver sección 4.3). Muy raramente, los IECAs se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa a necrosis fulminante y (a veces) a la muerte. El mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben lisinopril/hidroclorotiazida y que desarrollan ictericia o elevaciones notables de las enzimas hepáticas deberán suspender el tratamiento con este fármaco y someterse a seguimiento médico adecuado.

## **BLOQUEO DUAL DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)**

Existe evidencia de que el uso concomitante de IECAs, 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 IECAs, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.3, 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los IECAs y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

## **CIRUGÍA/ANESTESIA**

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

## **EFFECTOS METABÓLICOS Y ENDOCRINOS**

El tratamiento con IECAs y tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, pudiendo requerirse un ajuste de dosis de los fármacos antidiabéticos, incluyendo insulina. En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina deberá vigilarse estrechamente los niveles glucémicos durante el primer mes de tratamiento con un IECA. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

El aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos puede estar asociado al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Sin embargo, lisinopril puede aumentar el ácido úrico en orina y, por consiguiente, atenuar el efecto hiperuricémico de hidroclorotiazida.

## **DESEQUILIBRIO HIDROELETROLÍTICO**

Como para cualquier paciente sometido a tratamiento diurético, se deberá realizar una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida puede provocar desequilibrio hidroeletrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de alerta del desequilibrio hidroeletrolítico son boca seca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, alteraciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos. Puede aparecer hiponatremia por dilución en pacientes edematosos en clima caluroso. El déficit de cloruro es generalmente leve y no requiere tratamiento. Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede provocar hipomagnesemia.

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

## **HIPERPOTASEMIA**

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

con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

## **PACIENTES DIABÉTICOS**

En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina, se monitorizará estrechamente la glucemia durante el primer mes de tratamiento con IECAs (ver sección 4.5).

## **HIPERSENSIBILIDAD/ANGIOEDEMA**

En raras ocasiones se ha descrito angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe, en pacientes tratados con IECAs, incluyendo lisinopril. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, deberá interrumpirse rápidamente el tratamiento con lisinopril y establecerse un tratamiento y monitorización apropiados, para asegurar la desaparición completa de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Incluso en aquellos casos en los que la inflamación afecta solamente a la lengua, sin que aparezca disnea, puede ser necesario realizar un seguimiento prolongado de los pacientes debido a que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides 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 aquellos 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 IECAs provocan una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en los de otras razas. En pacientes con historial de angioedema no relacionado con terapia con IECAs, puede aumentar el riesgo de angioedema cuando son tratados con un IECA. (ver sección 4.3).

Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de angioedema si se administran de forma concomitante con los IECAs, (ver sección 4.5).

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

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

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

## **DESENSIBILIZACIÓN**

Los pacientes que reciben IECAs durante tratamiento de desensibilización (por ej., picadura de los himenópteros) han presentado reacciones anafilactoides mantenidas. En los mismos pacientes, esas reacciones se han evitado cuando los IECAs se suspendieron temporalmente, pero reaparecieron con una reexposición inadvertida.

## **NEUTROPENIA/AGRANULOCITOSIS**

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

## **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 (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de

hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

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

### **DERRAME COROIDEO, MIOPIA 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.

### **TOXICIDAD RESPIRATORIA AGUDA**

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

### **RAZA**

Los IECAs provocan una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en los de otras razas.

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

### **TOS**

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

### **LITIO**

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

### **USO EN PACIENTES QUE REALICEN DEPORTE**

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

No debe iniciarse el tratamiento con IECAs durante el embarazo. A menos que se considere esencial el uso continuado de los IECAs, las pacientes que estén planeando un embarazo, deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con IECAs debe ser interrumpido inmediatamente y, si fuera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

#### OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

Cuando se combinan con otros medicamentos antihipertensivos, puede producirse un efecto aditivo en la disminución de la presión arterial. Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de IECAs, 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).

