

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de lisinopril (como dihidrato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, redondos (de 8 mm de diámetro), con una línea de rotura, marcados con “LH” en una cara.

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

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

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

Los comprimidos de 20 mg/12,5 mg se pueden administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente mediante la monoterapia de 20 mg de lisinopril (ver sección 4.4).

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

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

##### Insuficiencia renal

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

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg de lisinopril como monoterapia en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

### Pacientes tratados con diuréticos

Tras la dosis inicial puede producirse hipotensión sintomática, especialmente en pacientes con depleción de volumen y/o salina como consecuencia de una terapia diurética. Se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos durante 2-3 días antes de la administración de la combinación de lisinopril/hidroclorotiazida. Si no es posible, se debe iniciar el tratamiento con 5 mg de lisinopril sólo. Se debe monitorizar la función renal y el potasio sérico. Las dosis posteriores de lisinopril deben ajustarse de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. En caso de que se requiriera, el tratamiento con diuréticos puede ser reiniciado (ver sección 4.4 y sección 4.5).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la combinación de lisinopril/hidroclorotiazida en niños. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños.

### Pacientes de edad avanzada

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

### Forma de administración

Vía oral.

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a algún inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), a otros medicamentos derivados de sulfonamidas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- antecedentes de angioedema asociados con a tratamiento previo con inhibidores ECA,
- angioedema hereditario o idiopático,
- segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6),
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min),
- anuria,
- insuficiencia hepática grave,
- el uso concomitante lisinopril/hidroclorotiazida con medicamentos que contienen aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (GFR<60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1),

uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.4 y 4.5).

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

### Hipotensión sintomática

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

En pacientes con un mayor riesgo de hipotensión sintomática, el inicio del tratamiento y el ajuste posológico deben monitorizarse bajo estrecha supervisión médica.

Debe 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 puede 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 fisiológico salino.

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.

#### Estenosis de la válvula mitral y aórtica/cardiomiopatía hipertrófica

Como con otros vasodilatadores, la combinación de lisinopril/hidroclorotiazida se administrará con precaución en pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo tal como estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica.

#### Insuficiencia renal

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

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

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la hipotensión tras el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA puede conducir a disfunciones adicionales de la función renal. En esta situación se ha detectado insuficiencia renal aguda, normalmente reversible.

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

Algunos pacientes hipertensos sin disfunción renal vascular pre-existente aparente han desarrollado incrementos en los niveles de urea y creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, con la administración concomitante de lisinopril y un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal pre-existente. Puede ser necesario disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento con el diurético o lisinopril.

#### Antes del tratamiento con diuréticos

El tratamiento con diuréticos se debe interrumpir 2-3 días antes del comienzo del tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida. Si esto no es posible, el tratamiento debe reiniciarse solamente con lisinopril, con una dosis de 5mg.

#### Trasplante renal

Este medicamento no se debe utilizar, debido a que no hay experiencia en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a un trasplante renal.

#### Reacciones anafilácticas en pacientes hemodializados

El uso de lisinopril/hidroclorotiazida no está indicado en pacientes que requieran diálisis por insuficiencia renal. Se han detectado reacciones anafilácticas en pacientes, sometidos a ciertos procedimientos de

hemodiálisis (por ejemplo con membranas de alto flujo AN69 y durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato dextrano) y tratados de manera concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes debe tenerse en cuenta de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o medicamentos antihipertensivos diferentes.

#### Reacciones anafilácticas relacionadas con la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)

En raras ocasiones, los pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato dextrano han producido reacciones anafilácticas que ponen en riesgo la vida. Estos síntomas pueden evitarse con una interrupción temporal del tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis.

#### Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o alteración hepática progresiva, puesto que pequeñas alteraciones del equilibrio hidro-electrolítico pueden precipitar un coma hepático (ver sección 4.3). Raramente se ha asociado a los inhibidores de la ECA con un síndrome que se inicia con ictericia colestática o hepatitis y progresa hasta necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Pacientes en tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida que desarrollen ictericia o un notable incremento de los enzimas hepáticos deben interrumpir el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida y recibir medicación de continuación adecuada.

#### Cirugía/anestesia

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

#### Efectos metabólicos y endocrinos

En pacientes diabéticos tratados con medicamentos antidiabéticos orales o insulina, los niveles de glucemia se deben monitorizar estrechamente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor ECA. El tratamiento con tiazidas puede empeorar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de las dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

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

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

#### Balance electrolítico

Como en cualquier paciente que reciba tratamiento antidiurético, es aconsejable determinar periódicamente los electrolitos séricos a intervalos regulares.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio electrolítico o de fluidos (hipocalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los síntomas asociados a este tipo de desequilibrio son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, dolores musculares o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos. En pacientes edematosos en climas cálidos puede darse hiponatremia dilucional. El déficit de cloruros es generalmente leve y no requiere tratamiento. Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, que puede dar lugar a hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario y causar aumento ligero e intermitente del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de un enmascarado hiperparatiroidismo.