#### MEDICAMENTOS QUE AUMENTAN EL RIESGO DE ANGIOEDEMA

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

El tratamiento concomitante de IECAs con inhibidores de la mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero) (por ej. temsirolimus, sirolimus, everolimus) o inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) (por ej. racecadotril), vildagliptina o activadores tisulares de plasminógeno pueden aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

#### LITIO

La utilización simultánea de diuréticos e IECAs reduce el aclaramiento renal de litio y presentan un aumento del riesgo de toxicidad por litio. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de lisinopril e hidroclorotiazida con litio, y deberá realizarse un control cuidadoso de los niveles séricos de litio si se demuestra que es necesaria su combinación (ver sección 4.4.).

#### SUPLEMENTOS DE POTASIO, DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO O SUSTITUTOS DE LA SAL QUE CONTENGAN POTASIO Y OTROS MEDICAMENTOS QUE PUEDAN INCREMENTAR LOS NIVELES SÉRICOS DE POTASIO

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Doneka Plus. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando Doneka Plus se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Doneka Plus con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con un control frecuente del potasio en sangre.

## **MEDICAMENTOS INDUCTORES DE TORSADES DE POINTES**

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

## **ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS/ANTIPSIKÓTICOS/ANESTÉSICOS**

La utilización simultánea de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con IECAs puede producir una disminución adicional de la presión arterial (ver sección 4.4).

La hipotensión postural puede agravarse con la ingesta simultánea de alcohol, barbitúricos o anestésicos.

## **MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES) INCLUYENDO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

La administración crónica de AINEs (incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico  $\geq 3$  g/día y AINEs no selectivos) puede reducir el efecto antihipertensivo y diurético de los IECAs y los diuréticos tiazídicos. Los AINEs y los IECAs ejercen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico y pueden ocasionar un deterioro de la función renal. Este efecto suele ser reversible. Puede aparecer en raras ocasiones insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes con función renal comprometida, como pacientes de edad avanzada o deshidratados.

## **ORO**

En pacientes en tratamiento con IECAs se han registrado más frecuentemente reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación incluidos rubor, náuseas, mareos e hipotensión que pueden ser muy graves) tras la administración de oro inyectable (por ej., aurotiomalato de sodio).

## **SIMPATICOMIMÉTICOS**

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECAs.

Las tiazidas pueden disminuir la capacidad de respuesta arterial a la noradrenalina, pero no lo suficiente para anular la efectividad del agente vasoconstrictor en su uso terapéutico.

## **ANTIDIABÉTICOS**

Los estudios epidemiológicos han indicado que la utilización simultánea de IECAs y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes antidiabéticos orales) puede producir un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Parece que es más probable que ocurra este fenómeno durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con alteración de la función 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.

**AMFOTERICINA B (PARENTERAL), CARBENOXOLONA,  
CORTICOIDES, CORTICOTROPINA (ACTH), LAXANTES  
ESTIMULANTES, DIURÉTICOS KALIURÉTICOS, ÁCIDO SALICÍLICO Y DERIVADOS**

La hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio hidroelectrolítico, en especial al 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**

Cuando se administran de forma concomitante con diuréticos tiazídicos, puede darse un aumento de los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción.

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 CARDIOTÓNICOS**

Hay un aumento del riesgo de toxicidad digitálica asociada a una hipopotasemia inducida por tiazidas, que puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de la digitalis (por ej., el incremento de la irritabilidad ventricular).

### **COLESTIRAMINA Y COLESTIPOL**

Estos medicamentos pueden retrasar o reducir la absorción de la hidroclorotiazida. Por lo tanto, los diuréticos sulfonamídicos deben administrarse al menos 1 hora antes o 4-6 horas después de la ingesta de estos medicamentos.

### **RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES (POR EJ. TUBOCURARINA)**

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

### **TRIMETOPRIM**

La administración concomitante de IECAs 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 concomitante de IECAs y alopurinol aumenta el riesgo de daño renal y puede llevar a un aumento en el riesgo de leucopenia.

## **CICLOSPORINA**

La administración concomitante de IECAs y ciclosporina aumenta el riesgo de daño renal e hiperpotasemia, pudiendo provocar hiperuricemia y complicaciones tipo gota. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

## **HEPARINA**

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

## **LOVASTATINA**

La administración concomitante de IECAs y lovastatina aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

## **CITOSTÁTICOS, INMUNODEPRESORES, PROCAINAMIDA**

La administración concomitante con IECAs puede llevar a un aumento del riesgo de leucopenia.

## **DIAZÓXIDO**

El efecto hiperglucémico del diazóxido puede verse aumentado por las tiazidas.

## **AMANTADINA**

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de los efectos adversos causados por la amantadina.

## **MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS**

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de productos medicamentosos citotóxicos (por ej. ciclofosfamidias, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

## **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).

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

#### Embarazo

#### IECAS

No se recomienda el uso de IECAs durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de los IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los IECAs durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente. Sin embargo, no se puede descartar un pequeño aumento del riesgo. A menos que no se considere esencial el uso continuado de los IECAs, las pacientes que estén planeando un embarazo, deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con IECAs debe ser interrumpido inmediatamente y, si fuera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con IECAs durante el segundo y tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasiemia) (ver también sección 5.3).

Si hubiera habido exposición a IECAs a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar un control de la función renal y el cráneo mediante ecografía.

Los niños cuyas madres hayan tomado IECAs deberán ser observados estrechamente por si desarrollan hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4)

#### Hidroclorotiazida:

Existe una limitada experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. De acuerdo con el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentar y provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio hidro-eléctrico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe emplearse para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de una disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentar, sin efecto beneficioso sobre el desarrollo de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe ser utilizada para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones especiales en los que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

#### Lactancia

##### IECAS

Debido a que no hay información disponible sobre el uso de lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, no se recomienda el uso de lisinopril/hidroclorotiazida, siendo preferibles otros tratamientos con perfiles de seguridad mejor establecidos, especialmente cuando se dé el pecho a un recién nacido o prematuro.

##### Hidroclorotiazida:

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche humana. Las tiazidas en altas dosis causan intensa diuresis que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se utiliza lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, las dosis deben ser las más bajas posibles.

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

Es poco probable que Doneka Plus afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, como otros medicamentos antihipertensivos, Doneka Plus puede provocar mareos o somnolencia en algunas personas, especialmente al inicio del tratamiento, al cambiar de dosis o si se consume alcohol. Se debe advertir a los pacientes que reciben Doneka Plus de que no deben conducir ni manejar máquinas si presentan mareos o somnolencia.

Al conducir vehículos o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que pueden ocurrir mareos ocasionales y cansancio.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Durante el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida se han observado y comunicado las siguientes reacciones adversas con las frecuencias indicadas a continuación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente son tos, mareo, hipotensión y cefalea que pueden aparecer en 1 a 10% de los pacientes tratados. En los estudios clínicos, los efectos secundarios fueron normalmente leves y transitorios, y en la mayoría de los casos, no han requerido la interrupción del tratamiento.

#### **LISINOPRIL:**

##### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Raros: disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito.  
Muy raros: depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis (ver sección 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune.

#### **TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO**

Frecuencia no conocida: reacción anafiláctica/anafilactoide.

#### **TRASTORNOS ENDOCRINOS**

Raros: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

#### **TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN**

Muy raros: hipoglucemia.

#### **TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

Poco frecuentes: alteraciones del estado de ánimo, alucinaciones.  
Raros: confusión mental.  
Frecuencia no conocida: síntomas depresivos.

## TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Frecuentes:	mareo, cefalea, síncope.
Poco frecuentes:	parestesia, vértigo, alteraciones del sentido del gusto, trastornos del sueño.
Raros:	alteración del olfato

## TRASTORNOS CARDIACOS

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

## TRASTORNOS VASCULARES

Frecuentes:	efectos ortostáticos (incluida hipotensión).
Poco frecuentes:	fenómeno de Raynaud.
Frecuencia no conocida:	rubor.

## TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS

Frecuentes:	tos (ver sección 4.4).
Poco frecuentes:	rinitis.
Muy raros:	broncoespasmo, sinusitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

## TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Frecuentes:	diarrea, vómitos.
Poco frecuentes:	náuseas, dolor abdominal e indigestión. Raros: sequedad de boca.
Muy raros:	pancreatitis, angioedema intestinal.