El tratamiento con tiazidas debe interrumpirse antes de que se lleve a cabo el test de la función paratiroidea.

### Hipercalemia

Los inhibidores ECA 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, diabetes mellitus y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio y/o los pacientes que toman otros fármacos que se asocian a un aumento del potasio sérico (p. ej, heparina, 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. Si se considera adecuada la utilización simultánea de los anteriores agentes, se recomienda una monitorización regular de la concentración sérica de potasio. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben inhibidores ECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (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 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo lisinopril. Esto puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, el tratamiento con lisinopril debe interrumpirse rápidamente el tratamiento con lisinopril y establecerse un tratamiento y monitorización apropiados, para asegurar la desaparición completa de los síntomas antes de dar el alta al paciente. Incluso en aquellos casos en los que la inflamación se produzca solo en la lengua, sin que aparezca disnea, los pacientes pueden requerir una observación prolongada debido a que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede no ser suficiente.

Muy raramente, se han producido desenlaces fatales debidos a un angioedema asociado con edema laríngeo o edema de lengua. Los pacientes con implicación de la lengua, glotis o laringe, están predispuestos a experimentar obstrucción de las vías respiratorias, especialmente en aquellos con un historial de cirugía en las vías respiratorias. En tales casos se debe instaurar una terapia de emergencia inmediatamente. Esto puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de las vías respiratorias. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta que se haya producido una completa resolución de los síntomas.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina producen una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en pacientes que en los de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico no relacionado con el tratamiento con inhibidores del ECA, presentan mayor riesgo de padecer angioedema durante el tratamiento (ver sección 4.3).

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

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

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

### Desensibilización

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

### Neutropenia/Agranulocitosis

Se han detectado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin ningún otro factor de complicación raramente se presenta neutropenia. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la retirada del inhibidor de la ECA. Lisinopril debe usarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de éstos factores, especialmente si hay una disfunción renal preexistente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, que en algunos casos no respondieron al tratamiento intensivo con antibióticos. Si se usa lisinopril en estos pacientes, se recomienda realizar una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y deberá indicarse a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección (ver sección 4.8).

### Raza

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 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 inhibidores del ECA. Generalmente, la tos es no productiva, persistente y cesa después de suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECAs debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

### Litio

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

### Test antidopaje

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

### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento anti-hipertensivo 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 inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### **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 ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Derrame derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una disminución en la agudeza visual o dolor ocular que ocurre normalmente entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida de visión permanente. El tratamiento principal es interrumpir el uso de tiazida lo antes posible. Puede ser necesario el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgos para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

#### Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

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

#### **Sodio**

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

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

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

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

El uso concomitante de inhibidores ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

##### Litio

Se han reportado aumentos reversibles en las concentraciones de litio sérico, así como toxicidad, durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos e IECAS reduce el aclaramiento renal de litio y presentan un aumento del riesgo de toxicidad por litio. Por lo tanto, la co-administración de litio con lisinopril/hidroclorotiazida no es recomendable. Si esta combinación fuera necesaria, se deben monitorizar los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

##### Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio

El efecto de pérdida de potasio de los diuréticos tiazídicos normalmente se ve atenuado por el efecto de conservación de potasio de lisinopril.

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con lisinopril. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes mellitus, pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando lisinopril 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 lisinopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviere indicado, se utilizarán con precaución y con un controles frecuentes del potasio en sangre (ver sección 4.4).

#### Medicamentos inductores de torsades de pointes

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

#### Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos

El uso concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA pueden provocar una mayor disminución adicional de la presión sanguínea (ver sección 4.4).

#### Antinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ácido acetilsalicílico

La administración crónica de AINEs (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2) puede reducir el efecto antihipertensivo de inhibidores de la ECA. Los AINEs e inhibidores de la ECA pueden tener un efecto aditivo en el deterioro de la función renal. Estos efectos normalmente son reversibles. Raramente, se puede producir fallo renal agudo, especialmente en pacientes con función renal comprometida tales como pacientes de edad avanzada o deshidratados.

#### Oro

Las reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación incluidos rubor, náuseas, mareos e hipotensión, pueden ser muy graves) seguidos de la inyección de oro (por ejemplo aurotiomato sódico) se han detectado más frecuentemente en pacientes que están recibiendo tratamiento con inhibidores de la ECA.