## TRASTORNOS HEPATOBILIARES

Poco frecuentes:	aumento de las enzimas hepáticas y bilirrubina.
Muy raros:	hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia y fallo hepático (ver sección 4.4)*

## TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

Poco frecuentes:	erupción, prurito.
Raros:	hipersensibilidad/edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4), urticaria, alopecia, psoriasis.
Muy raros:	diaforesis, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo.**

## TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

Frecuentes: disfunción renal.  
Raros: uremia, insuficiencia renal aguda.  
Muy raros: oliguria/anuria.

## TRASTORNOS DEL SISTEMA APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA

Poco frecuentes: impotencia.  
Raros: ginecomastia.

## TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES DEL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

Poco frecuentes: fatiga, astenia.

## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Poco frecuentes: aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sérica, hiperpotasemia.  
Raros: hiponatremia.

\* Muy raramente se ha comunicado que en algunos pacientes el desarrollo de hepatitis ha evolucionado hasta la insuficiencia hepática. Durante el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida, los pacientes que desarrollen ictericia o experimenten un importante aumento de las enzimas hepáticas, deberán interrumpir el tratamiento y se les deberá realizar un seguimiento médico adecuado.

\*\* Se ha comunicado un complejo sintomático que puede incluir una o más de las siguientes situaciones: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, eosinofilia y leucocitosis, erupción cutánea, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

**Hidroclorotiazida** (frecuencia no conocida):

**Infecciones e infestaciones:** sialadenitis.

**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):** cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica e hipomagnesemia), aumento del colesterol triglicéridos, gota.

**Trastornos psiquiátricos:** inquietud, depresión, alteraciones del sueño.

**Trastornos del sistema nervioso:** pérdida del apetito, parestesia, sensación de mareo.

**Trastornos oculares:** xantopsia, visión borrosa transitoria, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo.

#### **TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO: VÉRTIGO.**

**Trastornos cardíacos:** hipotensión postural.

**Trastornos vasculares:** vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea).

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disnea (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), *frecuencia muy rara:* síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4).

**Trastornos gastrointestinales:** irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis.

**Trastornos hepatobiliares:** ictericia (ictericia colestásica intrahepática).

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** reacciones de fotosensibilidad, erupción cutánea, reacciones cutáneas tipo lupus eritematoso, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilácticas, necrólisis epidérmica tóxica.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** espasmo muscular, debilidad muscular.

**Trastornos renales y urinarios:** disfunción renal y nefritis intersticial.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** fiebre, debilidad, lupus eritematoso sistémico.

#### 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 la HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

#### 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**

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

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de suero fisiológico. Si se

produce hipotensión, deberá colocarse al paciente en decúbito supino. En caso de estar disponible, también puede considerarse el tratamiento con una perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Si la administración es reciente, se tomarán medidas para eliminar el lisinopril (por ej., inducción de vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Puede retirarse el lisinopril de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la utilización de un marcapasos. Deberán controlarse con frecuencia las constantes vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y creatinina.

Los síntomas adicionales de sobredosis de hidroclorotiazida son aumento de la diuresis, disminución del conocimiento (incluyendo coma), convulsiones, paresia, arritmias cardíacas, fallo renal. La bradicardia o reacciones vagales generales deben ser tratadas mediante la administración de atropina. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasemia podría acentuar las arritmias cardíacas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Doneka Plus es un producto de combinación a dosis fija conteniendo lisinopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) e hidroclorotiazida, un diurético tiazídico; ambos compuestos presentan mecanismos de acción complementarios y ejercen un efecto antihipertensivo adicional.

Lisinopril es un inhibidor de la peptidil dipeptidasa, la cual inhibe la ECA que cataliza la conversión de 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 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. La ECA es idéntica 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 IECA 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 IECAs y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los IECAs 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 IECA 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, que afecta al mecanismo tubular renal distal de la reabsorción de electrolitos y aumenta la excreción de sodio y de cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis puede estar acompañada de cierta pérdida de potasio y bicarbonato. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas, pero normalmente no afectan la presión arterial normal.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y de 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$  mg acumulados) se asoció con una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para CBC y 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%: 1,71-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de lisinopril e hidroclorotiazida no presenta efecto, o de existir es escaso, sobre la biodisponibilidad de cualquiera de estos fármacos. El comprimido de la combinación es bioequivalente a la administración concomitante de dichos fármacos de forma individual.