#### Simpatomiméticos

Pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

#### Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina con IECAs, ARBs o aliskirén

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).

#### Otros agentes antihipertensivos

El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de lisinopril/hidroclorotiazida. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores pueden reducir aún más la presión arterial.

#### Antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos indican que la administración concomitante de inhibidores del ECA y antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucemiantes orales) puede provocar un efecto sinérgico en la disminución de glucosa en sangre con mayor riesgo de hipoglicemia. Este fenómeno es más probable durante las primeras semanas de tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal.



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

Hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio hidroelectrolítico, en particular la hipopotasemia.

Sales de calcio

La administración concomitante con diuréticos tiazídicos puede aumentar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción cuando se administran de forma concomitante con diuréticos tiazídicos.

Glucósidos cardiotónicos

Hay un aumento del riesgo de toxicidad digitalica asociada a una hipopotasemia inducida por tiazidas.

Colestiramina, colestipol

Estos pueden retrasar o reducir la absorción de la hidroclorotiazida. Por tanto los diuréticos sulfanamídicos deben tomarse al menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después de la toma de estos medicamentos.

Relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo tubocurarina)

Los efectos de estos medicamentos pueden potenciarse por hidroclorotiazida.

Sotalol

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

Alopurinol

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

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores ECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina

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

Lovastatina

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

Citostáticos, inmunosupresores, procainamida

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

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

La combinación de lisinopril/hidroclorotiazida puede tener un efecto de leve a moderado en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.7).

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

Embarazo

*Inhibidores de la ECA*

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente, sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tengan un perfil de seguridad conocido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con 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 tercer trimestre induce fototoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipercalemia) (ver también sección 5.3). Si se produce una exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores del ECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Hidroclorotiazida*

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios con animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestres de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentar y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia. Hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen de plasma e hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en la mujer embarazada excepto en las escasas situaciones en las que otro tratamiento no podría utilizarse.

#### Lactancia

##### *Inhibidores de la ECA*

Debido a que no hay información disponible relativa al uso de lisinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, lisinopril/hidroclorotiazida no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente durante la lactancia de recién nacidos o prematuros.

##### *Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se excreta en leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas en altas dosis pueden producir diuresis intensa 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 mantenerse lo más bajas posibles.

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

Como con otros antihipertensivos, lisinopril/hidroclorotiazida puede tener un efecto de leve a moderado sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Especialmente al inicio del tratamiento o cuando se modifica la dosis y también cuando se combina con alcohol, pero estos efectos dependen de la sensibilidad

individual. Al conducir o utilizar maquinaria se debe tener en cuenta que se puede producir ocasionalmente mareo o cansancio.

#### 4.8. Reacciones adversas

Se han notificado y observado las siguientes reacciones adversas debidas al tratamiento con lisinopril y/o hidroclorotiazida con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

#### Lisinopril:

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Raras	Disminución en la hemoglobina, disminución en hematocrito.
Muy raras	Depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia neutropenia, agranulocitosis (ver sección 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune.
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Raras	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy raras	Hipoglucemia.
<b>Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareo, dolor de cabeza, síncope.
Poco frecuentes	Parestesia, vértigo, alteración del sentido del gusto, trastornos del sueño, trastornos del humor.
Raras	Confusión mental.
Frecuencia no conocida	Síntomas depresivos.
<b>Trastornos cardíacos y vasculares</b>	
Frecuentes	Efectos ortostáticos (incluyendo hipotensión ortostática).
Poco frecuentes	Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4), palpitaciones, taquicardia, síndrome de Raynaud.
Frecuencia no conocida	Rubor.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Tos (ver sección 4.4).
Poco frecuentes	Rinitis.
Muy raras	Broncoespasmo, sinusitis, alveolitis alérgica/pneumonía eosinofílica.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Diarrea, vómitos.
Poco frecuentes	Náuseas, dolor abdominal e indigestión.

Raras	Sequedad bucal.
Muy raras	Pancreatitis, angioedema intestinal.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas y bilirrubina.
Muy raras	Hepatitis – hepatocelular o colestático, ictericia, fallo hepático (ver sección 4.4)*.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Erupción, prurito.
Raras	Hipersensibilidad/edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4), urticaria, alopecia, psoriasis.
Muy raras	Diaforesis, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo**.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Disfunción renal.
Raras	Uremia, fallo renal agudo.
Muy raras	Oliguria/anuria.
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes	Impotencia.
Raras	Ginecomastia.
<b>Trastornos generales y del lugar de administración</b>	
Poco frecuentes	Astenia, fatiga.
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Poco frecuentes	Aumento en la urea sanguínea, aumento en la creatinina en sangre, hipercalcemia.
Raras	Hiponatremia

\*En muy raras ocasiones, se han notificado en algunos pacientes, el desarrollo no deseado de hepatitis que ha evolucionado a una insuficiencia hepática. Los pacientes que han recibido lisinopril/hidroclorotiazida y desarrollen ictericia o elevaciones de las enzimas hepáticas, deben interrumpir el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida y recibir un adecuado seguimiento médico.