### LISINOPRIL:

#### Absorción

Tras la administración oral de lisinopril, se presentan las concentraciones séricas máximas en un plazo de 7 horas, si bien se observó una tendencia a un pequeño retraso en la consecución de estas concentraciones séricas máximas en pacientes con infarto agudo de miocardio. Según la recuperación urinaria, la absorción media de lisinopril es del 25%, con una variabilidad entre pacientes del 6-60% en el intervalo de dosis estudiado (5-80 mg). En los pacientes con insuficiencia cardiaca, la biodisponibilidad absoluta se reduce aproximadamente un 16%. La absorción de lisinopril no se altera con la presencia de alimentos.

#### Distribución

Lisinopril no parece unirse a proteínas séricas diferentes de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los estudios en ratas indican que lisinopril apenas atraviesa la barrera hemato-encefálica.

### Eliminación

Lisinopril no sufre metabolismo y se excreta sin cambios en la orina. Tras la administración múltiple, lisinopril presenta una semivida de acumulación eficaz de 12,6 horas. El aclaramiento de lisinopril en pacientes sanos es aproximadamente de 50 ml/min. La disminución de las concentraciones séricas muestra una fase terminal prolongada, que no contribuye a la acumulación del fármaco. Esta fase terminal probablemente representa una unión saturable la ECA y no es proporcional a la dosis.

### Alteración hepática

La alteración hepática en pacientes cirróticos produjo una disminución de la absorción de lisinopril (alrededor de un 30%, determinado mediante recuperación urinaria) y un aumento en la exposición (alrededor de un 50%) en comparación con personas sanas debido a una disminución del aclaramiento.

### Alteración renal

La alteración renal disminuye la eliminación de lisinopril, que se excreta a través de los riñones, aunque esta disminución sólo comienza a ser clínicamente importante cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min.

## **PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL LISINOPRIL EN DISTINTOS GRUPOS DE PACIENTES RENALES DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS MÚLTIPLE DE 5 MG.**

Función Renal Medido según el aclaramiento de creatinina	n	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	AUC (0-24 hrs) (ng/hr /ml)	t <sub>1/2</sub> (hr)
> 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	2.228+/-938	19,5+/-5,2

Con un aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min, el valor medio de AUC aumentó únicamente en un 13%, mientras que con un aclaramiento de creatinina de 5-30 ml/min, este valor se incrementó de 4 a 5 veces.

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

### Insuficiencia cardiaca

Los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan una exposición mayor a lisinopril en comparación con personas sanas (aumento promedio del AUC del 125%), aunque según la recuperación urinaria de este fármaco, existe una disminución de la absorción de alrededor del 16% en comparación con personas sanas.

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada tienen concentraciones plasmáticas mayores y valores superiores del área

bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (aumento de alrededor del 60%) en comparación con las personas jóvenes.

### **HIDROCLOROTIAZIDA:**

Cuando los niveles plasmáticos se monitorizan durante al menos 24 horas, se ha observado que la vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61% de la dosis se elimina inalterada en un plazo de 24 horas. Después de la administración oral de hidroclorotiazida, en dos horas comienza la diuresis y los picos en aproximadamente 4, perdurando de 6 a 12 horas. Hidroclorotiazida cruza la barrera placentaria pero no la hematoencefálica.

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

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Manitol (E421)  
Hidrógeno fosfato de calcio dihidratado  
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 conservar a temperatura superior a 40°C.

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

Envase conteniendo blisters de PVC/Al de 28 o 500 comprimidos de 20/12,5 mg de lisinopril/hidroclorotiazida por comprimido.

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

Ninguna especial.

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

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

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

Nº de Registro: 60.735

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

Fecha de la primera autorización: 01 Julio 1995  
Fecha de la última renovación: Julio 2005.

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

Septiembre 2022