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

**Hidroclorotiazida**(frecuencia no conocida)

<b>Infecciones e infestaciones</b>	Sialandelitis.
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición.</b>	Anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipocalcemia, alcalosis hipoclorémica e hipomagnesemia), aumento en el colesterol y triglicéridos, gota.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Inquietud, depresión, trastornos del sueño.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Pérdida de apetito, parestesia, mareos.
<b>Trastornos oculares</b>	Xantopsia, visión borrosa transitoria, derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado.
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Vértigo.
<b>Trastornos cardiacos</b>	Hipotensión postural.
<b>Trastornos vasculares</b>	Angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea).
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis.
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Ictericia (ictericia intrahepática colestática).
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Reacciones de fotosensibilidad, erupción, lupus eritematoso cutáneo, reacciones de tipo eritematoso, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilácticas, necrólisis toxica epidérmica.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Espasmos musculares, debilidad muscular.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Disfunción renal, nefritis intersticial.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fiebre, debilidad.

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

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar 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 disponibles de sobredosis en humanos son limitados. Los síntomas asociados a sobredosis con inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteración de los electrolitos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

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

Los síntomas adicionales de sobredosis con hidroclorotiazida son incremento de la diuresis, pérdida de conciencia (incluyendo coma), convulsiones, parestias, arritmias cardíacas e insuficiencia renal. Bradicardia o extensas reacciones vagales deben ser tratadas administrando atropina. Si se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar arritmias cardíacas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

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

#### **Lisinopril**

Lisinopril es un inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa. Inhibe el enzima convertidor de angiotensina (ECA), que cataliza la conversión de angiotensina I al péptido vasoconstrictor, angiotensina II. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona a través de la corteza suprarrenal. La inhibición del ECA da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II en plasma, 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 también tener acción antihipertensiva en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina. El ECA es idéntico a quininasa II, enzima que degrada la bradiquinina. Todavía no se ha dilucidado si los niveles elevados de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador, juegan un papel en los efectos terapéuticos de lisinopril.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and incombination 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 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**

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

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

Lisinopril puede atenuar la pérdida de potasio inducida por hidroclorotiazida.

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

El comprimido de la combinación es bioequivalente a la administración por separado de cada uno de los principios activos.

### Absorción

Lisinopril: aproximadamente un 25% con una variabilidad interindividual (6 a 60%) en todas las dosis ensayadas (5 a 80 mg). La absorción de lisinopril no se ve afectada por los alimentos.

La concentración sérica máxima se alcanza en las 6 a 8 horas. El efecto sobre la presión sanguínea se observa tras 1 a 2 horas. El efecto es máximo tras 6 horas y dura al menos 24 horas.

Hidroclorotiazida: el efecto diurético aparece en dos horas. El efecto máximo se observa tras 4 horas. El efecto diurético clínicamente adecuado dura entre 6 y 12 horas.

### Distribución

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

### Metabolismo o Biotransformación

Ambos principios activos se eliminan de forma inalterada por los riñones. Aproximadamente un 60% de hidroclorotiazida administrada por vía oral se elimina en 24 horas.

Semi-vida: lisinopril: 12 horas tras administración repetida. Hidroclorotiazida: de 5 horas y media hasta 15 horas.

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

En base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para humanos de toxicidad con administración repetida, genotoxicidad ni potencial carcinogénico. En animales de laboratorio, los inhibidores del ECA inducen reacciones adversas 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  
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

Blisters de PVC/PVDC/aluminio.  
Envase de PP con tapón desecante de LDPE.

Formatos:

Blisters:

Blisters de 10, 28, 30, 50, 56, 60, 98 100, 50x1 (unidosis), 100x1 (unidosis) y 500x1 (unidosis) comprimidos.

Envase de PP:

100 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.



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

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

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Lisinopril/Hidroclorotiazida Sandoz 20 mg/12,5 mg comprimidos      EFG N° Reg.: 65.844

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

Fecha de la primera autorización: 12/enero/2004  
Fecha de la última renovación: 10/septiembre/2008

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

03/2021

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/>